

Aus der Klinik für Gastroenterologie, Infektiologie und Rheumatologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Evaluierung der verschiedenen Testverfahren und klinischer
Parameter zum Nachweis einer klinisch relevanten CMV-Kolitis
bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Linda Henning

aus Berlin

Datum der Promotion: 09.12.2016

Inhalt

| | |
|---|----|
| Abbildungsverzeichnis..... | 4 |
| Tabellenverzeichnis..... | 5 |
| Abkürzungsverzeichnis..... | 6 |
| Abstract..... | 7 |
| 1 Einleitung | 11 |
| 1.1 Die chronisch entzündlichen Darmerkrankungen..... | 11 |
| 1.1.1 Epidemiologie und Klinik | 11 |
| 1.1.2 Therapie..... | 13 |
| 1.2 Das Cytomegalievirus | 15 |
| 1.3 CMV-Kolitis bei Patienten mit CED | 16 |
| 1.3.1 Prävalenz, klinisches Erscheinungsbild und Bedeutung..... | 16 |
| 1.3.2 Nachweis einer CMV-Infektion | 18 |
| 1.3.3 Therapie..... | 19 |
| 1.4 Zusammenfassung | 19 |
| 1.5 Fragestellung der Arbeit..... | 20 |
| 2 Methoden | 21 |
| 2.1 Rekrutierung der Patienten | 21 |
| 2.2 Ethik | 22 |
| 2.3 Definition der verwendeten Scores | 22 |
| 2.3.1 Partial Mayo Score..... | 22 |
| 2.3.2 Harvey-Bradshaw-Index..... | 23 |
| 2.4 Definition von Schub, Ansprechen und Remission..... | 24 |
| 2.5 Definition der Einschlusskriterien | 24 |
| 2.6 Definition der Ausschlusskriterien | 25 |
| 2.7 Einteilung der Patientenkollektive | 25 |
| 2.8 Die Case Report Forms | 26 |
| 2.9 Statistische Auswertung..... | 27 |
| 2.10 Laborwerte..... | 29 |
| 2.11 Genauigkeit der PCR..... | 29 |
| 2.12 Sensitivitätsanalyse | 30 |
| 3 Ergebnisse | 31 |
| 3.1 Einleitung..... | 31 |

| | | |
|-------|---|----|
| 3.2 | Darstellung der Patientenkollektive | 32 |
| 3.2.1 | Einleitung | 32 |
| 3.2.2 | Patienten mit einer klinisch relevanten CMV-Kolitis | 34 |
| 3.2.3 | Patienten mit Schub ohne klinisch relevante CMV-Kolitis | 36 |
| 3.3 | Vergleich der beiden Kollektive | 37 |
| 3.3.1 | Vergleich der Einschlusskriterien | 37 |
| 3.3.2 | Vergleich Demographie, Klinik und Laborparameter | 39 |
| 3.3.3 | Vergleich Nebenerkrankungsprofil | 40 |
| 3.4 | Sensitivität und Spezifität der verschiedenen Testverfahren | 41 |
| 3.4.1 | ROC Kurve der CMV-PCR im Serum | 42 |
| 3.4.2 | Sensitivitätsanalyse | 45 |
| 3.5 | Positiv und negativ prädiktive Werte der Testverfahren | 47 |
| 3.6 | Likelihood Ratios der Testverfahren | 48 |
| 4 | Diskussion | 49 |
| 4.1 | Prävalenz der CMV-Kolitis | 49 |
| 4.2 | Vergleich der beiden Patientenkollektive | 49 |
| 4.3 | Sensitivität und Spezifität der Testverfahren | 51 |
| 4.4 | Schwächen der Arbeit | 53 |
| 4.4.1 | Auswertbarkeit der Akten | 53 |
| 4.4.2 | Messungengenauigkeit | 54 |
| 4.4.3 | Immunglobuline | 54 |
| 4.5 | Stärken der Arbeit | 54 |
| 4.5.1 | Kollektivgröße | 54 |
| 4.5.2 | Diagnostische Phase III-Studie | 54 |
| 4.6 | Fazit | 55 |
| 5 | Literaturverzeichnis | 57 |
| 6 | Eidesstattliche Versicherung / Anteilserklärung | 63 |
| 7 | Lebenslauf | 64 |
| 8 | Publikationsliste | 65 |
| 9 | Danksagung | 66 |
| 10 | Anhang | 67 |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abbildung 1: Darstellung des untersuchten Patientenkollektivs | 31 |
| Abbildung 2: Kollektiv der Patienten mit positivem CMV-Nachweis | 33 |
| Abbildung 3: Prozentualer Anteil der Patienten (CMV-Kolitis vs Schub) eingeteilt in die Anzahl der erfüllten Einschlusskriterien. | 38 |
| Abbildung 4: Prozentualer Anteil der Patienten (CMV-Kolitis vs Schub) an den drei Einschlusskriterien. | 39 |
| Abbildung 5: ROC-Kurve der CMV-PCR im Serum | 43 |

Tabellenverzeichnis

| | | |
|-------------|--|----|
| Tabelle 1: | Histologische Befunde von Colitis ulcerosa und Morbus Crohn | 12 |
| Tabelle 2: | Medikamente zur Behandlung der CED nach DGVS-Leitlinien | 14 |
| Tabelle 3: | Der Partial Mayo Score | 23 |
| Tabelle 4: | Der Harvey Bradshaw Index | 23 |
| Tabelle 5: | Definition von schwerem Schub, klinischem Ansprechen und Remission | 24 |
| Tabelle 6: | Demographisches Profil der 109 Patienten | 32 |
| Tabelle 7: | Testergebnisse der Patienten mit positivem CMV-Nachweis | 34 |
| Tabelle 8: | Vergleich der beiden Kollektive | 40 |
| Tabelle 9: | Vergleich der Nebenerkrankungen der zwei Kollektive | 41 |
| Tabelle 10: | Sensitivität und Spezifität der Tests | 42 |
| Tabelle 11: | Youden-Index der vier Testverfahren | 42 |
| Tabelle 12: | Koordinaten der ROC-Kurve | 44 |
| Tabelle 13: | Berechnung Youden-Index | 44 |
| Tabelle 14: | Sensitivität und Spezifität der Tests hypothetischer Fall 1 | 45 |
| Tabelle 15: | Sensitivität und Spezifität der Tests hypothetischer Fall 2 | 46 |
| Tabelle 16: | Vergleich Sensitivität/Spezifität nach Sensitivitätsanalyse | 47 |
| Tabelle 17: | Positiv und negativ prädiktive Werte | 47 |
| Tabelle 18: | Positive (LR+) und negative Likelihood Ratios (LR-) | 48 |
| Tabelle 19: | Vergleich Sensitivität und Spezifität mit der Literatur | 53 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-------------|--|
| 95 %-CI | 95%-Konfidenzintervall |
| Abb. | Abbildung |
| BAL | Bronchoalveoläre Lavage |
| CBF | Campus Benjamin Franklin |
| CCM | Campus Charité Mitte |
| CED | Chronisch entzündliche Darmerkrankung |
| CMV | Cytomegalievirus |
| COPD | Chronisch obstruktive Lungenerkrankung |
| CRF | Case Report Form |
| CRP | C-reaktives Protein |
| CU | Colitis ulcerosa |
| EBV | Epstein-Barr-Virus |
| EIM | Extraintestinale Manifestation |
| GCV | Ganciclovir |
| HBI | Harvey-Bradshaw-Index |
| H&E-Färbung | Hämatoxylin-Eosin-Färbung |
| HHV | Humanes Herpesvirus |
| HIV | Humanes Immundefizienz Virus |
| IgA/M/G | Immunglobulin A/M/G |
| IHC | Immunhistochemie |
| KHK | Koronare Herzkrankheit |
| MC | Morbus Crohn |
| MTX | Methotrexat |
| NPW | Negativ prädiktiver Wert |
| ÖGD | Ösophagogastroduodenoskopie |
| PCR | Polymerasekettenreaktion |
| Pkt. | Punkt |
| PMS | Partial Mayo Score |
| PPW | Positiv prädiktiver Wert |
| PSC | Primär sklerosierende Cholangitis |
| ROC | Receiver operating characteristics |
| SD | Standardabweichung |
| VGC | Valganciclovir |

Abstract

Hintergrund: Die CMV-Kolitis ist eine schwere Komplikation bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) und kann zu erhöhter Morbidität und Mortalität führen, wenn sie nicht erkannt wird. Andererseits besteht eine hohe Prävalenz klinisch nicht relevanter bzw. asymptomatischer Reaktivierungen des CMV während eines Schubes der CED. Das Ziel dieser Arbeit war die Berechnung von Sensitivität und Spezifität der gebräuchlichen CMV-Tests, um einen zuverlässigen Test zum Nachweis einer klinisch relevanten CMV-Kolitis zu finden. Des Weiteren suchten wir klinische Parameter, die das Vorliegen einer klinisch relevanten CMV-Kolitis wahrscheinlich machen.

Methoden: Es handelt sich um eine retrospektive klinische Studie in zwei großen CED-Zentren der Charité – Universitätsmedizin Berlin: Charité – Campus Benjamin Franklin (CBF) und Charité – Campus Mitte (CCM). Es wurden die Akten aller Patienten mit Colitis ulcerosa, Morbus Crohn oder unklassifizierter Kolitis eingesehen, die im Zeitraum 09/2006 bis 09/2009 (CBF) bzw. 09/2006 bis 12/2009 mindestens eine der folgenden CMV-Diagnostiken erhalten hatten: CMV-PCR, pp65-Ag, CMV-IgM/IgG oder H&E-Färbung bzw. Immunhistochemie. Einschlusskriterien waren das Vorliegen eines mittelschweren bis schweren Schubes mit steroidabhängigem oder steroidrefraktärem Verlauf. Zur Definierung einer klinisch relevanten CMV-Kolitis verwendeten wir bei fehlendem Goldstandard das klinische Outcome zusammen mit den o. g. gebräuchlichen Tests. Dies beinhaltete den Langzeitverlauf und das Ansprechen auf eine antivirale Therapie. Hierbei war die Tatsache hilfreich, dass während des untersuchten Zeitraumes nach Diagnose einer CMV-Infektion standardmäßig bei allen Patienten die immunsuppressive Therapie reduziert und eine antivirale Therapie begonnen wurde.

Ergebnisse: 314 Akten wurden untersucht. 109 Patienten konnten in die Studie eingeschlossen werden, hiervon hatten 16 Patienten einen positiven CMV-Nachweis in mindestens einem Testverfahren. Neun Patienten wurden als klinisch relevante CMV-Kolitis gewertet und sieben Patienten als falsch positiv.

Die Patienten mit klinisch relevanter CMV-Kolitis erhielten signifikant häufiger Steroide oder andere Immunsuppressiva und hatten signifikant häufiger steroidrefraktäre

Verläufe. Sie verloren während des Schubes signifikant häufiger Gewicht, wiesen Fieber auf oder eine Splenomegalie. Laborchemisch wiesen sie häufiger niedrige oder normale Leukozytenwerte im Blut auf bei hohem CRP. Die CMV-PCR ist der sensitivste Test zum Nachweis einer klinisch relevanten CMV-Kolitis mit einer Sensitivität von 100 %.

Zusammenfassung: Der sensitivste Test zum Nachweis einer klinisch relevanten CMV-Kolitis ist die CMV-PCR im Serum. CED-Patienten mit Kolitis und klinischen Symptomen wie Fieber oder Splenomegalie, steroidrefraktären Verläufen oder dem Fehlen einer Leukozytose haben eine hohe Prätestwahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer CMV-Kolitis. Es handelt sich um die erste Studie zu CMV bei CED, die die Berechnung von Sensitivität und Spezifität der gebräuchlichen CMV-Tests bei CED-Patienten im klinischen Kontext ermöglicht.

Background: CMV-Colitis is a severe complication in patients with inflammatory bowel diseases (IBD) and can lead to higher morbidity and mortality if unrecognized. On the other hand non-relevant or asymptomatic reactivation of CMV is also highly prevalent in IBD patients. The aims of this study were: We wanted to calculate sensitivity and specificity of common diagnostic tests to find a reliable tool in proving a clinically relevant CMV colitis. Furthermore we looked for clinical parameters and situations in which a CMV colitis is considered to be more likely.

Methods: In a retrospective clinical study we extracted data from all patients between 09/2006 and 09/2009 at the Charité – Campus Benjamin Franklin (CBF) and between 09/2006 – 12/2009 at the Charité – Campus Mitte (CCM) with ulcerative colitis, Crohn's disease or colitis unclassified who were tested for CMV infection with at least one of the following tests: CMV-PCR, pp65 FACS assay, CMV-IgG/IgM or H&E stain and immunohistochemistry. This included all patients with moderate to severely active colitis, with steroid-refractory or -dependent disease. In the absence of a true gold standard we defined clinically relevant CMV colitis using clinical outcome in addition to common diagnostic tests. This included long term course and especially response to antiviral treatment – taking advantage of standard procedures at our department to immediately reduce immunosuppressive treatment and to start antiviral treatment after diagnosis of CMV infection.

Results: We looked through the charts of 314 patients. We were able to include 109 patients in this study. 16 patients were tested CMV positive in at least one test. Nine patients were considered to have a clinically relevant CMV colitis and seven patients were considered to be false positive.

Patients with CMV colitis received significantly more often steroids or other immunosuppressive agents. They were significantly more often steroid refractory. They presented with more weight-loss, fever or splenomegaly. Regarding laboratory tests they had more often low or normal leukocytes but a high CRP.

CMV-PCR is the most sensitive test in detecting a clinically relevant CMV-colitis with a sensitivity of 100 %

Conclusion: CMV-PCR is the most sensitive test in diagnosing a clinically relevant CMV-colitis. IBD patients with colitis and clinical signs such as fever and splenomegaly,

steroid- refractory disease or lack of leukocytosis have a high pre-test probability for CMV colitis. This is the first study regarding CMV in IBD that allows calculation of sensitivity and specificity of common CMV tests regarding the clinical context.

1 Einleitung

1.1 Die chronisch entzündlichen Darmerkrankungen

1.1.1 Epidemiologie und Klinik

Colitis ulcerosa (CU) und Morbus Crohn (MC) sind chronisch entzündliche Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes. Schätzungsweise 2,2 Millionen Menschen in Europa und 1,4 Millionen in Nordamerika leiden unter einer solchen chronisch entzündlichen Darmerkrankung (CED). In den letzten Jahren war zwar eine Stabilisierung von Inzidenz und Prävalenz in den Ländern mit hoher Inzidenzrate wie Nord-Europa und Nord-Amerika zu beobachten, jedoch steigen die Erkrankungszahlen weltweit in Ländern mit vormals niedriger Inzidenzrate (Süd-Europa, Asien) stetig an (1-3).

MC und CU werden meist im jungen Erwachsenenalter diagnostiziert, wobei der MC etwas häufiger bei Frauen und die CU etwas häufiger bei Männern vorkommt (4-6).

Die Ätiologie und Pathogenese der CED ist noch nicht geklärt. Sicher ist, dass es sich um multifaktorielle Erkrankungen mit genetischer, immunologischer und umweltbedingter Ursache handelt (7).

In den letzten Jahren konnte eine Reihe von Genmutationen (z.B. im *NOD2*-Gen) identifiziert werden, die mit erhöhter Anfälligkeit für CED assoziiert sind. In Tiermodellen und auch beim Menschen konnte eine Reihe von möglichen Signalwegen identifiziert werden (8). Defekte in der intestinalen Barriere sowie im angeborenen und erworbenen Immunsystem führen dabei zu einer fehlgeleiteten Immunantwort auf die intestinale Flora (3).

Die CED sind charakterisiert durch einen wechselhaften Verlauf von Schub und Remission (9) bzw. chronischer Aktivität. Leitsymptome sind Diarrhoen und Bauchschmerzen. CU-Patienten präsentieren sich häufig mit blutigen Diarrhoen (häufig nachts und postprandial), teilweise mit Schleim- oder Eiterabgang, und schmerzhaften abdominellen Krämpfen. Das klinische Bild des MC ist stark abhängig von der Lokalisation der Erkrankung. Häufig sind abdominelle Schmerzen, Fieber und Zeichen einer Darmobstruktion (10).

Die CU ist eine auf die Mukosa des Kolons beschränkte Erkrankung, die kontinuierlich von distal nach proximal verläuft und im Rektum beginnt. Bei MC handelt es sich um eine transmurale Entzündung, die segmental verläuft und alle Abschnitte des

Gastrointestinaltraktes vom Mund bis zum Anus befallen kann. Am häufigsten betroffen ist die Ileozökalregion (11).

Etwa 30 bis 50 % der CU-Patienten weisen bei Diagnosestellung einen Befall des Rektums und des Sigmoids auf, 20 bis 30 % haben eine Linksseitenkolitis und 20 bis 30 % leiden unter einer ausgedehnten Kolitis (12). In seltenen Fällen kann eine Mitbeteiligung des Ileums vorliegen, die als Backwash-Ileitis bezeichnet wird. Im Vergleich dazu präsentieren sich ein Drittel aller MC-Patienten bei Diagnosestellung mit einem Befall des Kolons, ein Drittel mit einem Befall des Dünndarmes (Ileum und Jejunum) und ein Drittel weist einen kombinierten Befall von Dün- und Dickdarm auf. Etwa 1 bis 4 % der Patienten leiden unter Läsionen in Ösophagus, Magen oder Duodenum (13). Durch die transmurale Entzündung des Darmes kann es beim MC zu Komplikationen wie Stenosen und Fisteln kommen. Am häufigsten sind perianale Fisteln bei etwa 21 bis 23 % der Patienten (14,15).

Zur Diagnosestellung einer CED ist die Koloskopie mit der Entnahme von Stufenbiopsien und histologischer Untersuchung das wichtigste diagnostische Mittel (16). Bei Erstdiagnose sollte zur Abgrenzung zwischen CU und MC weiterhin eine Dünndarmdarstellung (z.B. mittels MR-Enteroklysma nach Sellink) und eine Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD) durchgeführt werden. Anhand des klinischen Erscheinungsbildes und mittels radiologischer, endoskopischer und vor allem histologischer Ergebnisse (s. Tabelle 1) können MC und CU in den meisten Fällen gut voneinander unterschieden werden. Bei ca. 10 % aller Patienten mit CED gelingt keine Differenzierung zwischen MC und CU. Dieses Krankheitsbild wird als unklassifizierte Kolitis bezeichnet. Möglicherweise liegt bei einem Teil dieser Patienten ein eigenes Krankheitsbild, eine Colitis indeterminata vor (17).

Tabelle 1: Histologische Befunde von Colitis ulcerosa und Morbus Crohn (18)

| | Morbus Crohn | Colitis ulcerosa |
|------------------------------|-----------------------|-------------------------|
| Entzündungsausbreitung | transmural, segmental | diffus, (sub)mukosal |
| zerstörte Kryptenarchitektur | nein | ja |
| Kryptenabszesse, Kryptitis | selten | häufig |
| Paneth-Zell Metaplasie | selten | häufig |
| Granulome | häufig | nein |
| Lymphozytenaggregate | häufig | selten |
| Fissuren | häufig | nein |

25-40 % aller Patienten mit CED leiden unter extraintestinalen Manifestationen (EIM) ihrer Erkrankung (19-21). Es gibt Unterschiede zwischen CU und MC. Die primär sklerosierende Cholangitis (PSC) betrifft hauptsächlich CU-Patienten. Hierbei handelt es sich um eine progressive Entzündung mit Fibrosierung und Verengung der Gallenwege, die zur Leberzirrhose führen kann (22,23). Am häufigsten treten EIM an den Gelenken (Sacroiliitis, ankylosierende Spondylitis und periphere Arthritiden) auf, hiervon betroffen sind ca. 10-35 % der CED-Patienten (24). Weitere häufige EIM sind eine Beteiligung der Haut (Pyoderma gangränosum, Erythema nodosum) und der Augen (Uveitis, Iritis oder Episkleritis). Grundsätzlich kann jedoch auch fast jedes andere Organsystem betroffen sein (25).

1.1.2 Therapie

Das medikamentöse Management und die therapeutischen Ziele zur Behandlung der CED haben sich u.a. durch die Entwicklung neuer Medikamente (z. B. anti-TNF α -Antikörper) in den letzten Jahren weiterentwickelt. Es steht nicht mehr nur die Kontrolle der Symptome im Vordergrund, sondern auch die Veränderung des natürlichen Verlaufs der Erkrankung (26). Das Erreichen und der Erhalt einer langen Remission ist das primäre therapeutische Ziel. Möglicherweise kann durch eine Abheilung der Mukosa und damit vermiedene strukturelle Schäden am Darm eine Verbesserung des Langzeitverlaufes der Erkrankung durch Reduktion der Krankenhausaufenthalte und Vermeidung chirurgischer Interventionen sowie Verbesserung und Erhalt der Lebensqualität erreicht werden (27-29).

Die bei CED hauptsächlich zum Einsatz kommenden Medikamente sind Aminosalizylate, Glukokortikoide, Thiopurine, Methotrexat, Calcineurinantagonisten und anti-TNF α -Antikörper sowie Medikamente zur Linderung der Krankheitssymptome (30). Wirkungsweise und Einsatzmöglichkeiten der wesentlichen Medikamente sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Medikamente zur Behandlung der CED nach DGVS-Leitlinien (29,31)

| Medikament | Wirkungsweise | Einsatz bei CED |
|-------------------------------------|--|---|
| Aminosalizylate | Lokale immunregulierende Wirkung im Dickdarm | milder bis moderater Schub sowie Remissionserhalt bei CU, Prävention von kolorektalen Karzinomen im Rahmen der CED, sehr gut toleriertes Medikament, geringe Wirkung bei MC |
| Kortikosteroide | Immunsuppressive Wirkung durch Eingriff in zahlreiche immunologische Signaltransduktionswege | Einsatz vor allem bei unkomplizierten Schüben, nicht zum Remissionserhalt geeignet |
| Azathioprin/ 6-Mercaptopurin | Purinantagonisten, Hemmung der Purin-de-novo-Synthese, CD28-vermittelte Apoptoseinduktion von Gedächtniszellen | Mittel der ersten Wahl zur Remissionserhaltung bei steroidabhängiger CED, seltener zur Behandlung von steroidrefraktären Verläufen |
| Methotrexat | Folsäureantagonist, Inhibition der Purinnukleotidsynthese | Remissionsinduktion und -erhalt bei Patienten mit steroidabhängigem oder -refraktärem MC, Einsatz meist bei Nicht-Ansprechen oder Intoleranz gegen Thiopurine, |
| Cyclosporin A/Tacrolimus | Calcineurin-Inhibitoren, unterdrücken die Produktion proinflammatorischer Zytokine und die T-Zell-Aktivierung | Einsatz bei steroidrefraktärem Schub einer Colitis ulcerosa insbesondere bei schwerer Aktivität, seltener bei Therapieversagen anderer Immunsuppressiva |
| Infliximab/Adalimumab/ Golimumab | monoklonale Antikörper gegen TNF- α , Bindung an lösliches und membrangebundenes TNF- | Remissionsinduktion und Erhalt bei Versagen oder Unverträglichkeit |

| | |
|---|---|
| α, Neutralisierung von löslichem TNF-α und Auslösung von Apoptose durch Bindung an zellgebundenes TNF-α | klassischer Immunsuppressiva (Thiopurine/MTX). Einsatz auch früher bei schweren und komplizierten Verläufen |
|---|---|

CED = chronisch entzündliche Darmerkrankung, CU = Colitis ulcerosa, MC = Morbus Crohn, MTX = Methotrexat, TNF= Tumornekrosefaktor

Die individuelle Therapieentscheidung richtet sich dabei insbesondere nach der Ausbreitung und Schwere der Erkrankung (28). Weitere Faktoren sind der objektivierbare Grad der Entzündung, das Vorliegen von EIM und die Patientenpräferenz sowie bei MC zusätzlich das Vorliegen von Fisteln. Unterschieden wird eine Schubtherapie von einer remissionserhaltenden Therapie.

Durch die Einnahme von immunsupprimierenden Medikamenten, die Mangelernährung und die zu Grunde liegende Erkrankung selber sind CED-Patienten besonders anfällig für Infekte, gerade im Magen-Darm-Trakt (32,33).

1.2 Das Cytomegalievirus

Das Cytomegalievirus (CMV) gehört zur Familie der Herpesviridae, deren Vertreter in der Natur weit verbreitet sind und insgesamt etwa 130 Arten umfassen. Nach Wirkspektrum, Replikationsverhalten und Pathogenität werden sie in α-, β- und γ-Herpesvirinae eingeteilt. Das CMV gehört zu den insgesamt acht humanpathogenen Arten und in seinen Eigenschaften zu den β-Herpesvirinae. Es ist mit einem Genom von 230.000 Basenpaaren das größte aller humanen Herpesviren (HHV). Das CMV kann nahezu alle Organsysteme befallen. Eine Infektion kann neben Mononukleose-ähnlichen Symptomen und kongenitalen Missbildungen auch zu Gastroenteritis, Kolitis, Hepatitis, Nephritis, Pneumonie, Enzephalitis und Retinitis führen. Das CMV ist ein weit verbreiteter Erreger mit einer Seroprävalenz von 40 bis 100 % beim Erwachsenen, abhängig von Alter, sowie geographischen und sozioökonomischen Faktoren (34,35).

Wie bei allen Vertretern der HHV führt eine Primärinfektion mit CMV zu einer lebenslangen Viruslatenz. Als Viruslatenz bezeichnet man das Vorliegen von Virus-Genom im Organismus ohne aktive Virusreplikation. Im Gegensatz dazu kommt es bei Neuinfektion oder Reaktivierung bei vorbestehender Seropositivität zu einer im Blut oder Endorgan nachweisbaren Virusreplikation. Als CMV-Erkrankung bezeichnet man eine nachweisbare CMV-Infektion und das Vorliegen von klinischen Symptomen wie

Fieber, Leukopenie und Endorganbeteiligung (36). Normalerweise verläuft eine Primärinfektion bei gesunden Kindern und Erwachsenen asymptomatisch (37). Es kann aber auch zu Symptomen kommen, die der durch das Epstein-Barr-Virus (EBV) hervorgerufenen Mononukleose entsprechen wie Fieber, zervikale Lymphknotenschwellung und Myalgien (38).

Das intakte Immunsystem des Menschen kontrolliert und verhindert die Virusreplikation. Die aktive Virusreplikation bei nicht adäquat funktionierendem Immunsystem ist die zentrale Ursache einer schweren CMV-Erkrankung (39). Dies erklärt, warum Komplikationen durch CMV in erster Linie bei Patienten auftreten, deren Immunsystem unreif oder durch Medikamente oder Erkrankungen supprimiert ist wie beispielsweise bei kongenital infizierten Kindern und Patienten, die längerfristig Immunsuppressiva einnehmen, z.B. nach solider Organtransplantation oder bei chronisch aktiver CED. Auch Patienten mit einer Ko-Infektion durch das Humane Immundefizienz Virus (HIV) oder mit konsumierenden Tumorerkrankungen sind gefährdet. Bei diesen Patienten geht eine CMV-Infektion mit einer signifikanten Erhöhung von Morbidität und Mortalität einher (40).

1.3 CMV-Kolitis bei Patienten mit CED

1.3.1 Prävalenz, klinisches Erscheinungsbild und Bedeutung

Die erste Fallbeschreibung einer „zytomegalen Einschlusserkrankung“ bei einem CU-Patienten erfolgte 1961 durch R.D. Powell et al. (41). Seitdem gibt es viele Arbeiten, die sich mit dem Thema CMV-Kolitis bei CED-Patienten befassen, jedoch gibt es noch keine einheitliche Meinung über die tatsächliche Bedeutung einer CMV-Infektion für den Krankheitsverlauf der CED.

In klinischen Studien mit CU-Patienten und steroidrefraktärem Verlauf wurde eine Prävalenz der CMV-Kolitis von 21 bis 36 % gezeigt (42-45). Der Zusammenhang zwischen einer bestehenden Steroidtherapie und einer CMV-Kolitis konnte in vielen Studien nachgewiesen werden. Die CMV-Kolitis tritt hiernach bei CU-Patienten unter Steroidtherapie und mit schwerer Erkrankung häufiger auf als bei Patienten ohne Steroidtherapie und mit inaktiver Erkrankung (46,47). CMV ist außerdem signifikant assoziiert mit steroidrefraktären Verläufen der CED (48,49). Des Weiteren wird ein Zusammenhang zwischen der Therapie mit anderen Immunsuppressiva wie Azathioprin

und CMV-Kolitis beschrieben (33,43), es sind allerdings auch Fälle einer CMV-Kolitis bei Patienten beschrieben worden, die nie Steroide erhalten haben (50).

Die Frage, ob das CMV den Krankheitsverlauf negativ beeinflusst, wird kontrovers diskutiert (51). Es lassen sich dabei zwei Standpunkte aufzeigen. Zum einen wird die These vertreten, dass die CMV-Kolitis bei Patienten mit CED eine eigene Krankheitsentität darstellt und den Verlauf der CED negativ beeinflusst (33,42-44,49). Zum anderen wird im CMV ein nicht-pathogener „Bystander“ ohne klinische Relevanz gesehen (52).

Grundsätzlich kommt es aufgrund der hohen Seroprävalenz des CMV und der Therapie mit Immunsuppressiva bei CED-Patienten recht häufig zur Reaktivierung einer latenten CMV-Infektion (53). Diese Reaktivierungen verlaufen dabei meist klinisch milde und selbstlimitierend (36,54). Matsuoka et al. zeigten, dass es bei CED-Patienten unter Immunsuppression häufig zu einer CMV-Reaktivierung kommt, die unter Fortführung oder Eskalation der immunsuppressiven Therapie ohne Einsatz antiviraler Medikamente wieder verschwinden kann (52). Hierfür gibt es auch Beispiele bei anderen immunkompromittierenden Erkrankungen und opportunistischen Infektionen (55-57).

Es werden aber auch einzelne Fälle einer schweren CMV-Kolitis beschrieben (53,58). Die akute CMV-Kolitis ähnelt hierbei einem schweren Schubgeschehen von CU oder MC und kann den Verlauf der CED möglicherweise negativ beeinflussen und ist assoziiert mit einem schlechteren Verlauf und höheren Kolektomieraten (32,33,59). In vielen Studien wurde ein Zusammenhang zwischen Infektion mit CMV und therapieresistenter CED sowie daraus folgenden Komplikationen wie die Entwicklung eines toxischen Megakolons hergestellt (42,43,48,59-66), wobei das CMV die Entzündung des Darmes triggern kann: Neben dem toxischen Megakolon und Kolektomien wurden Mortalitätsraten von bis zu 44 % beschrieben (60,63).

Es war zu beobachten, dass bei sehr schweren Verläufen auch eine antivirale Therapie eine Kolektomie nicht immer verhindern konnte (32,42,43). In einigen Studien ging der Nachweis von CMV in der entzündeten Kolonmukosa von steroidrefraktären Patienten nicht mit einer signifikant höheren Kolektomierate oder erhöhten Krankheitsaktivität einher, allerdings erhielten die Patienten mit positivem CMV-Nachweis tendenziell mehr Kortikosteroide und häufiger Kolektomien (42,46).

Die vorliegende Arbeit greift beide oben genannten Konzepte auf, die sich unserer Meinung nach gegenseitig nicht ausschließen: Während einige Patienten eine asymptomatische Reaktivierung und Replikation des Virus zeigen, die auch unter

Immunsuppression von alleine sistiert, kann bei anderen CED-Patienten auf dem Boden des vorgeschädigten Darmes eine klinische relevante CMV-Kolitis entstehen, die als solche behandelt werden muss.

1.3.2 Nachweis einer CMV-Infektion

Es gibt verschiedene Nachweismöglichkeiten einer CMV-Infektion. Hierzu zählen die Histologie, Serologie, virale Kultur und Nachweise des CMV-Antigens und der CMV-DNA.

Das endoskopische Bild einer CMV-Kolitis ist unspezifisch und zeigt fleckige Erytheme, Fibrinexsudationen, Mikroerosionen, diffus ödematöse Mukosa, multiple mukosale Erosionen und zum Teil schwere Ulzera und Pseudotumoren (67). Damit ist sie für gewöhnlich makroskopisch nicht von einem schweren Schub der CED ohne CMV-Infektion zu unterscheiden (43).

Die diagnostische Aussagekraft der Endoskopie wird durch die Biopsieentnahme aus der pathologischen Mukosa und deren histologische Untersuchung erhöht (67). Die histologische Diagnostik umfasst die konventionelle Hämatoxylin-Eosin-Färbung (H&E-Färbung) und die Immunhistochemie (IHC). In der H&E-Färbung zeigen sich die charakteristischen Riesenzellen, die meist zwei- bis viermal größer als die umliegenden Zellen sind, mit großen eosinophilen Kerneinschlusskörperchen und einer Aufhellung unter der Kernmembran. Wegen ihres charakteristischen Aussehens werden sie auch als „Eulenaugenzellen“ bezeichnet (33,68). Es ist allerdings zu beachten, dass sie bei etwa 38 % der Patienten gar nicht nachzuweisen sind (69). Die Sensitivität wird zwischen 10 und 87 % angegeben, die Spezifität zwischen 92 und 100 % (70). Die IHC mit monoklonalen Antikörpern gegen das CMV „immediate early Antigen“ erhöht mit einer errechneten Sensitivität von bis zu 93 % und einer berechneten Spezifität von 92-100 % die diagnostische Aussagekraft (70,71).

Der Nachweis des CMV-spezifischen Immunglobulin M (IgM) Antikörpers wird in der Literatur mit einer Sensitivität von 100 % und einer Spezifität von 99 % für eine CMV-Neuinfektion angegeben (72). Für die Diagnose einer CMV-Erkrankung ist er aber nur von geringem Wert, denn manche immungeschwächten Patienten zeigen generell keinen IgM-Anstieg (68).

Der Nachweis eines mindestens vierfach erhöhten CMV Immunglobulin G (IgG)-Titers kann zur Diagnose einer CMV-Infektion herangezogen werden. Hierfür benötigt man allerdings einen Vergleichswert, der zwei bis vier Wochen zurückliegen muss (36).

Der CMV-Antigen-Test weist das Strukturprotein Phosphoprotein 65 (pp65), das in Leukozyten produziert wird, durch Färbung mit fluoreszierendem pp65-spezifischem monoklonalem Antikörper im Blut nach (36). Die Sensitivität dieses Tests liegt zwischen 60 und 100 %, die Spezifität zwischen 83 und 100 % (36,73,74).

Der Nachweis von CMV-DNA kann quantitativ oder qualitativ durch Polymerase-Kettenreaktion (PCR) erfolgen. Dieser Nachweis kann in unterschiedlichen Körperflüssigkeiten wie Vollblut, Plasma, Leukozyten, bronchoalveolärer Lavage (BAL), im Stuhl und in den Zielgeweben erfolgen. Es scheint eine Korrelation zwischen hoher Viruslast und Ausprägung der Symptomatik zu geben (75,76). Die CMV-PCR im Blut ist eine vielversprechende Technik zur Diagnose einer CMV-Erkrankung, da sie schnelle Resultate bringt und eine gute Sensitivität (65-100 %) hat. Die Spezifität wird mit 40-92 % angegeben (36,77). Nachteile sind eine fehlende Standardisierung, verschiedene Techniken und Quantifizierungsmethoden sowie fehlende definierte „Cut-off“-Werte zur Diagnose einer CMV-Erkrankung (53).

Zum Nachweis einer klinisch relevanten CMV-Kolitis ist bislang keine optimale Methode etabliert (47,78).

1.3.3 Therapie

Das Mittel der Wahl zur Behandlung der CMV-Kolitis ist der Antimetabolit Ganciclovir (GCV). GCV wird mit einer Dosis von 5mg/kg Körpergewicht alle 12 Stunden intravenös für zwei bis drei Wochen gegeben. Nach fünf Tagen kann für die verbliebene Zeit ein Wechsel auf das oral einzunehmende Valganciclovir (VGC) erfolgen (36). VGC ist in Deutschland für diese Indikation zwar nicht zugelassen, kann aber auch laut deutschen Leitlinien gegeben werden (29). In Fällen einer Resistenz oder Unverträglichkeit kann auf Foscarnet umgestellt werden, einen kompetitiven Hemmer der DNA-Polymerase. Alle drei Medikamente sind zwar meist effektiv (79), durch die hohe Organtoxizität und die daraus resultierende Dosislimitierung sind sie in der klinischen Nutzbarkeit aber teilweise eingeschränkt (80). Bis zu 40 % der mit GCV behandelten Patienten erleiden eine Knochenmarkdepression, außerdem zu beachten ist die Neurotoxizität (81). Foscarnet ist nephrotoxisch (68).

1.4 Zusammenfassung

Bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen und einem positiven CMV-Nachweis müssen zwei verschiedene Situationen voneinander unterschieden

werden: Eine akute CMV-Kolitis ist klinisch relevant und komplikationsreich, insbesondere dann, wenn klinische Zeichen wie Fieber, Lymphadenopathie, Splenomegalie oder Leukopenie vorliegen (45). Es handelt sich um eine systemische Infektion, die mit GCV behandelt werden muss. Diese CMV-Kolitis ist von einer Reaktivierung des CMV in der entzündeten Darmmukosa der CED-Patienten während eines Schubes zu unterscheiden. Diese CMV-Reaktivierung ist unter immunsuppressiver Therapie häufig und kann ohne antivirale Therapie wieder zurückgehen (52).

Es gibt für den CMV-Nachweis verschiedene diagnostische Möglichkeiten wie die CMV-PCR, den pp65-Antigen-Nachweis, histologische Untersuchungen (H&E-Färbung, IHC) und den Nachweis der CMV-spezifischen IgM- und IgG-Antikörper. Derzeit ist unklar, inwieweit die vorhandenen Tests zwischen den beiden klinischen Situationen unterscheiden können.

1.5 Fragestellung der Arbeit

Die Ziele und Fragestellungen der vorliegenden Arbeit lauten:

1. Es werden die Sensitivität und Spezifität der verschiedenen Testverfahren zum Nachweis einer klinisch relevanten CMV-Kolitis bei CED-Patienten berechnet:
Gibt es unter den oben genannten Nachweisverfahren einen verlässlichen diagnostischen Test?
2. Lassen sich für die unterschiedlichen Nachweisverfahren „Cut-off“-Werte mit maximaler Genauigkeit („accuracy“) für die Diagnose CMV-Kolitis finden?
3. Welche klinischen oder laborchemischen Befunde sind bei CED-Patienten mit dem Vorliegen einer CMV-Kolitis assoziiert, d.h. bei welchen Patienten besteht ein besonders hoher Ausgangsverdacht?

2 Methoden

2.1 Rekrutierung der Patienten

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive klinische Studie in zwei großen CED-Zentren der Charité – Universitätsmedizin Berlin:

- Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin (CBF), Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Gastroenterologie, Rheumatologie und Infektiologie Leitung 2006 - 2012: Prof. Dr. med. M. Zeitz, verantwortliche Ärzte: Dr. med. P. Mundt, Dr. med. J. Preiß, Hindenburgdamm 30, 12203 Berlin
- Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité Mitte (CCM), Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Leitung 2006 - 2012: Prof. Dr. med. M. Zeitz, verantwortlicher Arzt: Dr. med. C. Büning, Charitéplatz 1, 10117 Berlin

Untersuchungszeitraum war September 2006 bis September 2009 (CBF) bzw. September 2006 bis Dezember 2009 (CCM).

Da es in der vorliegenden Arbeit um die Evaluierung diagnostischer CMV-Tests geht, wurde zunächst durch das Institut für medizinische Virologie der Charité Universitätsmedizin Berlin, Leitung Prof. Dr. med. Detlev Krüger, verantwortlicher Arzt: PD Dr. med. Jörg Hofmann, Charitéplatz 1, 10117 Berlin eine komplette Liste aller Charité-Patienten erstellt, die im oben genannten Zeitraum mindestens eine der folgenden CMV-Diagnostiken erhalten hatten:

- CMV-PCR im Serum
- CMV-PCR in Darmbiopsien
- pp65-AntigenNachweis im Serum
- Immunhistochemie
- H&E-Färbung
- CMV-IgM/IgG-Antikörper im Serum

Da während des erfassten Zeitraumes 2006 bis 2009 in den beiden Kliniken alle CED-Patienten mit mittelschwerem oder schwerem Schub standardmäßig auf CMV getestet wurden, ist gewährleistet, dass alle Patienten mit möglicher CMV-Kolitis erfasst wurden. Anhand der Liste aus der Virologie wurden über das Klinikinformationssystem (KIS) der Charité alle Patienten mit der Diagnose K50 (M. Crohn) und K51 (Colitis ulcerosa) herausgesucht. Zusätzlich wurden aber auch alle anderen Patienten mit der Diagnose K50 und K51 angesehen, die nicht auf der virologischen Liste standen, um wirklich alle Patienten zu erfassen. Für jeden einzelnen Patienten wurde das KIS nach einer durchgeführten CMV-Diagnostik im Zeitraum 2006 bis 2009 durchsucht. So wurde gewährleistet, dass alle CED-Patienten mit CMV-Diagnostik in dieser Studie berücksichtigt werden konnten.

Die Akten wurden aus dem Archiv besorgt und auf die u. g. Einschlusskriterien untersucht. Jedem Patienten wurde eine eigene Identifikationsnummer (ID) zugeordnet, um die Anonymität zu wahren. Für jeden Patienten wurde dann ein neunseitiger „Case Report Form“ (CRF) angelegt (s. Anhang).

2.2 Ethik

Für die vorliegende Arbeit liegt ein positives Votum der Ethikkommission vor. Die Studie wurde unter dem Aktenzeichen EA4/092/09 von der Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin positiv begutachtet. Mit Schreiben vom 31.08.2009 wurden keine ethischen oder rechtlichen Bedenken erhoben.

2.3 Definition der verwendeten Scores

2.3.1 Partial Mayo Score

Für die Patienten mit CU und unklassifizierter CED wurde zur Objektivierung der vorhandenen Aktennotizen der Partial Mayo Score (PMS) zur Beurteilung der Schubstärke berechnet. Der PMS berechnet sich durch Addition einzelner Punkte zwischen null und drei für die Anzahl der Stuhlgänge in 24 Stunden, Blutbeimengungen im Stuhl und die Einschätzung der Erkrankungsschwere durch den behandelnden Arzt (s. Tabelle 3).

Tabelle 3: Der Partial Mayo Score

| Stuhlgänge/24h | Blut im Stuhl | Einschätzung durch den Arzt |
|--|---|----------------------------------|
| Für Patienten normale Stuhlfrequenz (0 Pkt.) | kein Blut (0 Pkt.) | normal (0 Pkt.) |
| 1-2 Stühle mehr als sonst (1 Pkt.) | Blutspuren bei weniger als der Hälfte der Stuhlgänge (1 Pkt.) | leichte Erkrankung (1 Pkt.) |
| 3-4 Stühle mehr als sonst (2 Pkt.) | Deutlich Blut bei den meisten Stuhlgängen (2 Pkt.) | mittelstarke Erkrankung (2 Pkt.) |
| ≥ 5 Stühle mehr als sonst (3 Pkt.) | Blutabgang ohne Stuhlgang (3 Pkt.) | schwere Erkrankung (3 Pkt.) |

Pkt. = Punkt

2.3.2 Harvey-Bradshaw-Index

Zur Quantifizierung der Schubstärke der MC-Patienten wurde der Harvey-Bradshaw-Index (HBI) verwendet. Dieser berechnet sich durch Addition der Anzahl flüssiger Stühle innerhalb einer Woche zuzüglich festgelegter Punktwerte zwischen null und vier für den Allgemeinzustand, bestehende abdominelle Schmerzen und mögliche palpable abdominelle Resistenzen (s. Tabelle 4). Zusätzlich wird für das Vorliegen folgender mit dem Morbus Crohn assoziierter Symptome jeweils ein Punkt hinzugefügt: Arthralgie/Arthritis, Uveitis, Erythema nodosum, Pyoderma gangraenosum, orale Aphten, Analfissur, ein perianaler oder anderer Abszess und mögliche neu aufgetretene Fisteln.

Tabelle 4: Der Harvey Bradshaw Index

| Allgemeinzustand | abdominelle Schmerzen | abdominelle Resistenz |
|-------------------------|-----------------------|---------------------------------|
| gut (0 Pkt.) | keine (0 Pkt.) | keine (0 Pkt.) |
| Beeinträchtigt (1 Pkt.) | leicht (1 Pkt.) | fraglich (1 Pkt.) |
| schlecht (2 Pkt.) | mittelgradig (2 Pkt.) | sicher (2 Pkt.) |
| sehr schlecht (3 Pkt.) | stark (3 Pkt.) | sicher und schmerzhaft (3 Pkt.) |
| unerträglich (4 Pkt.) | | |

Pkt. = Punkt

2.4 Definition von Schub, Ansprechen und Remission

Als mittelschwerer bis schwerer Schub der CED wurde bei den CU-Patienten ein PMS ≥ 6 und bei den MC-Patienten ein HBI > 10 definiert. Bei fehlenden Angaben zur Berechnung des Scores erfolgte die Einteilung durch die Einschätzung des behandelnden Arztes anhand von Aktennotizen.

Als klinisches Ansprechen wurde bei den CU-Patienten ein Abfall des PMS um drei Punkte, bei den Patienten mit MC ein Abfall des HBI um vier Punkte gewertet. Als Remission bezeichneten wir einen PMS ≤ 1 und einen HBI ≤ 6 . Eine Zusammenstellung der verwendeten Definitionen zeigt Tabelle 5.

Tabelle 5: Definition von schwerem Schub, klinischem Ansprechen und Remission

| | Colitis ulcerosa | Morbus Crohn | unklassifizierte CED |
|-----------------------------------|--|--|--|
| mittelschwerer/ schwerer Schub | PMS ≥ 6 | HBI > 10 | PMS ≥ 6 |
| Ansprechen | PMS-Abfall ≥ 3 (Nach 5 Tagen Prednisolon) | HBI-Abfall ≥ 4 (Nach 5 Tagen Prednisolon) | PMS-Abfall ≥ 3 (Nach 5 Tagen Prednisolon) |
| Remission | PMS ≤ 1 (nach 14 Tagen Prednisolon) | HBI ≤ 6 (nach 14 Tagen Prednisolon) | PMS ≤ 1 (nach 14 Tagen Prednisolon) |

PMS = Partial Mayo Score, HBI = Harvey-Bradshaw-Index

Ein steroidrefraktärer Schub wurde definiert als fehlendes klinisches Ansprechen nach fünf Tagen Prednisolongabe in adäquater Dosierung (mindestens 60 mg/Tag oder 0,75 mg/kg/Tag) oder als ausbleibende Remission nach 14 Tagen Prednisolongabe in o. g. Dosierung.

2.5 Definition der Einschlusskriterien

Die Patienten mussten folgende Einschlusskriterien erfüllen:

- Gesicherte Diagnose einer CED (UC, MC, unklassifiziert) mindestens drei Monate vor der CMV-Diagnostik
- durchgeführte CMV-Diagnostik mit mindestens einer der o. g. Methoden

Zusätzlich musste mindestens eines der folgenden drei Kriterien erfüllt sein:

- Mittelschwerer bis schwerer Schub der CED
- Steroidrefraktärer Schub, definiert über fehlendes klinisches Ansprechen
- Steroidrefraktärer Schub, definiert über ausbleibende Remission

Die verwendeten Definitionen für einen schweren Schub, klinisches Ansprechen und Remission sind in Tabelle 5 dargestellt.

2.6 Definition der Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden alle Patienten, bei denen eines oder mehr der u. g. Kriterien zutraf:

- CMV-Diagnostik im Rahmen der Erstdiagnose CED
- Neben der CED eine andere schwere immunsupprimierende Erkrankung (z. B. HIV-Infektion, maligner Tumor)
- CMV-Nachweis oder Beginn der CMV-Therapie in einer anderen Klinik
- Unklarer Krankheits- oder Therapieverlauf nach der CMV-Diagnostik

2.7 Einteilung der Patientenkollektive

Die Patienten wurden in CMV-Positive und CMV-Negative eingeteilt. Als CMV-Positive bezeichneten wir alle Patienten, die mindestens einen positiven CMV-Nachweis in einem beliebigen der o. g. Testverfahren hatten. Die CMV-Negativen waren die Patienten mit ausschließlich negativem CMV-Nachweis. Bei den CMV-Positiven wurde zwischen den Richtig-Positiven und den Falsch-Positiven unterschieden, um die diagnostische Relevanz der Testverfahren bestimmen zu können: Als richtig positiv bezeichneten wir die Patienten mit klinisch relevanter CMV-Kolitis. Als falsch positiv wurden die Patienten mit klinisch nicht relevanter CMV-Reaktivierung gewertet. Die Falsch-Positiven wurden dann zusammen mit den CMV-Negativen dem Kollektiv der Schubpatienten zugeordnet. Insgesamt ergaben sich damit zwei Kollektive:

1. Patienten mit klinisch relevanter CMV-Kolitis
2. Patienten mit mittelschwerem oder schwerem Schub mit positivem oder negativem CMV-Nachweis

Die Einteilung der CMV-Positiven in klinisch relevante CMV-Kolitis und CMV-Nachweis ohne klinische Relevanz erfolgte auf dem Boden der Krankenhausakte durch Dr. med.

Jan Preiß. Eine klinisch relevante CMV-Kolitis wurde bei fehlendem Goldstandard anhand des klinischen Verlaufs der Patienten und durch Vorliegen von mindestens einem positiven Testergebnis in den gebräuchlichen CMV-Tests (s. o.) definiert. Dies beinhaltete den klinischen Langzeitverlauf und insbesondere das Ansprechen auf eine antivirale Therapie mit GCV nach fünf Tagen in adäquater Dosierung (5mg/kg Körpergewicht alle 12 Stunden). Dies wurde dadurch vereinfacht, dass in dem betrachteten Zeitraum in beiden Charité-Zentren standardmäßig bei Nachweis einer CMV-Infektion eine sofortige Reduktion der immunsuppressiven Medikation bei gleichzeitigem Beginn einer antiviralen Therapie erfolgte. So konnte eine mögliche klinische Besserung im Fall einer CMV-Kolitis eindeutig auf GCV zurückgeführt werden. Die Kontrollgruppe beinhaltete alle Patienten mit negativem CMV-Nachweis und die Patienten mit positivem CMV-Nachweis ohne klinische Relevanz.

2.8 Die Case Report Forms

Die Erhebung der Daten für die CRFs erfolgte anhand der Krankenhausakte. Wo immer es möglich war, wurde auf die Originalbefunde (z.B. Sonographie, Schnittbildgebung, Endoskopie) zurückgegriffen. Zusätzlich nutzten wir die in der Akte dokumentierte Anamnese und die körperlichen Untersuchungsbefunde sowie Notizen der behandelnden Ärzte. Für Verläufe nutzten wir zudem die vorliegenden Arztbriefe aus dem stationären Aufenthalt.

In den CRFs wurde mit zwei verschiedenen Versionen zwischen CU- und MC-Patienten unterschieden (s. Anhang). Es wurden Geschlecht, Alter, Größe, Gewicht des Patienten, Art, Krankheitsdauer und Ausbreitung der CED, sowie Nebenerkrankungen dokumentiert.

Dann erfolgte die Erfassung des aktuellen Schubverlaufs, der zur CMV-Diagnostik geführt hatte in drei Abschnitten:

1. Abschnitt:

PMS/HBI mindestens fünf Tage vor der CMV-Diagnostik und vor Beginn einer möglichen Steroidtherapie

2. Abschnitt: PMS/HBI zum Zeitpunkt der CMV-Diagnostik

Erfasst wurden:

- CMV-Diagnostik mit Ergebnis

- die klinischen Parameter Fieber, Splenomegalie, zervikale Lymphadenopathie, Gewichtsverlust anhand des körperlichen Untersuchungsbefundes bzw. die Diagnose Splenomegalie anhand der vorhandenen Bildgebung (Sonographie Abdomen, ggf. MRT)
- Laborparameter (Differentialblutbild, Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG), C-reaktives Protein (CRP), Albumin, Kreatinin, IgA, IgM und IgG)
- Steroidtherapie (Dosis, Dauer)
- Einnahme von Immunsuppressiva (Medikament, Dosis, Dauer)
- endoskopische Diagnostik (Krankheitsausbreitung, makroskopischer und histologischer Befund)

3. Abschnitt (nur für Patienten mit positivem CMV-Nachweis):

PMS/HBI nach fünf Tagen einer antiviralen Therapie mit GCV

Erfasst wurden:

- Änderungen (z.B. Dosisreduktion) der Medikamente (Prednisolon, Immunsuppressiva)
- Laborparameter (s. o.)
- Krankheitsverlauf der Patienten (Dauer des Krankenhausaufenthaltes, Kolektomie, Schock, Tod, Darmperforation, Megakolon, Beatmung)

2.9 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit PASW Statistics Version 18. Um Übertragungsfehler aus den CRFs zu vermeiden, erfolgte zunächst eine doppelte Eingabe aller Daten durch zwei verschiedene Personen in eine MS Access Datenbank. Um eventuelle Unstimmigkeiten zu finden, wurden diese mit Hilfe der MS Access „compare two tables and find differences“ - Software (Sobolsoft) verglichen. Die so geprüfte Access-Datenbank wurde dann in PASW importiert.

Für die statistische Auswertung und Prüfung auf signifikante Unterschiede zwischen den drei Kollektiven wurde der Chi²-Test bzw. der exakte Test nach Fisher (2-seitig) zur Berechnung des p-Wertes verwendet. Es galt das Signifikanzniveau $\alpha=0,05$.

Mittelwerte wurden \pm Standardabweichung (SD) angegeben.

Zur Evaluierung der Testverfahren erfolgte die Berechnung von Sensitivität, Spezifität, positiv prädiktivem Wert (PPW), negativ prädiktivem Wert (NPW) sowie positiver und

negativer „Likelihood Ratio“ (LR+/LR-) für die verschiedenen CMV-Nachweisverfahren anhand der als richtig positiv, falsch positiv, richtig negativ und falsch negativ bewerteten Testergebnisse. Als globales Maß für die Fähigkeit eines Testes zwischen positiven und negativen Patienten zu unterscheiden (diagnostische Genauigkeit) wurde der Youden-Index verwendet. Der Youden-Index kann Werte zwischen -1 und +1 annehmen. Je näher der Youden-Index bei +1 liegt, desto besser ist der Test.

- **Sensitivität:** entspricht dem Anteil der korrekt als positiv klassifizierten Patienten an der Gesamtheit der tatsächlich positiven Patienten

$$\left(\frac{\text{richtig positive}}{\text{richtig negative} + \text{falsch positive}} \right)$$
- **Spezifität:** entspricht dem Anteil der korrekt als negativ klassifizierten Patienten an der Gesamtheit der tatsächlich negativen Patienten

$$\left(\frac{\text{richtig negative}}{\text{richtig negative} + \text{falsch positive}} \right)$$
- **PPW:** entspricht dem Anteil der korrekt als positiv erkannten Ergebnisse an der Gesamtheit der als positiv erkannten Ergebnisse $\left(\frac{\text{richtig positive}}{\text{richtig positive} + \text{falsch positive}} \right)$
- **NPW:** entspricht dem Anteil der korrekt als negativ erkannten Ergebnisse an der Gesamtheit der als negativ erkannten Ergebnisse $\left(\frac{\text{richtig negative}}{\text{richtig negative} + \text{falsch negative}} \right)$
- **LR(+):** entspricht dem Wahrscheinlichkeitsverhältnis, dass bei einer erkrankten Person ein positives Ergebnis vorliegt, im Vergleich zur entsprechenden Wahrscheinlichkeit bei einer gesunden Person $\left(\frac{\text{Sensitivität}}{1 - \text{Spezifität}} \right)$
- **LR(-):** entspricht dem Wahrscheinlichkeitsverhältnis, dass bei einer erkrankten Person ein negatives Ergebnis vorliegt, im Vergleich zur entsprechenden Wahrscheinlichkeit bei einer gesunden Person $\left(\frac{1 - \text{Sensitivität}}{\text{Spezifität}} \right)$
- **Youden-Index:** Sensitivität (Fraktion %) + Spezifität (Fraktion %) - 1

Berechnet wurden sie mit dem klinischen Kalkulator des Vassar College New York, USA (<http://faculty.vassar.edu/lowry/clin1.html>).

Für die Größen Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW wurden die 95%-igen Konfidenzintervalle für unabhängige Prozenzhäufigkeiten (Proportionen) nach Robert Newcombe (mit Stetigkeitskorrektur) berechnet, basierend auf der Formel nach E.B. Wilson (82).

2.10 Laborwerte

Zur Auswertung der Laborwerte wurde entsprechend der Normwerte des Labors eine Leukozytenzahl von mehr als 10000/ μ l als Leukozytose, eine Anzahl zwischen 4000 und 10000/ μ l als normale Leukozytenzahl und eine Anzahl von unter 4000/ μ l als Leukopenie gewertet. Ein Hämoglobinwert von unter 12mg/dl bei Frauen und unter 14mg/dl bei Männern wurde als Anämie gewertet. Eine Erhöhung des CRP auf über 10mg/dl wurde als Erhöhung bezeichnet.

Eine CMV-PCR im Serum \geq 750 Kopien/ml wurde entsprechend der Normwerte des Labors als positiv gewertet. Der „Cut-off“-Wert zur Berechnung von Sensitivität, Spezifität, PPW, NPW und LR wurde ebenfalls bei 750 Kopien/ml festgelegt. Ein pp65-Ag-Nachweis von mindestens 2/200000 Zellen in der Durchflusszytometrie wurde als positiv gewertet. Ein positives Ergebnis in der H&E-Färbung war der Nachweis von mindestens einer Eulenaugenzelle. Das gleiche wurde für die Immunhistochemie definiert.

2.11 Genauigkeit der PCR

Zur Definierung eines Wertes mit optimaler Genauigkeit der CMV-PCR (Serum) für die klinisch relevante CMV-Kolitis wurden Sensitivität und Spezifität mehrerer Werte durch eine „Receiver operating Characteristic“-Analyse (ROC-Analyse) berechnet. Es erfolgte die graphische Darstellung in einer ROC-Kurve, in der die Anzahl der richtig-Positiven (Ordinate) gegen die Anzahl der falsch-Positiven (Abszisse) aufgetragen wurde. Als Koordinaten wurden verwendet: Der kleinste „Cut-off“-Wert als der kleinste beobachtete Testwert minus eins und der größte „Cut-off“-Wert als der größte beobachtete Testwert plus eins. Die dazwischen liegenden anderen Werte waren die Mittelwerte von jeweils zwei aufeinander folgenden beobachteten Testwerten. Zusätzlich wurde die Fläche unterhalb der Kurve (Area under the curve/ AUC) berechnet. Als sehr guter diagnostischer Test galt eine AUC $>$ 0,92.

Zur Berechnung des optimalen „Cut-off“-Wertes wurde der Youden-Index verwendet. An dem Punkt, an dem der Index maximal (optimal = 1) ist, befindet sich der optimale Wert als Ausdruck einer maximalen Genauigkeit des Tests.

2.12 Sensitivitätsanalyse

Bei einer Sensitivitätsanalyse wird die Robustheit einer Modellannahme oder eines Ergebnisses geprüft, in dem bestimmte Variablen gezielt verändert werden.

In der vorliegenden Arbeit wurde für Sensitivität und Spezifität der Testverfahren eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Zwei Patienten, die wegen ihres unklaren Krankheitsverlaufs nach positivem CMV-Nachweis ausgeschlossen werden mussten, wurden einmal als falsch positiv und einmal als richtig positiv den Kollektiven zugeordnet. Anschließend wurden Sensitivität und Spezifität der Testverfahren neu berechnet, um eine Aussage über die Stabilität der ursprünglichen Werte machen zu können. Wenig veränderte Werte deuten auf eine gute Stabilität der Ergebnisse hin.

3 Ergebnisse

3.1 Einleitung

Für diese Arbeit wurden die Akten von insgesamt 314 CED-Patienten untersucht, davon 272 Akten aus dem CBF und 42 Akten aus dem CCM. Insgesamt konnten 109 Patienten in diese Studie eingeschlossen werden. 45 % der Patienten (n=49) waren Männer und 55 % (n=60) waren Frauen. Das Durchschnittsalter des Kollektivs zum Zeitpunkt der CMV-Diagnostik betrug 40,4 Jahre (Standardabweichung $\pm 14,4$ Jahre). Der jüngste eingeschlossene Patient war 18 Jahre alt, der älteste Patient 81 Jahre. Die mittlere Erkrankungsdauer der CED von der Erstdiagnose bis zur CMV-Diagnostik betrug 7,4 Jahre ($\pm 6,0$ Jahre). Bei einigen Patienten war die Erkrankung erst einige Monate zuvor diagnostiziert worden. Die längste Erkrankungsdauer betrug 24 Jahre. 68 % der Patienten (n=74) hatten eine Colitis ulcerosa, 28 % (n=30) einen Morbus Crohn und 5 % (n=5) der Patienten hatten eine unklassifizierte CED. 8 % der Patienten (n=9) hatten eine klinisch relevante CMV-Kolitis und 92 % (n=100) hatten einen schweren Schub, davon hatten 7 % (n=7) einen positiven CMV-Nachweis, der als nicht klinisch relevant gewertet wurde.

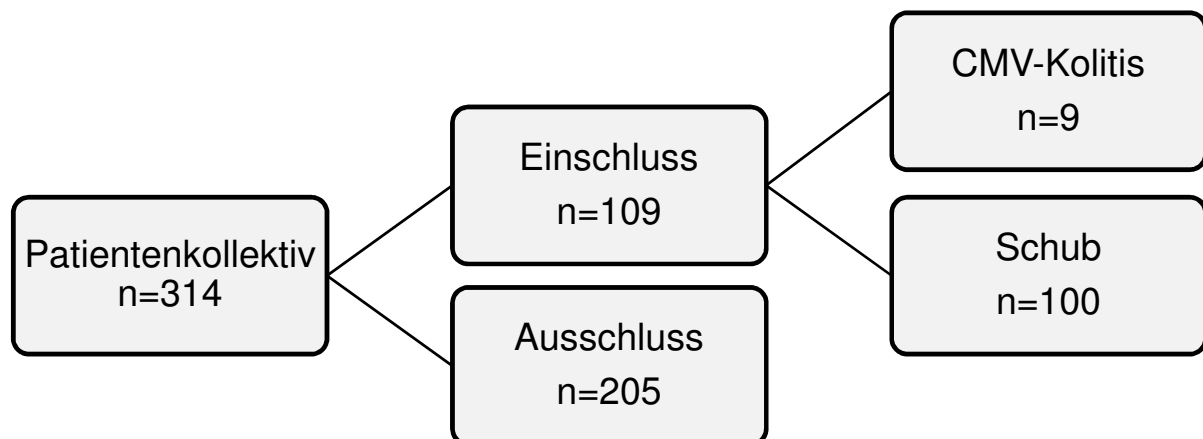


Abbildung 1: Darstellung des untersuchten Patientenkollektivs

Tabelle 6: Demographisches Profil der 109 Patienten

| | Kollektiv n=109 (%) |
|------------------------------------|--------------------------------|
| Durchschnittsalter \pm SD | 40,4 \pm 14,4 |
| Verhältnis m:w | 49:60 |
| Colitis ulcerosa | 74 (68) |
| Morbus Crohn | 30 (28) |
| unklassifizierte CED | 5 (5) |
| Mittlere Erkrankungsdauer \pm SD | 7,4 \pm 6,0 |

SD=Standardabweichung, CED=chronisch entzündliche Darmerkrankung

63 % (n=69) aller Patienten hatte zusätzlich zu ihrer CED eine oder mehrere Nebenerkrankungen, die erfasst werden konnten. Insgesamt neun Patienten (8,3 %) litten an einer koronaren Herzkrankheit (KHK), davon hatten vier Patienten (3,7 %) bereits einen akuten Myokardinfarkt erlitten. Sieben Patienten (6,4 %) hatten einen Diabetes mellitus. Sechs Patienten (5,5 %) litten an chronischem Asthma bronchiale. Ebenfalls sechs Patienten litten an Depressionen. Vier Patienten tranken laut einem Eintrag in ihrer stationären Akte regelmäßig Alkohol. Drei Patienten (2,8 %) hatten eine atopische Dermatitis, ebenfalls drei Patienten litten unter chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) und drei Patienten unter einer chronischen Niereninsuffizienz. Drei Patienten rauchten. Ein Patient (0,9 %) hatte eine chronische Herzinsuffizienz und ein Patient hatte in der Vorgeschichte einen Schlaganfall erlitten. Ein Patient litt an einer Demenz.

3.2 Darstellung der Patientenkollektive

3.2.1 Einleitung

Aus den 314 untersuchten Akten fand sich bei 26 CED-Patienten (8,3 %) ein positiver CMV-Nachweis in mindestens einem Testverfahren. Hiervon mussten zehn Patienten ausgeschlossen werden.

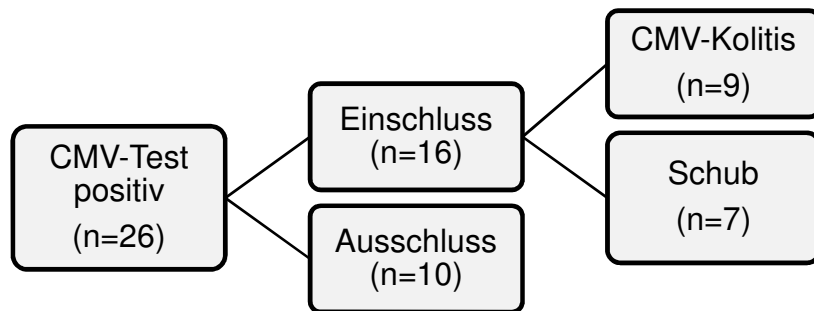


Abbildung 2: Kollektiv der Patienten mit positivem CMV-Nachweis

Insgesamt vier der zehn ausgeschlossenen Patienten erfüllten die geforderten Einschlusskriterien nicht und bei drei Patienten war der CMV-Nachweis in einer anderen Klinik erfolgt. Bei zwei Patienten war der gesamte Krankheitsverlauf nach erfolgter CMV-Diagnostik aufgrund fehlender Daten unklar und bei einem Patienten erfolgte die CMV-Diagnostik im Rahmen der Erstdiagnose der CED.

Von den 16 in die Studie eingeschlossenen Patienten mit positivem CMV-Nachweis hatten 56 % (n=9) eine klinisch relevante CMV-Colitis und 44 % (n=7) einen Virusnachweis ohne klinische Relevanz im Rahmen eines schweren oder mittelschweren Schubes. Alle bei den 16 Patienten durchgeführten Tests zum CMV-Nachweis und deren Ergebnisse im Vergleich sind in Tabelle 7 zusammengestellt.

Tabelle 7: Testergebnisse der Patienten mit positivem CMV-Nachweis

| | CMV-Kolitis (n=9) | nicht relevant (n=7) |
|--------------------------------|----------------------|-------------------------|
| CMV-PCR im Blut | | |
| Anzahl getestet/Anzahl positiv | 8/8 | 6/5 |
| CMV-PCR in Biopsien | | |
| Anzahl getestet/Anzahl positiv | 0/0 | 0/0 |
| H&E-Färbung | | |
| Anzahl getestet/Anzahl positiv | 6/1 | 7/1 |
| Immunhistochemie | | |
| Anzahl getestet/Anzahl positiv | 6/4 | 7/2 |
| pp65-Ag-Nachweis | | |
| Anzahl getestet/Anzahl positiv | 2/1 | 0/0 |
| CMV-IgM/IgG | | |
| Anzahl getestet/Anzahl positiv | 1/0 | 0/0 |

CMV = Cytomegalievirus, PCR = Polymerasekettenreaktion, H&E = Hämatoxylin-Eosin, pp65 = Phosphoprotein65, IgM/IgG = Immunglobulin M/G

3.2.2 Patienten mit einer klinisch relevanten CMV-Kolitis

Demographisches Profil

Die neun Patienten mit klinisch relevanter CMV-Kolitis waren zu 56 % (n=5) Männer und zu 44 % (n=4) Frauen. 78 % (n=7) der Patienten hatten eine Colitis ulcerosa und 22 % (n=2) einen Morbus Crohn. Kein Patient hatte eine unklassifizierte CED. Das Durchschnittsalter der 9 Patienten lag zum Zeitpunkt der Diagnostik bei 41,2 Jahren (\pm 12,9). Der jüngste Patient war 23 Jahre, der älteste Patient 64 Jahre alt. Die mittlere Erkrankungsdauer der CED zum Zeitpunkt der CMV-Diagnostik lag bei 5,0 Jahren (\pm 4,5). Bei einigen Patienten war die Erkrankung erst wenige Monate vorher diagnostiziert worden. Die längste Erkrankungsdauer betrug 14,0 Jahre.

Einschlusskriterien

Wir untersuchten von den fünf definierten Einschlusskriterien (siehe S. 25) die Einschlusskriterien drei bis fünf (Schwerer Schub, steroidrefraktär über fünf bzw. 14 Tage) weiter. Bei den Patienten mit CMV-Kolitis erfüllten vier (44 %) der neun Patienten alle drei Kriterien. Zwei (22 %) Patienten erfüllten jeweils zwei Kriterien und drei (33 %)

Patienten erfüllten jeweils nur ein Kriterium. Die Verteilung der Einschlusskriterien zeigte, dass insgesamt sieben (78 %) der neun Patienten einen schweren oder mittelschweren Schub hatten. Ebenfalls sieben von neun Patienten hatten einen steroidrefraktären Verlauf über fünf Tage. Fünf (56 %) von neun Patienten hatten sogar einen steroidrefraktären Verlauf über mindestens 14 Tage.

Medikation

100 % der neun Patienten (n=9) wurden vor ihrer CMV-Kolitis mit Steroiden behandelt. Insgesamt 67 % der Patienten (n=6) erhielten Steroide in einer Dosierung von mindestens 40 mg/Tag. 78 % der Patienten (n=7) erhielten vor der Diagnose außerdem eine andere immunsuppressive Therapie mit mindestens einem der folgenden Medikamente: Azathioprin/6-Mercaptopurin, Cyclosporin, Methotrexat, Tacrolimus, Infliximab oder Adalimumab.

Klinik

78 % der Patienten (n=7) mit klinisch relevanter CMV-Kolitis verloren während der Erkrankung an Gewicht. Insgesamt 56 % (n=5) litten an einem hohen Gewichtsverlust von mehr als 10 kg. Ebenfalls 56 % der Patienten (n=5) wiesen Fieber auf. Bei der körperlichen Untersuchung bzw. in der Bildgebung wurde bei 22 % (n=2) eine Splenomegalie festgestellt. Es konnte jedoch bei keinem der Patienten eine Lymphadenopathie festgestellt werden. Im Blutbild zeigte sich bei 67 % (n=6) eine Anämie. Bei 44 % (n=4) der Patienten konnten stark erhöhte Entzündungsparameter mit einem CRP von über 10mg/dl nachgewiesen werden. Keiner der neun Patienten hatte hierbei eine erhöhte Leukozytenzahl im Blut (s. Tabelle 8, S. 40). Der ebenfalls im CRF abgefragte Immunglobulinstatus IgM, IgG, IgA wurde bei keinem Patienten erhoben und ist daher nicht aufgeführt.

Endoskopische Diagnostik

Bei insgesamt sieben (78 %) Patienten wurde im Rahmen der CMV-Diagnostik auch eine endoskopische Diagnostik durchgeführt. Hierbei erhielten drei Patienten eine Koloskopie und vier Patienten eine Rektosigmoidoskopie. Bei keinem der endoskopierte Patienten wurde eine normale Schleimhaut nachgewiesen. Alle Patienten hatten eine kontaktvulnerable Schleimhaut, bei 71 % (n=5) zeigten sich Fibrinexsudationen und Ulcera, bei nur 43 % (n=3) wurde eine reduzierte Gefäßzeichnung beschrieben. Alle endoskopierte Patienten zeigten das histologische

Bild einer chronisch aktiven Kolitis. Alle drei koloskopierten Patienten hatten eine Pankolitis.

Outcome

Ein negatives Outcome wie auf S. 27 im Methodenteil beschrieben (Kolektomie, Schock, Tod, Beatmung, Darmperforation, Megakolon) wurde bei keinem der Patienten mit CMV-Kolitis während des stationären Aufenthaltes beschrieben.

3.2.3 Patienten mit Schub ohne klinisch relevante CMV-Kolitis

Demographisches Profil

Insgesamt 100 Patienten hatten einen mittelschweren oder schweren Schub. Hiervon hatten 7 Patienten (7 %) einen positiven CMV-Nachweis, der als nicht klinisch relevant gewertet wurde.

Das Durchschnittsalter der Patienten dieses Kollektivs betrug zum Diagnosezeitpunkt 40,4 Jahre (\pm 14,6 Jahre). Der jüngste Patient war 18 Jahre, der älteste Patient 81 Jahre alt.

67 (67 %) Patienten hatten eine Colitis ulcerosa, 28 (28 %) Patienten hatten einen Morbus Crohn und fünf (5 %) Patienten hatten eine unklassifizierte CED. Die mittlere Erkrankungsdauer der CED bis zum Zeitpunkt der CMV-Diagnostik betrug 7,6 Jahre (\pm 6,1 Jahre). Die kürzeste Erkrankungsdauer betrug wenige Monate. Die längste Erkrankungsdauer betrug 24 Jahre.

Einschlusskriterien

Von den 100 Patienten erfüllte nur ein Patient gleichzeitig zwei der von uns näher betrachteten drei Einschlusskriterien (schwerer Schub, steroidrefraktär über fünf und über 14 Tage). Keiner der Patienten erfüllte alle drei Kriterien. 98 Patienten erfüllten das Einschlusskriterium mittelschwerer oder schwerer Schub. Zwei Patienten hatten einen steroidrefraktären Verlauf über mindestens fünf Tage und ein Patient hatte einen steroidrefraktären Verlauf über mindestens 14 Tage.

Medikation

Insgesamt 40 % der Patienten erhielt vor der CMV-Diagnostik eine Steroidtherapie. 24 % erhielt eine hochdosierte Therapiemittel mit mindestens 40 mg/Tag.

27 % (n=27) der Patienten erhielt außerdem eine immunsuppressive Therapie mit mindestens einem der oben genannten Medikamente.

Klinik

13 % der Patienten litten während des Schubes an Fieber. 39 (39 %) Patienten verloren Gewicht. Davon klagten sieben (17 %) über einen Gewichtsverlust von mehr als 10 kg. Bei einem Patienten (1 %) zeigte sich eine Splenomegalie. Bei keinem Patienten wurde eine Lymphadenopathie festgestellt. Im Blutbild zeigte sich bei 56 % (n=56) der Patienten eine Anämie und bei 51 % eine erhöhte Leukozytenzahl. 13 % (n=13) der Patienten hatten ein erhöhtes CRP (s. Tabelle 8, S. 40). Der ebenfalls im CRF abgefragte Immunglobulinstatus IgM, IgG, IgA wurde bei keinem Patienten erhoben.

Endoskopische Diagnostik

Bei insgesamt 64 (64 %) Patienten wurde eine endoskopische Diagnostik durchgeführt. 30 (30 %) Patienten erhielten eine Rektosigmoidoskopie und 34 (34 %) eine komplette Koloskopie. Hierbei konnte bei einem Patienten (2 %) eine normale Schleimhaut nachgewiesen werden. 94 % (n=60) der endoskopierten Patienten hatten eine kontaktvulnerable Schleimhaut, 88 % (n=56) mit Fibrinexsudationen und Ulcera und 78 % (n= 50) mit reduzierter Gefäßzeichnung. Histologisch wurde bei 95 % (n=61) der Patienten eine chronisch aktive Kolitis gesehen.

3.3 Vergleich der beiden Kollektive

3.3.1 Vergleich der Einschlusskriterien

Beim Vergleich der Einschlusskriterien mittelschwererer bis schwerer Schub, steroidrefraktär über fünf Tage bzw. über 14 Tage zeigten sich bereits deutliche Unterschiede zwischen den beiden Kollektiven. Während die Schubpatienten zu 99 % jeweils ein Kriterium erfüllten, erfüllte die Mehrzahl (45 %) der CMV-Kolitis-Patienten alle drei Einschlusskriterien (s. Abb. 3).

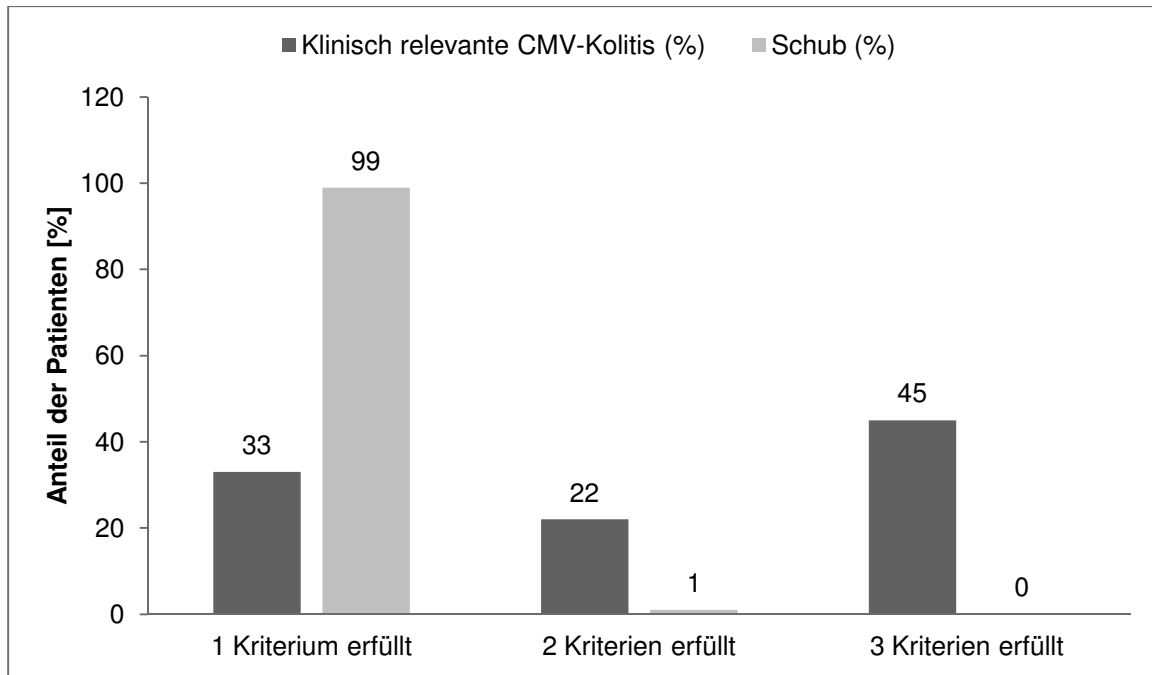


Abbildung 3: Prozentualer Anteil der Patienten (CMV-Kolitis vs Schub) eingeteilt in die Anzahl der erfüllten Einschlusskriterien. Es gab drei Einschlusskriterien: A) mittelschwerer bis schwerer Schub, B) Steroidrefraktivität über fünf Tage oder C) Steroidrefraktivität über 14 Tage, von denen die Patienten jeweils eins, zwei oder alle drei erfüllten.

Neben der Anzahl der Einschlusskriterien unterscheidet sich auch die Art der Einschlusskriterien. Die meisten Schubpatienten zeigten einen schweren oder mittelschweren Schub und wurden deshalb eingeschlossen. Die Mehrzahl der CMV-Kolitis-Patienten zeigte neben Zeichen eines schweren oder mittelschweren Schubes (78 %) auch zu 78 % einen steroidrefraktären Verlauf. Mehr als die Hälfte der CMV-Patienten (56 %) hatte einen steroidrefraktären Verlauf über mindestens 14 Tage. Im Vergleich dazu hatte im Kollektiv der Schubpatienten jeweils ein Patient einen steroidrefraktären Verlauf über fünf Tage (1 %). Ein Patient mit Schub war über 14 Tage steroidrefraktär (1 %). Abbildung 4 zeigt den Vergleich der erfassten Einschlusskriterien der zwei Kollektive.

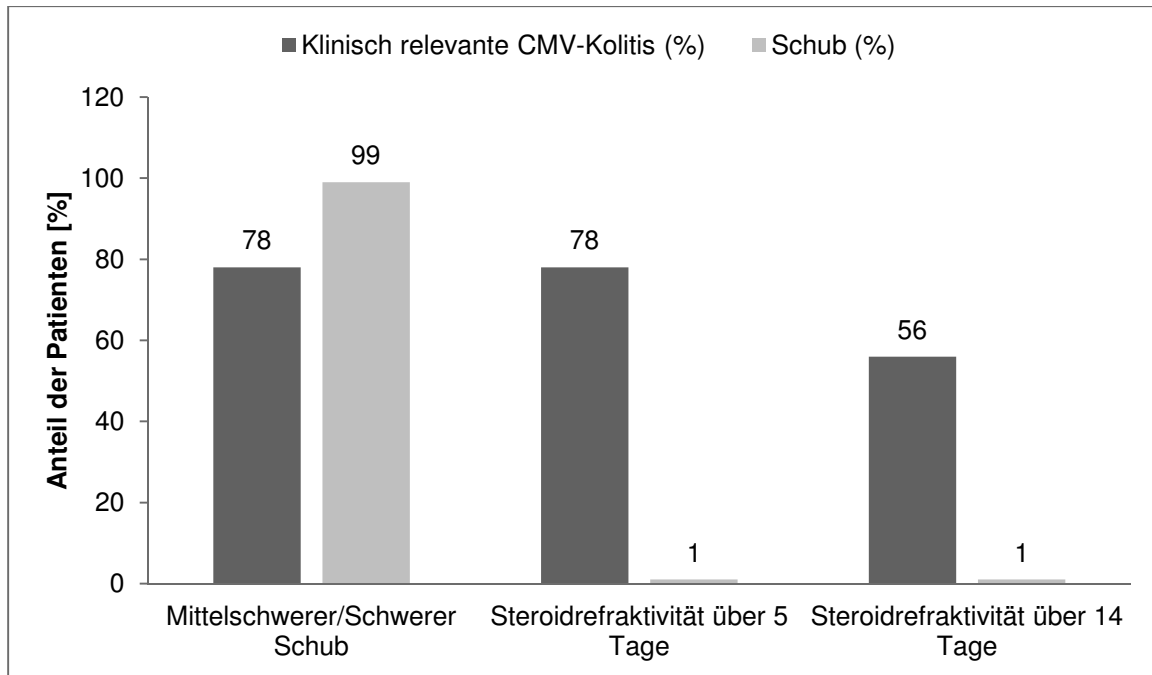


Abbildung 4: Prozentualer Anteil der Patienten (CMV-Kolitis vs Schub) an den drei Einschlusskriterien. A) mittelschwerer bis schwerer Schub, B) Steroidrefraktivität über fünf Tage oder C) Steroidrefraktivität über 14 Tage.

3.3.2 Vergleich Demographie, Klinik und Laborparameter

Die Patienten mit Schub waren im Durchschnitt etwas jünger als die Patienten mit CMV-Kolitis und hatten gleichzeitig die längste mittlere Erkrankungsdauer der CED.

Die Schubpatienten waren in der Mehrzahl weiblich, die Patienten mit CMV-Kolitis waren in der Mehrzahl Männer.

Bei der körperlichen Untersuchung zeigte sich bei den Patienten mit CMV-Kolitis häufiger als bei den Schubpatienten eine Splenomegalie und Fieber. Sie zeigten häufiger einen Gewichtsverlust, der in der Mehrzahl der Fälle sogar über 10 kg betrug.

Bei der Analyse der Laborwerte zeigte sich, dass die CMV-Kolitis-Patienten häufiger erhöhte CRP-Werte hatten. Es konnte jedoch bei keinem Patienten eine erhöhte Leukozytenzahl im Blut nachgewiesen werden. In beiden Gruppen hatte die Mehrzahl der Patienten eine Anämie.

Im Vergleich der medikamentösen Therapie vor CMV-Diagnostik zeigte sich, dass die Patienten mit CMV-Kolitis vor ihrer Erkrankung häufiger eine Steroidtherapie erhielten, insbesondere auch in hoher Dosierung von mindestens 40mg/Tag. Sie erhielten außerdem häufiger eine andere immunsuppressive Therapie.

Eine komplette Zusammenstellung aller Vergleichswerte ist in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Vergleich der beiden Kollektive

| | CMV-Kolitis | keine CMV-Kolitis | Odds Ratio | p-Wert |
|----------------------------------|-------------|----------------------|------------|---------|
| Alter in Jahren (SD) | 41,2 (12,9) | 40,4 (14,6) | entfällt | > 0,05 |
| Geschlecht (weiblich) | 44 % | 56 % | 0,63 | > 0,05 |
| Diagnose (Colitis ulcerosa) | 78 % | 67 % | 1,72 | > 0,05 |
| Jahre seit Erstdiagnose CED (SD) | 5,0 (4,5) | 7,6 (6,1) | entfällt | > 0,05 |
| Gewichtsverlust | 78 % | 39 % | 5,47 | 0,034 |
| Gewichtsverlust > 10kg | 56 % | 17 % | 6,06 | 0,027 |
| Fieber | 56 % | 13 % | 8,75 | 0,005 |
| Splenomegalie | 22 % | 1 % | 27,43 | 0,019 |
| Pancolitis | 43 % | 39 % | 1,25 | > 0,05 |
| Therapie mit Steroiden | 100 % | 40 % | ∞ | 0,001 |
| Steroidtherapie (>40 mg/Tag) | 67 % | 24 % | 9,45 | 0,006 |
| Therapie mit Immunosuppressiva | 78 % | 27 % | 9,32 | 0,004 |
| Immunsuppression | 100 % | 54 % | ∞ | 0,004 |
| steroidrefraktär | 78 % | 3 % | 113,16 | < 0,001 |
| Anämie | 67 % | 56 % | 1,57 | > 0,05 |
| Leukozytose | 0 % | 51 % | 0 | 0,003 |
| CRP > 10 mg/dl | 44 % | 13 % | 5,35 | 0,032 |

CMV = Cytomegalievirus, CED = chronisch entzündliche Darmerkrankung, SD = Standardabweichung, CRP = C-reaktives Protein

3.3.3 Vergleich Nebenerkrankungsprofil

Die Patienten mit CMV-Kolitis hatten weniger Nebenerkrankungen als die Patienten mit Schub. In Tabelle 9 sind alle erfassten Nebenerkrankungen im Einzelnen vergleichend gegenübergestellt.

Tabelle 9: Vergleich der Nebenerkrankungen der zwei Kollektive

| | CMV-Kolitis Anzahl n=9 | Schub Anzahl n=100 |
|-------------------------------|---------------------------|-----------------------|
| KHK | 0 | 9 |
| chronische Herzinsuffizienz | 0 | 1 |
| akuter Myokardinfarkt | 0 | 4 |
| Diabetes mellitus | 1 | 6 |
| chronische Niereninsuffizienz | 0 | 3 |
| COPD | 0 | 3 |
| Apoplex | 0 | 1 |
| Demenz | 0 | 1 |
| Nikotinabusus | 0 | 3 |
| Asthma bronchiale | 1 | 5 |
| Depression | 0 | 6 |
| Atopische Dermatitis | 1 | 2 |

CMV = Cytomegalievirus, KHK = koronare Herzkrankheit, COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung

3.4 Sensitivität und Spezifität der verschiedenen Testverfahren

Für insgesamt vier Nachweisverfahren (CMV-PCR im Serum, pp65-Ag-Nachweis im Serum, konventionelle Histologie mit H&E-Färbung und Immunhistochemie) erfolgte die Berechnung der Sensitivität und Spezifität zur Detektion einer klinisch relevanten CMV-Kolitis. Da bei keinem der eingeschlossenen Patienten eine CMV-PCR aus Darmbiopsien und bei nur zwei Patienten die Bestimmung der CMV-spezifischen Antikörper IgM und IgG durchgeführt worden war, erfolgte für diese beiden Nachweisverfahren keine Berechnung.

Die CMV-PCR im Serum hat eine Sensitivität von 100 % und eine Spezifität von 94 %, wenn ein Nachweis oberhalb der innerhalb der Charité – Universitätsmedizin Berlin als Grenzwert verwendeten 750 Kopien/ml Plasma als positiv gewertet wurde. Der Nachweis des pp65-Antigen im Serum hat eine Sensitivität von 50 % und eine Spezifität von 100 %. Die konventionelle Histologie mit H&E-Färbung hat eine Sensitivität von 17 % und eine Spezifität von 98 %. Die Immunhistochemie hat eine Sensitivität von 67 % und eine Spezifität von 94 %. Für die Spezifität aller Testverfahren ergibt sich ein eher enges 95%iges Konfidenzintervall (95%-CI). Für die Sensitivität liegen die 95%-CI bei allen Tests sehr weit auseinander (s. Tabelle 10).

Tabelle 10: Sensitivität und Spezifität der Tests

| | Sensitivität (95%-CI) | Spezifität (95%-CI) |
|------------------|----------------------------------|--------------------------------|
| CMV-PCR Serum | 1 (0,6 - 1) | 0,94 (0,86 - 0,98) |
| pp65 Antigen | 0,5 (0,03 - 0,97) | 1 (0,66 - 1) |
| Immunhistochemie | 0,67 (0,24 - 0,94) | 0,98 (0,9 - 0,99) |
| H&E | 0,17 (0,01 - 0,64) | 0,98 (0,9 - 0,99) |

CMV = Cytomegalievirus, PCR = Polymerasekettenreaktion,
pp65 = Phosphoprotein65, H&E = Hämatoxylin-Eosin, CI = Konfidenzintervall

Wir berechneten zusätzlich als Maß für die Genauigkeit der einzelnen Testverfahren den Youden-Index (s. Tabelle 11). Die CMV-PCR hat den höchsten Youden-Index mit 0,94. Der Youden-Index der Immunhistochemie liegt bei 0,61 und der des pp65 Ag bei 0,50. Die H&E-Färbung hat den niedrigsten Youden-Index (0,15).

Tabelle 11: Youden-Index der vier Testverfahren

| | Youden-Index |
|------------------|---------------------|
| CMV-PCR Serum | 0,94 |
| pp65 Antigen | 0,50 |
| Immunhistochemie | 0,61 |
| H&E | 0,15 |

CMV = Cytomegalievirus, PCR = Polymerasekettenreaktion,
pp65 = Phosphoprotein65, H&E = Hämatoxylin-Eosin, CI = Konfidenzintervall

3.4.1 ROC Kurve der CMV-PCR im Serum

Für die einzelnen quantitativen Ergebnisse der CMV-PCR im Serum erfolgte die Darstellung in einer ROC-Kurve (s. Abb. 5).

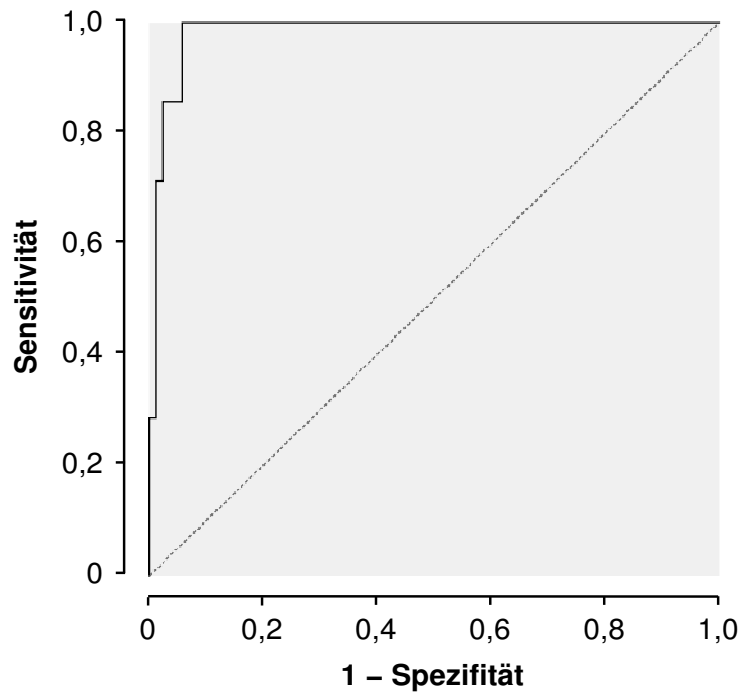


Abbildung 5: ROC-Kurve der CMV-PCR im Serum

Die Fläche unter der ROC-Kurve (AUC) wurde mit $AUC = 0,983$ berechnet (CI 95 %: 0,96-1,0). Tabelle 12 zeigt die einzelnen Koordinaten, anhand derer die ROC-Kurve erstellt wurde.

Tabelle 12: Koordinaten der ROC-Kurve

| Positiv, wenn größer oder gleich | Sensitivität | Spezifität |
|----------------------------------|--------------|------------|
| 640 | 1,000 | 0,942 |
| 1290 | 0,857 | 0,942 |
| 1475 | 0,857 | 0,953 |
| 1740 | 0,857 | 0,965 |
| 2225 | 0,857 | 0,977 |
| 2950 | 0,714 | 0,977 |
| 3385 | 0,714 | 0,988 |
| 5330 | 0,571 | 0,988 |
| 8195 | 0,429 | 0,988 |
| 9610 | 0,286 | 0,988 |
| 27500 | 0,286 | 1 |
| 300000 | 0,143 | 1 |

Es erfolgte zusätzlich die Berechnung des Youden-Index für die einzelnen o. g. Cut-off-Werte (s. Tabelle 13).

Tabelle 13: Berechnung Youden-Index

| Cut-off-Wert | Youden-Index |
|--------------|--------------|
| 640 | 0,942 |
| 1290 | 0,799 |
| 1565 | 0,81 |
| 2225 | 0,822 |
| 2950 | 0,834 |
| 3385 | 0,691 |
| 5330 | 0,702 |
| 8195 | 0,559 |
| 9610 | 0,417 |
| 27500 | 0,274 |
| 300000 | 0,286 |

Der maximale Youden-Index von 0,942 errechnete sich für einen Cut-off-Wert von 640. Da unser Labor nur Werte ab 750 als positiv berichtet, muss der optimale Wert bei ≤ 750 liegen.

3.4.2 Sensitivitätsanalyse

Für die Sensitivitätsanalyse wurden Sensitivität und Spezifität für drei der vier Nachweisverfahren (CMV-PCR, H&E-Färbung und Immunhistochemie) anhand von zwei hypothetischen Kollektiven berechnet, um die Aussagekraft der errechneten Ergebnisse beurteilen zu können (s. auch Methodenteil) Die beiden im Vorfeld wegen unklaren Krankheitsverlaufes ausgeschlossenen Patienten wurden einmal dem Kollektiv der CMV-Kolitiden zugeordnet und einmal dem Kollektiv der CMV-Reaktivierungen. Bei beiden Patienten war ein positiver CMV-Nachweis im Serum mittels CMV-PCR erfolgt. Der erste Patient hatte eine Anzahl von 10.000 Kopien/ml, der zweite Patient eine Anzahl von 12.300 Kopien/ml. Beide Patienten hatten einen negativen CMV-Nachweis sowohl in der H&E-Färbung als auch in der Immunhistochemie. Es war kein weiterer Test erfolgt.

Im ersten hypothetischen Fall mit der Annahme, dass beide Patienten eine CMV-Kolitis hatten, hat die CMV-PCR eine Sensitivität von 100 % und eine Spezifität von 94 %. Die Immunhistochemie hat eine Sensitivität von 50 % und eine Spezifität von 94 % und die konventionelle Histologie hat eine Sensitivität von 13 % und eine Spezifität von 98 %. Für den pp65-Ag-Nachweis wurden die Werte nicht neu berechnet, da die beiden untersuchten Patienten darauf nicht getestet wurden. Das 95-prozentige Konfidenzintervall war für die Spezifität der insgesamt drei Tests wieder sehr eng und bei der Sensitivität bei allen Tests wieder sehr weit (s. Tabelle 14).

Tabelle 14: Sensitivität und Spezifität der Tests hypothetischer Fall 1

| | Sensitivität (CI: 95 %) | Spezifität (CI: 95 %) |
|------------------|--|--|
| CMV-PCR Serum | 1 (0,65 - 1) | 0,94 (0,86 - 0,98) |
| pp65 Antigen | 0,5 (0,03 - 0,97) | 1 (0,66 - 1) |
| Immunhistochemie | 0,5 (0,17 - 0,83) | 0,94 (0,8 - 0,99) |
| H&E | 0,13 (0,01 - 0,53) | 0,98 (0,9 - 1) |

CI = Konfidenzintervall, CMV = Cytomegalievirus, PCR = Polymerasekettenreaktion, pp65 = Phosphoprotein 65, H&E = Hämatoxylin-Eosin

Im zweiten hypothetischen Fall unter der Annahme, dass beide Patienten einen positiven CMV-Nachweis ohne klinische Relevanz im Rahmen ihres Schubes hatten, hat die CMV-PCR wieder eine Sensitivität von 100 % und eine Spezifität von 92 %. Die IHC hat eine Sensitivität von 67 % und eine Spezifität von 95 %. Für die H&E-Färbung wurden eine Sensitivität von 17 % und eine Spezifität von 98 % berechnet. Das 95-prozentige Konfidenzintervall ähnelt mit einem weiten Spektrum bei der Sensitivität und einem relativ engen Spektrum bei der Spezifität den anderen beiden Fällen (s. Tabelle 15).

Tabelle 15: Sensitivität und Spezifität der Tests hypothetischer Fall 2

| | Sensitivität (CI: 95 %) | Spezifität (CI: 95 %) |
|------------------|--|--|
| CMV-PCR Serum | 1 (0,59 - 1) | 0,92 (0,84 - 0,96) |
| pp65 Antigen | 0,5 (0,03 - 0,97) | 1 (0,66 - 1) |
| Immunhistochemie | 0,67 (0,24 - 0,94) | 0,95 (0,81 - 0,99) |
| H&E | 0,17 (0,01 - 0,64) | 0,98 (0,90 - 1) |

CI = Konfidenzintervall, CMV = Cytomegalievirus, PCR = Polymerasekettenreaktion, pp65 = Phosphoprotein 65, H&E = Hämatoxylin-Eosin

Beim Vergleich der Werte für Sensitivität und Spezifität für die drei unterschiedlichen Kollektive, ergeben sich folgende Schwankungen: Die CMV-PCR im Serum erreicht in allen drei Fällen eine Sensitivität von 100 %. Die Spezifität variiert gering zwischen 92 % und 94 %. Die Sensitivität der IHC liegt zwischen 50 % und 67 %, die Spezifität liegt in jedem Fall zwischen 94 % und 95 %. Die Sensitivität der H&E-Färbung ist für alle Fälle niedrig und liegt zwischen 13 % und 17 %. Die Spezifität dieses Tests liegt in allen Fällen bei 98 % (s. Tabelle 16). Die 95-prozentigen Konfidenzintervalle liegen für die Sensitivität aller Testverfahren in allen Fällen sehr weit auseinander, wobei die CMV-PCR jeweils das engste Intervall hat. Für die Spezifität sind die Konfidenzintervalle in allen Fällen wesentlich enger.

Tabelle 16: Vergleich Sensitivität/Spezifität nach Sensitivitätsanalyse

| | Original | Fall 1 | Fall 2 |
|------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| | Sensitivität/ Spezifität | Sensitivität/ Spezifität | Sensitivität/ Spezifität |
| CMV-PCR Serum | 1 0,94 | 1 0,94 | 1 0,92 |
| pp65 Antigen | 0,5 1 | 0,5 1 | 0,5 1 |
| Immunhistochemie | 0,67 0,94 | 0,5 0,94 | 0,67 0,95 |
| H&E | 0,17 0,98 | 0,13 0,98 | 0,17 0,98 |

CI = Konfidenzintervall, CMV = Cytomegalievirus, PCR = Polymerasekettenreaktion, pp65 = Phosphoprotein 65, H&E = Hämatoxylin-Eosin

3.5 Positiv und negativ prädiktive Werte der Testverfahren

Neben Sensitivität und Spezifität der vier diagnostischen Tests wurden für alle vier Testverfahren jeweils die positiv und negativ prädiktiven Werte mit einem Konfidenzintervall von 95 % berechnet (s. Tabelle 17).

Tabelle 17: Positiv und negativ prädiktive Werte

| | positiv prädiktiver Wert (95%-CI) | negativ prädiktiver Wert (95%-CI) |
|------------------|--|--|
| CMV-PCR (Serum) | 0,62 (0,32 - 0,85) | 1 (0,94 - 1) |
| pp65 Antigen | 1 (0,05 - 1) | 0,91 (0,57 - 1) |
| Immunhistochemie | 0,67 (0,24 - 0,94) | 0,94 (0,80 - 0,99) |
| H&E | 0,5 (0,03 - 0,97) | 0,92 (0,83 - 0,97) |

CI = Konfidenzintervall, CMV = Cytomegalievirus, PCR = Polymerasekettenreaktion, pp65 = Phosphoprotein 65, H&E = Hämatoxylin-Eosin

3.6 Likelihood Ratios der Testverfahren

Für alle vier diagnostischen Tests erfolgte zusätzlich die Berechnung der „Likelihood Ratios“ jeweils für positive und negative Testergebnisse. Auch hier wurde ein Konfidenzintervall von 95 % verwendet (s. Tabelle 18).

Tabelle 18: Positive (LR+) und negative Likelihood Ratios (LR-)

| | LR + (CI: 95 %) | LR - (CI: 95 %) |
|------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| CMV-PCR (Serum) | 17,2 (7,35 - 40,27) | 0 (nicht berechenbar) |
| pp65 Antigen | unendlich (nicht berechenbar) | 0,5 (0,13 - 2) |
| Immunhistochemie | 12 (2,78 - 51,72) | 0,35 (0,11 - 1,1) |
| H&E | 10,33 (0,74 - 145,1) | 0,85 (0,59 - 1,21) |

CI = Konfidenzintervall, CMV = Cytomegalievirus, PCR = Polymerasekettenreaktion, pp65 = Phosphoprotein 65, H&E = Hämatoxylin-Eosin

4 Diskussion

4.1 Prävalenz der CMV-Kolitis

Wir untersuchten in dieser Arbeit die Wertigkeit verschiedener klinischer und paraklinischer Zeichen sowie virologischer und histologischer Tests bei der Diagnose einer CMV-Kolitis bei Patienten mit Colitis ulcerosa und Morbus Crohn. Von den 109 in dieser Untersuchung retrospektiv eingeschlossenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Schub oder steroidrefraktärem Verlauf hatten 16 (15 %) Patienten einen positiven CMV-Nachweis in mindestens einem Testverfahren. Den zuvor festgelegten Kriterien entsprechend hatten hiervon neun Patienten eine klinisch relevante CMV-Kolitis. Dies entspricht einer CMV-Kolitis-Rate von 8,3 %. Insgesamt sieben (44 %) von 16 Patienten mit einem positiven CMV-Nachweis wurden als falsch positiv gewertet und zum Kollektiv der Patienten mit Schub gezählt. Im Vergleich mit der Literatur ist die Prävalenz der CMV-Kolitis mit 8,3% in dieser Arbeit niedriger.

Kishore et al. zum Beispiel zeigten in einer prospektiven klinischen Studie unter 63 eingeschlossenen Patienten zehn CMV-Fälle, was einer Rate von ca. 15 % entspricht (33). In einem Kollektiv von 19 steroidrefraktären CED-Patienten errechneten Cottone et al. sogar eine Prävalenz von 36 %, allerdings bei einem relativ kleinen Kollektiv (43). Ähnliche Werte errechneten aber auch Criscuoli et al., sie fanden unter steroidrefraktären CED-Patienten eine Prävalenz von 33 % (44).

Jedoch ist beim Vergleich der Ergebnisse mit vorherigen Studien kritisch anzumerken, dass in den genannten Arbeiten ein positiver CMV-Nachweis mit dem Vorliegen einer CMV-Kolitis gleichgesetzt wurde (32,43,45,51,83).

Im Gegensatz dazu erfolgte in der vorliegenden Arbeit bei positivem CMV-Nachweis durch Betrachtung des Verlaufes nach GCV-Therapie die Einteilung in richtig (CMV-Kolitis) und falsch positiv (positiver CMV-Nachweis ohne klinische Relevanz), wodurch sich die niedrigere Fallzahl (8,3%) erklärt. Die Anzahl der Patienten mit positivem CMV-Nachweis (15%) in dieser Arbeit liegt in einer vergleichbaren Größenordnung mit den erwähnten Studien.

4.2 Vergleich der beiden Patientenkollektive

Wir verglichen die phänotypischen Merkmale der beiden Kollektive miteinander, um klinische Parameter zu evaluieren, die bei der Unterscheidung zwischen einer CMV-Kolitis und einer CMV-Reaktivierung helfen können. Beim Vergleich des

Durchschnittsalters fand sich in dieser Arbeit kein relevanter Altersunterschied zwischen den zwei Kollektiven. Die Patienten mit CMV-Kolitis hatten durchschnittlich weniger Nebenerkrankungen.

Unter den neun CMV-Kolitis-Patienten waren fünf Männer. In anderen Studien war die Mehrzahl der CMV-Kolitis-Patienten Frauen (33).

Bei der körperlichen Untersuchung wiesen die CMV-Kolitis-Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose signifikant häufiger die typischen Anzeichen einer CMV-Infektion wie Fieber ($p=0,005$) und Splenomegalie ($p=0,019$) auf. Dies konnte auch in einer Studie von Maher et al. gezeigt werden. Dort trat bei den Patienten signifikant häufiger Fieber, Splenomegalie und Lymphadenopathie auf (45). Eine Lymphadenopathie wurde in unserem Kollektiv bei keinem der Patienten nachgewiesen. Wir sahen jedoch bei den Patienten unserer Studie einen teilweise massiven Gewichtsverlust ($p=0,029$). Auch dies konnte in der Studie von Maher gezeigt werden (45).

In vielen Arbeiten werden CMV-Kolitiden im Zusammenhang mit schweren Schüben einer CED und einer meist lange andauernden Steroidtherapie im Vorfeld der Diagnose beschrieben (32,42,84). Dimitroulia et al. zeigten in ihrer prospektiven Studie, dass 33 % der Patienten mit Steroidtherapie diese als hochdosierte Therapie mit einer Dosierung von $\geq 0,5$ mg/kg/Tag über 14 Tage vor der CMV-Diagnose erhielten (83). Auch eine zusätzliche immunsuppressive Therapie zum Beispiel mit Azathioprin (33,43) scheint bei CMV-Kolitis-Patienten häufiger vorzuliegen. Diese Angaben decken sich mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit. Die Patienten erhielten häufiger Steroide ($p=0,001$), auch in hoher Dosierung ($p=0,006$) und zusätzlich Immunsuppressiva wie Azathioprin ($p=0,004$) im Vorfeld der Diagnose. Außerdem ist die CMV-Kolitis häufig mit steroidrefraktären Verläufen der CED assoziiert (43,45,46), was in dieser Arbeit bestätigt werden konnte. Die Mehrzahl (78 %) der CMV-Kolitis-Patienten hatte einen steroidrefraktären Krankheitsverlauf zum Zeitpunkt des CMV-Nachweises. Über die Hälfte dieser Patienten (56 %) war über mindestens 14 Tage steroidrefraktär. Verglichen hiermit hatten lediglich drei der Patienten im Schubkollektiv einen steroidrefraktären Verlauf (3 %).

Auch die endoskopische Ausbreitung wurde in dieser Arbeit betrachtet. Hierbei konnte bei allen koloskopierten Patienten mit einer CMV-Kolitis eine Pankolitis nachgewiesen werden. Auch in anderen Studien konnte gezeigt werden, dass die Mehrzahl der Patienten mit CMV-Kolitis eine Pankolitis hatte (43,45). Bei den Patienten mit Schub

wurde bei weniger als 50 % der koloskopierten Patienten (15 von 32) eine Pankolitis diagnostiziert.

Auch im Vergleich der Laborwerte zeigten sich auffällige Unterschiede. Die Patienten mit CMV-Kolitis hatten häufiger ein erhöhtes CRP als die Patienten mit Schub ($p=0,029$). Es hatte jedoch keiner der CMV-Kolitis-Patienten eine Leukozytose, im Gegensatz zu den Patienten im Schub ($p=0,003$). Ein ähnliches Ergebnis zeigte die Studie von Maher et al., die sogar vermehrt Leukopenien bei Patienten mit positivem CMV-Nachweis feststellten (45). Die Mehrzahl aller eingeschlossenen Patienten hatte als Ausdruck ihres schweren Krankheitsbildes zusätzlich eine Anämie. Zwischen den Kollektiven fand sich hier kein signifikanter Unterschied.

Wir konnten somit in dieser Arbeit bestätigen, dass CED-Patienten mit einer klinisch relevanten CMV-Kolitis sich durch klinische und paraklinische Parameter vom durchschnittlichen CED-Patienten mit einem mittelschweren oder schweren Schub unterscheiden. Diese Patienten zeichnen sich insbesondere durch eine fehlende Leukozytose, einen steroidrefraktären Verlauf, eine Splenomegalie, hohe systemische Entzündungszeichen aus und sie sind zumeist immunsuppressiv vorbehandelt.

4.3 Sensitivität und Spezifität der Testverfahren

Im Vergleich der verschiedenen Testverfahren untereinander wies die CMV-PCR in dieser Arbeit unter den hier untersuchten Methoden mit einer Sensitivität von 100 % und einer Spezifität von 94 % die höchste diagnostische Genauigkeit auf. Betrachtet man dazu den NPW, zeigt sich, dass sich eine CMV-Kolitis durch einen negativen CMV-PCR-Nachweis ausschließen lässt. Die „Likelihood Ratio“ der CMV-PCR zeigt die sehr gute diagnostische Aussagekraft des Testes. Der positiv prädiktive Wert (PPW) von nur 64 % erklärt sich durch die niedrige Prävalenz der CMV-Kolitis. Durch die Selektion von Patienten, die klinische Prädiktoren für eine CMV-Kolitis haben, sollte es möglich sein, die Prä-Test-Wahrscheinlichkeit und somit die Prävalenz in der Testpopulation zu erhöhen und somit auch einen besseren PPW zu erreichen. Trotz der sehr hohen Spezifität sind dennoch unter den PCR-positiven Patienten immer einige falsch positive zu erwarten. Die CMV-PCR schneidet bezüglich Sensitivität und Spezifität in dieser Studie insgesamt besser ab als bisher in der Literatur beschrieben (s. Tabelle 19).

Der pp65-Antigen-Nachweis hat die höchste Spezifität. Die Sensitivität ist jedoch schlechter als bei den in der Literatur angegebenen Werten. Trotz der sehr guten

Spezifität zeigt sich die Schwäche dieses Tests mit einer hohen Falsch-Negativ-Rate. Da insbesondere das pp65-Antigen im peripheren Blut nur bei sehr wenigen der hier ausgewerteten Patienten untersucht worden war, kann hier gut ein Typ-II-Fehler vorliegen.

Die IHC hat eine gute Spezifität von 94 %. Der PPW liegt in einer Größenordnung mit dem der CMV-PCR. Wie beim pp65-Ag-Nachweis liegen die Schwächen der IHC in der hohen Wahrscheinlichkeit für falsch negative Ergebnisse. Die Falsch-positiv-Rate ähnelt der CMV-PCR. Insgesamt hat die IHC in der vorliegenden Arbeit schlechtere Werte als in der Literatur (s. Tabelle 19). Die H&E-Färbung ist der unzuverlässigste diagnostische Test, wie schon in den Arbeiten von Beaugérie et al. bzw. Wu et al. beschrieben (70,85).

Zusammengefasst haben die drei Testverfahren pp65-Ag, IHC und H&E eine gute Spezifität. Neben den oben genannten Werten ist zusätzlich insbesondere bei der H&E-Färbung, aber auch für alle anderen Tests, das 95-prozentige Konfidenzintervall zu beachten, dass in vielen Fällen eine große Spannweite hat. Verglichen mit den drei Testverfahren schneidet auch hier die CMV-PCR am besten ab. Trotzdem ist die sehr gute Sensitivität und Spezifität der CMV-PCR unter dem Aspekt zu betrachten, dass das Konfidenzintervall für die Sensitivität zwischen 60 und 100 % liegt und für die Spezifität zwischen 86 und 98 %.

1994 beschrieben Storch et al. in einem Kollektiv von 43 Patienten nach solider Organtransplantation bereits die CMV-PCR als sensitivste Methode zum Nachweis einer CMV-Kolitis (86). Bislang ist jedoch noch kein optimaler Test zum Nachweis einer CMV-Kolitis etabliert (47,78). Es ist zu beachten, dass die in Tabelle 19 zusammengefassten Literaturwerte alle aus Studien mit Patienten nach solider Organtransplantation oder bei vorliegender HIV-Infektion stammen und dass es bislang keine Studie mit Berechnung von Sensitivität und Spezifität der Tests bei CED-Patienten gibt.

Tabelle 19: Vergleich Sensitivität und Spezifität mit der Literatur

| | Sensitivität (Literatur) | Sensitivität (diese Arbeit) | Spezifität (Literatur) | Spezifität (diese Arbeit) |
|------------------|-----------------------------|--------------------------------|---------------------------|------------------------------|
| CMV-PCR | 65 - 100 % (36,73,79) | 100 % | 40 - 92 % (79,87) | 94 % |
| pp65 Antigen | 60 - 100 % (36,74,87) | 50 % | 83 - 100 % (36,87) | 100 % |
| Immunhistochemie | 78 - 93 % (71) | 67 % | 92 - 100 % (71) | 94 % |
| H&E | 10 - 87 % (71) | 17 % | 92 - 100 % (71) | 98 % |

CI = Konfidenzintervall, CMV = Cytomegalievirus, PCR = Polymerasekettenreaktion, pp65 = Phosphoprotein65, H&E = Hämatoxylin-Eosin

4.4 Schwächen der Arbeit

4.4.1 Auswertbarkeit der Akten

Zu den Schwächen der Arbeit zählt die Tatsache, dass es sich um eine retrospektive Aktenauswertung handelt. Aus den Notizen der behandelnden Ärzte wurde eine Entscheidung über die Schwere des Krankheitsbildes getroffen, Durch die Verwendung standardisierter Scores haben wir versucht, dieses Defizit auszugleichen.

Einige Akten waren unvollständig, bzw. enthielten kein adäquates „Follow-up“ der Patienten. Daher mussten zwei Patienten aus der Auswertung ausgeschlossen werden. Ebenso lagen einige der klinischen oder paraklinischen Zeichen nicht bei allen Patienten vor, so dass die entsprechenden Auswertungen an einer Subgruppe der Gesamtpopulation durchgeführt werden musste.

Da in der durchgeführten Sensitivitätsanalyse die errechneten Werte sich als sehr robust herausstellten, glauben wir nicht, dass die fehlende Auswertbarkeit der beiden Patienten einen wesentlichen Einfluss auf das Ergebnis dieser Arbeit hat. Ebenso konnten die relevanten Daten zur Berechnung der Odds-Ratios der verschiedenen klinischen und laborchemischen Parameter in jedem Fall an mehr als 90 % der Population erfolgen, so dass wir einen großen systematischen Fehler auch hier nicht für wahrscheinlich halten.

4.4.2 Messungengenauigkeit

Eine zunächst geplante multizentrische Studie erwies sich als schwierig durchführbar, da verschiedene Kliniken unterschiedliche Testverfahren zum CMV-Nachweis in unterschiedlicher Häufigkeit verwenden. Es erfolgte daher nur die Auswertung in den beiden Kliniken Campus Charité Mitte und Campus Benjamin Franklin. Da manche Tests (z. B. pp65-Antigen-Nachweis) seltener als andere (z. B. CMV-PCR im Serum) verwendet wurden und die meisten Patienten daher nicht alle Tests erhalten haben, sind einige der für Sensitivität oder Spezifität gemessenen Werte mit einer teilweise hohen Messungengenauigkeit behaftet.

4.4.3 Immunglobuline

In unserem untersuchten Patientenkollektiv erfolgte nur bei einem Patienten die Testung auf die CMV-spezifischen Immunglobuline IgM und IgG, so dass hier keine Berechnung von Sensitivität und Spezifität erfolgen konnte. Da das Ziel dieser Arbeit eine Berechnung von Sensitivität und Spezifität der gängigen CMV-Tests war, ist eine Schwäche dieser Arbeit die Tatsache, dass diese nur für vier Testverfahren CMV-PCR, pp65-Ag, H&E und IHC berechnet werden konnten und nicht für die in der klinischen Praxis ebenfalls häufig genutzte Bestimmung der Immunglobuline.

4.5 Stärken der Arbeit

4.5.1 Kollektivgröße

Es handelt sich um eine Studie, die zwei sehr große CED-Zentren einschließt und beinhaltet somit eines der größten Kollektive, das in CMV-Kolitis-Studien bei CED-Patienten bislang evaluiert wurde. Insgesamt wurden für diese Arbeit die Akten von 314 CED-Patienten untersucht. Somit schließt die Studie eine adäquate Grundpopulation ein, um eine hohe Genauigkeit bei der zu berechnenden Spezifität zu erhalten.

Nach unserer Kenntnis handelt es sich außerdem um die erste Studie, die versucht, die falsch positiven Fälle zu erfassen.

4.5.2 Diagnostische Phase III-Studie

Frühere Arbeiten zur Diagnose einer CMV-Kolitis bei CED-Patienten benutzten inadäquate Goldstandards und schlossen zumeist die Gesamtpopulation der richtig negativen Patienten nicht in die Auswertung mit ein. Somit handelt es sich hier

um die erste Arbeit zur CMV-Kolitis, die bezüglich der Nützlichkeit eines diagnostischen Tests die Phase III nach Sackett & Haynes erreicht (88). In einer Phase III-Studie wird typischerweise die Frage beantwortet, ob und wie gut ein Testergebnis Patienten mit und ohne Erkrankung in einem Kollektiv mit hoher klinischer Wahrscheinlichkeit unterscheiden kann. Wir stellten dar, wie die verschiedenen Testverfahren CMV-PCR, pp65-Ag, IHC, H&E eine Unterscheidung der Patienten mit und ohne klinisch relevante CMV-Kolitis in unserem Kollektiv der CED-Patienten ermöglichen.

4.6 Fazit

In Studien wird CMV entweder als obligates Pathogen oder als passageres Begleitphänomen einer Immunsuppression ohne klinische Relevanz beschrieben. Die initiale Prämisse dieser Arbeit besteht darin, dass in unterschiedlichen Patienten beide Phänomene auftreten können.

In der vorliegenden Arbeit wurden erstmalig beide in der Literatur vertretenen Konzepte bzgl. eines CMV-Nachweises (CMV als Pathogen vs. CMV als „Bystander“) als sich nicht gegenseitig ausschließend akzeptiert.

Es wurde anhand der retrospektiven Beurteilung des Ansprechens auf GCV eine klinisch relevante CMV-Kolitis definiert, die von einem positiven CMV-Nachweis ohne klinische Relevanz unterschieden werden konnte. Wir gingen davon aus, dass eine klinisch relevante CMV-Kolitis mit GCV therapiert werden muss, wohingegen bei CMV-Nachweis ohne klinische Relevanz die Therapie des Schubes im Vordergrund steht. Wir zählten daher die als falsch positiv definierten Patienten zum Kollektiv der Schubpatienten.

Eine der großen Stärken dieser Arbeit ist daher die Berechenbarkeit von Spezifität anhand eines richtig negativen Kollektivs.

Eine klinisch relevante CMV-Kolitis ist bei CED-Patienten mit Steroidtherapie und anderer Immunsuppression wahrscheinlicher, wobei die Patienten sich häufig mit steroidrefraktären Verläufen zeigen. Neben den Auswirkungen des Schubes wie Anämie und ausgeprägtem Gewichtsverlust macht das Vorliegen folgender Symptome eine CMV-Kolitis wahrscheinlich: Splenomegalie, Fieber und eine CRP-Erhöhung im Labor ohne signifikante Leukozytose. Bei Patienten mit mehreren dieser Symptome und Zeichen sollte daher wegen der erhöhten Prätestwahrscheinlichkeit unbedingt eine CMV-Diagnostik initiiert werden.

Wenn ein positiver CMV-Nachweis vorliegt, ist zu beachten, dass nicht alle Nachweisverfahren die gleiche Aussagekraft haben. Die CMV-PCR ist der sensitivste Test zum Nachweis einer klinisch relevanten CMV-Kolitis. Allerdings ist mit einer Falsch-Positiv-Rate von 6 % zu rechnen. Neben der Auswahl des Testes ist also auch die bereits oben beschriebene Klinik wichtig. Die anderen drei Tests haben alle eine sehr gute Spezifität, allerdings sind sie nicht sehr sensitiv. Die Gefahr, dass in der Klinik eine CMV-Kolitis durch falsch-negative Testergebnisse entgeht, ist hier recht hoch. Grundsätzlich lässt sich durch die parallele Bestimmung mit zwei verschiedenen Testverfahren die Sensitivität verbessern. Die hohe positive „Likelihood-Ratio“ der CMV-PCR im Plasma sowie der Immunhistochemie und der normalen H&E-Färbung legen nahe, dass daher bei Patienten mit erhöhter Ausgangswahrscheinlichkeit und einem positiven Ergebnis in einem dieser drei Tests unbedingt eine Therapie mit einer antiviralen Substanz erfolgen sollte, um eine unnötige Kolektomie zu vermeiden. Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um die erste Studie, die die Berechnung von Sensitivität und Spezifität der gebräuchlichen Tests bei CED-Patienten mit CMV im klinischen Kontext ermöglicht. Unsere Studie ermöglichte eine direkte Berechnung der Spezifität und schloss zudem eine große Grundpopulation ein. Die Ergebnisse dieser Arbeit können in der Klinik bei der Frage helfen, in welcher Situation das Vorliegen einer CMV-Kolitis wahrscheinlich und das Durchführen diagnostischer Tests sinnvoll ist.

5 Literaturverzeichnis

1. Prideaux L, Kamm MA, Cruz D, P P, Chan FK, Ng SC, u. a. Inflammatory Bowel Disease in Asia – A Systematic Review, *Inflammatory Bowel Disease in Asia – A Systematic Review*. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, *Journal of Gastroenterology and Hepatology* [Internet]. 13. April 2012 [zitiert 17. April 2012]; Verfügbar unter: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1440-1746.2012.07150.x/abstract>
2. Loftus EV Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*. Mai 2004;126(6):1504–17.
3. Engel MA, Neurath MF. New pathophysiological insights and modern treatment of IBD. *J Gastroenterol* [Internet]. 9. März 2010 [zitiert 26. April 2010]; Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20213337>
4. Ott C, Obermeier F, Thieler S, Kemptner D, Bauer A, Schölmerich J, u. a. The incidence of inflammatory bowel disease in a rural region of Southern Germany: a prospective population-based study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. September 2008;20(9):917–23.
5. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. Mai 2011;140(6):1785–94.
6. Bernstein CN, Wajda A, Svenson LW, MacKenzie A, Koehoorn M, Jackson M, u. a. The Epidemiology of Inflammatory Bowel Disease in Canada: A Population-Based Study. *Am J Gastroenterol*. Juli 2006;101(7):1559–68.
7. Torres M-I, Rios A. Current view of the immunopathogenesis in inflammatory bowel disease and its implications for therapy. *World J Gastroenterol*. 7. April 2008;14(13):1972–80.
8. Elson CO, Cong Y, McCracken VJ, Dimmitt RA, Lorenz RG, Weaver CT. Experimental models of inflammatory bowel disease reveal innate, adaptive, and regulatory mechanisms of host dialogue with the microbiota. *Immunol Rev*. August 2005;206:260–76.
9. Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: etiology and pathogenesis. *Gastroenterology*. Juli 1998;115(1):182–205.
10. Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet*. 12. Mai 2007;369(9573):1641–57.
11. Consensus guidelines for the management of inflammatory bowel disease. *Arq Gastroenterol*. September 2010;47(3):313–25.
12. Langholz E. Ulcerative colitis. An epidemiological study based on a regional inception cohort, with special reference to disease course and prognosis. *Dan Med Bull*. November 1999;46(5):400–15.
13. Munkholm P. Crohn's disease--occurrence, course and prognosis. An epidemiologic cohort-study. *Dan Med Bull*. Juni 1997;44(3):287–302.
14. Schwartz DA, Loftus EV, Tremaine WJ, Panaccione R, Harmsen WS, Zinsmeister AR, u. a. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology*. April 2002;122(4):875–80.
15. Hellers G, Bergstrand O, Ewerth S, Holmström B. Occurrence and outcome after primary treatment of anal fistulae in Crohn's disease. *Gut*. Juni 1980;21(6):525–7.
16. Morrison G, Headon B, Gibson P. Update in inflammatory bowel disease. *Aust Fam Physician*. Dezember 2009;38(12):956–61.

17. Tremaine WJ. Is Indeterminate Colitis Determinable? *Current Gastroenterology Reports* [Internet]. 8. Februar 2012 [zitiert 1. April 2012]; Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22314810>
18. Loddenkemper C. Diagnostic standards in the pathology of inflammatory bowel disease. *Dig Dis*. 2009;27(4):576–83.
19. Orchard T. Extraintestinal complications of inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep*. Dezember 2003;5(6):512–7.
20. Lakatos L, Pandur T, David G, Balogh Z, Kuronya P, Tollas A, u. a. Association of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in a province of western Hungary with disease phenotype: results of a 25-year follow-up study. *World J Gastroenterol*. Oktober 2003;9(10):2300–7.
21. Su CG, Judge TA, Lichtenstein GR. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am*. März 2002;31(1):307–27.
22. Lian L, Menon KVN, Shen B, Remzi F, Kiran RP. Inflammatory bowel disease complicated by primary sclerosing cholangitis and cirrhosis: is restorative proctocolectomy safe? *Dis Colon Rectum*. Januar 2012;55(1):79–84.
23. Wiesner RH, Grambsch PM, Dickson ER, Ludwig J, MacCarty RL, Hunter EB, u. a. Primary sclerosing cholangitis: natural history, prognostic factors and survival analysis. *Hepatology*. Oktober 1989;10(4):430–6.
24. Juillerat P, Mottet C, Pittet V, Froehlich F, Felley C, Gonvers J-J, u. a. Extraintestinal manifestations of Crohn's disease. *Digestion*. 2007;76(2):141–8.
25. Kethu SR. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel diseases. *J Clin Gastroenterol*. Juli 2006;40(6):467–75.
26. Feagan BG, Lémann M, Befrits R, Connell W, D'Haens G, Ghosh S, u. a. Recommendations for the treatment of Crohn's disease with tumor necrosis factor antagonists: An expert consensus report. *Inflammatory Bowel Diseases*. 29. Oktober 2011;18(1):152–60.
27. Ordás I, Feagan BG, Sandborn WJ. Early use of immunosuppressives or TNF antagonists for the treatment of Crohn's disease: time for a change. *Gut*. Dezember 2011;60(12):1754–63.
28. Grimpen F, Pavli P. Advances in the management of inflammatory bowel disease. *Intern Med J*. April 2010;40(4):258–64.
29. Dignass A, Preiss JC, Aust DE, Autschbach F, Ballauff A, Barretton G, u. a. [Updated German guideline on diagnosis and treatment of ulcerative colitis, 2011]. *Z Gastroenterol*. September 2011;49(9):1276–341.
30. Triantafyllidis JK, Merikas E, Georgopoulos F. Current and emerging drugs for the treatment of inflammatory bowel disease. *Drug Des Devel Ther*. 6. April 2011;5:185–210.
31. Hoffmann JC, Preiss JC, Autschbach F, Buhr HJ, Häuser W, Herrlinger K, u. a. [Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of Crohn's disease]. *Z Gastroenterol*. September 2008;46(9):1094–146.
32. Papadakis KA, Tung JK, Binder SW, Kam LY, Abreu MT, Targan SR, u. a. Outcome of cytomegalovirus infections in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. Juli 2001;96(7):2137–42.
33. Kishore J, Ghoshal U, Ghoshal UC, Krishnani N, Kumar S, Singh M, u. a. Infection with cytomegalovirus in patients with inflammatory bowel disease: prevalence, clinical significance and outcome. *J Med Microbiol*. November 2004;53(Pt 11):1155–60.

34. Staras SAS, Dollard SC, Radford KW, Flanders WD, Pass RF, Cannon MJ. Seroprevalence of cytomegalovirus infection in the United States, 1988-1994. *Clin Infect Dis*. 1. November 2006;43(9):1143–51.
35. Lübeck PR, Doerr HW, Rabenau HF. Epidemiology of human cytomegalovirus (HCMV) in an urban region of Germany: what has changed? *Med Microbiol Immunol*. Februar 2010;199(1):53–60.
36. Rowshani AT, Bemelman FJ, van Leeuwen EMM, van Lier RAW, ten Berge IJM. Clinical and immunologic aspects of cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients. *Transplantation*. 27. Februar 2005;79(4):381–6.
37. Reeves M, Sinclair J. Aspects of human cytomegalovirus latency and reactivation. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2008;325:297–313.
38. Sissons JGP, Carmichael AJ. Clinical aspects and management of cytomegalovirus infection. *J Infect*. Februar 2002;44(2):78–83.
39. Gandhi MK, Wills MR, Patrick Sissons J., Carmichael AJ. Human cytomegalovirus-specific immunity following haemopoietic stem cell transplantation. *Blood Reviews*. Dezember 2003;17(4):259–64.
40. Torres-Madriz G, Boucher HW. Immunocompromised hosts: perspectives in the treatment and prophylaxis of cytomegalovirus disease in solid-organ transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 1. September 2008;47(5):702–11.
41. POWELL RD, WARNER NE, LEVINE RS, KIRSNER JB. Cytomegalic inclusion disease and ulcerative colitis; report of a case in a young adult. *Am J Med*. Februar 1961;30:334–40.
42. Domènech E, Vega R, Ojanguren I, Hernández A, Garcia-Planella E, Bernal I, u. a. Cytomegalovirus infection in ulcerative colitis: a prospective, comparative study on prevalence and diagnostic strategy. *Inflamm Bowel Dis*. Oktober 2008;14(10):1373–9.
43. Cottone M, Pietrosi G, Martorana G, Casà A, Pecoraro G, Oliva L, u. a. Prevalence of cytomegalovirus infection in severe refractory ulcerative and Crohn's colitis. *Am J Gastroenterol*. März 2001;96(3):773–5.
44. Criscuoli V, Casà A, Orlando A, Pecoraro G, Oliva L, Traina M, u. a. Severe acute colitis associated with CMV: a prevalence study. *Dig Liver Dis*. Dezember 2004;36(12):818–20.
45. Maher MM, Nassar MI. Acute cytomegalovirus infection is a risk factor in refractory and complicated inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*. November 2009;54(11):2456–62.
46. Yoshino T, Nakase H, Ueno S, Uza N, Inoue S, Mikami S, u. a. Usefulness of quantitative real-time PCR assay for early detection of cytomegalovirus infection in patients with ulcerative colitis refractory to immunosuppressive therapies. *Inflamm Bowel Dis*. Dezember 2007;13(12):1516–21.
47. Kojima T, Watanabe T, Hata K, Shinozaki M, Yokoyama T, Nagawa H. Cytomegalovirus infection in ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol*. Juni 2006;41(6):706–11.
48. Kambham N, Vij R, Cartwright CA, Longacre T. Cytomegalovirus infection in steroid-refractory ulcerative colitis: a case-control study. *Am J Surg Pathol*. März 2004;28(3):365–73.
49. Wada Y, Matsui T, Matake H, Sakurai T, Yamamoto J, Kikuchi Y, u. a. Intractable ulcerative colitis caused by cytomegalovirus infection: a prospective study on prevalence, diagnosis, and treatment. *Dis Colon Rectum*. Oktober 2003;46(10 Suppl):S59–65.

50. Pfau P, Kochman ML, Furth EE, Lichtenstein GR. Cytomegalovirus colitis complicating ulcerative colitis in the steroid-naive patient. *Am J Gastroenterol*. März 2001;96(3):895–9.
51. Kim JJ, Simpson N, Klipfel N, Debose R, Barr N, Laine L. Cytomegalovirus infection in patients with active inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*. April 2010;55(4):1059–65.
52. Matsuoka K, Iwao Y, Mori T, Sakuraba A, Yajima T, Hisamatsu T, u. a. Cytomegalovirus is frequently reactivated and disappears without antiviral agents in ulcerative colitis patients. *Am J Gastroenterol*. Februar 2007;102(2):331–7.
53. Kandiel A, Lashner B. Cytomegalovirus colitis complicating inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. Dezember 2006;101(12):2857–65.
54. Landolfo S, Gariglio M, Gribaudo G, Lembo D. The human cytomegalovirus. *Pharmacol Ther*. Juni 2003;98(3):269–97.
55. Lavagna A, Bergallo M, Daperno M, Sostegni R, Costa C, Leto R, u. a. Infliximab and the risk of latent viruses reactivation in active Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. Juli 2007;13(7):896–902.
56. Scheinberg P, Fischer SH, Li L, Nunez O, Wu CO, Sloand EM, u. a. Distinct EBV and CMV reactivation patterns following antibody-based immunosuppressive regimens in patients with severe aplastic anemia. *Blood*. 15. April 2007;109(8):3219–24.
57. Torre-Cisneros J, Del Castillo M, Castón JJ, Castro MC, Pérez V, Collantes E. Infliximab does not activate replication of lymphotropic herpesviruses in patients with refractory rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. September 2005;44(9):1132–5.
58. Rahier JF, Ben-Horin S, Chowers Y, Conlon C, De Munter P, D'Haens G, u. a. European evidence-based Consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. Juni 2009;3(2):47–91.
59. Minami M, Ohta M, Ohkura T, Ando T, Ohmiya N, Niwa Y, u. a. Cytomegalovirus infection in severe ulcerative colitis patients undergoing continuous intravenous cyclosporine treatment in Japan. *World J Gastroenterol*. 7. Februar 2007;13(5):754–60.
60. Berk T, Gordon SJ, Choi HY, Cooper HS. Cytomegalovirus infection of the colon: a possible role in exacerbations of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. Mai 1985;80(5):355–60.
61. Gehlert T, Devergne O, Niedobitek G. Epstein-Barr virus (EBV) infection and expression of the interleukin-12 family member EBV-induced gene 3 (EBI3) in chronic inflammatory bowel disease. *J Med Virol*. Juli 2004;73(3):432–8.
62. Goodgame RW. Gastrointestinal cytomegalovirus disease. *Ann Intern Med*. 1. November 1993;119(9):924–35.
63. Loftus EV, Alexander GL, Carpenter HA. Cytomegalovirus as an exacerbating factor in ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol*. Dezember 1994;19(4):306–9.
64. Orloff JJ, Saito R, Lasky S, Dave H. Toxic megacolon in cytomegalovirus colitis. *Am J Gastroenterol*. Juli 1989;84(7):794–7.
65. Streetz KL, Buhr T, Wedemeyer H, Bleck J, Schedel I, Manns MP, u. a. Acute CMV-colitis in a patient with a history of ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol*. Januar 2003;38(1):119–22.
66. Wakefield AJ, Fox JD, Sawyerr AM, Taylor JE, Sweenie CH, Smith M, u. a. Detection of herpesvirus DNA in the large intestine of patients with ulcerative colitis

- and Crohn's disease using the nested polymerase chain reaction. *J Med Virol*. November 1992;38(3):183–90.
67. Ljungman P, Griffiths P, Paya C. Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 15. April 2002;34(8):1094–7.
 68. De la Hoz RE, Stephens G, Sherlock C. Diagnosis and treatment approaches of CMV infections in adult patients. *J Clin Virol*. August 2002;25 Suppl 2:S1–12.
 69. Cotte L, Drouet E, Bissuel F, Denoyel GA, Trepo C. Diagnostic value of amplification of human cytomegalovirus DNA from gastrointestinal biopsies from human immunodeficiency virus-infected patients. *J Clin Microbiol*. August 1993;31(8):2066–9.
 70. Beaugerie L, Cywiner-Golenzer C, Monfort L, Girard PM, Carbonnel F, Ngô Y, u. a. Definition and diagnosis of cytomegalovirus colitis in patients infected by human immunodeficiency virus. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 15. April 1997;14(5):423–9.
 71. Chemaly RF, Yen-Lieberman B, Castilla EA, Reilly A, Arrigain S, Farver C, u. a. Correlation between viral loads of cytomegalovirus in blood and bronchoalveolar lavage specimens from lung transplant recipients determined by histology and immunohistochemistry. *J Clin Microbiol*. Mai 2004;42(5):2168–72.
 72. Revello MG, Gerna G. Diagnosis and management of human cytomegalovirus infection in the mother, fetus, and newborn infant. *Clin Microbiol Rev*. Oktober 2002;15(4):680–715.
 73. Boivin G, Handfield J, Toma E, Murray G, Lalonde R, Tevere VJ, u. a. Evaluation of the AMPLICOR cytomegalovirus test with specimens from human immunodeficiency virus-infected subjects. *J Clin Microbiol*. September 1998;36(9):2509–13.
 74. Lazzarotto T, Dal Monte P, Landini MP. Recent advances in the diagnosis of cytomegalovirus infection. *Ann Biol Clin (Paris)*. 1996;54(6):259–65.
 75. Griffiths PD, Cope AV, Hassan-Walker AF, Emery VC. Diagnostic approaches to cytomegalovirus infection in bone marrow and organ transplantation. *Transpl Infect Dis*. September 1999;1(3):179–86.
 76. Stagno S, Reynolds DW, Tsiantos A, Fuccillo DA, Long W, Alford CA. Comparative serial virologic and serologic studies of symptomatic and subclinical congenitally and natively acquired cytomegalovirus infections. *J Infect Dis*. November 1975;132(5):568–77.
 77. Michaelides A, Liolios L, Glare EM, Spelman DW, Bailey MJ, Walters EH, u. a. Increased human cytomegalovirus (HCMV) DNA load in peripheral blood leukocytes after lung transplantation correlates with HCMV pneumonitis. *Transplantation*. 15. Juli 2001;72(1):141–7.
 78. Hommes DW, Sterringa G, van Deventer SJH, Tytgat GNJ, Weel J. The pathogenicity of cytomegalovirus in inflammatory bowel disease: a systematic review and evidence-based recommendations for future research. *Inflamm Bowel Dis*. Mai 2004;10(3):245–50.
 79. Jacobson MA. Current management of cytomegalovirus disease in patients with AIDS. *AIDS Res Hum Retroviruses*. August 1994;10(8):917–23.
 80. Andrei G, De Clercq E, Snoeck R. Novel inhibitors of human CMV. *Curr Opin Investig Drugs*. Februar 2008;9(2):132–45.
 81. Ernst ME, Franey RJ. Acyclovir- and ganciclovir-induced neurotoxicity. *Ann Pharmacother*. Januar 1998;32(1):111–3.

82. Julious SA. Two-sided confidence intervals for the single proportion: comparison of seven methods by Robert G. Newcombe, *Statistics in Medicine* 1998; 17:857-872. *Stat Med.* 15. November 2005;24(21):3383–4.
83. Dimitroulia E, Spanakis N, Konstantinidou AE, Legakis NJ, Tsakris A. Frequent detection of cytomegalovirus in the intestine of patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* September 2006;12(9):879–84.
84. Alcalá MJ, Casellas F, Pallarés J, de Torres I, Malagelada JR. [Infection by cytomegalovirus in patients with ulcerative colitis requiring colonic resection]. *Med Clin (Barc).* 19. Februar 2000;114(6):201–4.
85. Wu GD, Shintaku IP, Chien K, Geller SA. A comparison of routine light microscopy, immunohistochemistry, and in situ hybridization for the detection of cytomegalovirus in gastrointestinal biopsies. *Am J Gastroenterol.* Dezember 1989;84(12):1517–20.
86. Storch GA, Buller RS, Bailey TC, Ettinger NA, Langlois T, Gaudreault-Keener M, u. a. Comparison of PCR and pp65 antigenemia assay with quantitative shell vial culture for detection of cytomegalovirus in blood leukocytes from solid-organ transplant recipients. *J Clin Microbiol.* April 1994;32(4):997–1003.
87. Rawlinson WD. Broadsheet. Number 50: Diagnosis of human cytomegalovirus infection and disease. *Pathology.* Mai 1999;31(2):109–15.
88. Sackett DL, Haynes RB. The architecture of diagnostic research. *BMJ.* 2. März 2002;324(7336):539–41.

6 Eidesstattliche Versicherung / Anteilserklärung

„Ich, Linda Henning, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Evaluierung der verschiedenen Testverfahren und klinischer Parameter zum Nachweis einer klinisch relevanten CMV-Kolitis bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE (www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultate (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s. o.) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§ 156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Berlin, den 08.01.2016

Anteilserklärung an erfolgter Publikation:

L. Henning, P. Mundt, C. Büning, B. Siegmund, M. Zeitz, J.C. Preiss. Diagnostic tests for CMV colitis in inflammatory bowel diseases. J Crohns Colitis 2011;5 (1S):P066

eigener Beitrag: Datenerhebung, statistische Auswertung

7 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

8 Publikationsliste

L. Henning, P. Mundt, C. Büning, B. Siegmund, M. Zeitz, J.C. Preiss. Diagnostic tests for CMV colitis in inflammatory bowel diseases. J Crohns Colitis 2011;5(1S):P066

9 Danksagung

Ich danke meinem ehemaligen Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Martin Zeitz für die Überlassung des hochinteressanten Themas.

Mein besonderer Dank gilt meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. med. Britta Siegmund, die sich nach dem plötzlichen Tod von Herrn Professor Zeitz meines Themas angenommen hat und mir mit Rat und Tat, konstruktiver Kritik und Freundlichkeit zur Seite stand.

Ich danke Herrn Dr. med. Jan Preiß für die sehr gute Betreuung auf stets freundschaftlicher Ebene, die anregenden Diskussionen und seine Unterstützung in jeglicher Hinsicht.

Herzlich danke ich meinem Lebenspartner Sven van Riesen für sein großes Verständnis und seine moralische Unterstützung. Ebenso danke ich meinen Freunden und meiner Schwester, Laura Henning.

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern Rainer und Viola Henning, die mich in all meinem Tun stets unterstützt und begleitet haben und die mir vermittelt haben, dass ich alles schaffen kann, was ich möchte. Ohne sie würde es diese Arbeit nicht geben.

10 Anhang

- Case Report Form für Patienten mit Colitis ulcerosa
- Case Report Form für Patienten mit Morbus Crohn

Evaluierung diagnostischer Tests zur Diagnose einer klinisch relevanten CMV-Kolitis bei CED Patienten

Case Report Form – Colitis ulcerosa

ID-Code: |_|_|_|_|

Geburtsjahr: |_|_|_|_|

Geschlecht: ₁ männlich
₂ weiblich

Größe: |_|_|_| cm ₀ unklar

Gewicht: |_|_|_| kg ₀ unklar
(dies sollte das normale Gewicht des Patienten, d.h. vor einem starken Gewichtsverlust im Rahmen des Schubes sein)

Einschlusskriterium:

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> ₁ schwerer Schub | partial Mayo-Score (PMS) ≥ 6 |
| <input type="checkbox"/> ₂ steroidrefraktär 1 | PSL über 5 d mindestens 0,75 mg/kg KG/d oder 60 mg/d; darunter keine eindeutige Besserung (PMS-Abfall um weniger 3 Punkte) |
| <input type="checkbox"/> ₃ steroidrefraktär 2 | keine Remission (PMS >1) nach 14 d PSL in entsprechender Dosis |

Bei Unklarheit bitte hier Text aus Brief/Akte einfügen, auf den sich der Einschluss stützt:

| _____

_____ |

Zustand vor initialer Steroidtherapie

Aktivitätsindex mind. 5 Tage vor CMV-Diagnostik und vor Beginn der Steroidtherapie

Datum: |_|_|. |_|_|. 20|_|_|

- In der Akte findet sich
- ₂ fertiger Partial Mayo Score => |_|_|
 - ₃ vollständige Angaben zum Score => Score unten ausfüllen
 - ₄ tlw. Angaben zum Score => Score unten ausfüllen
 - ₅ zusätzlich Freitext zur Aktivität => unten ausfüllen, wenn 4
 - ₆ nur Freitext zur Aktivität => unten ausfüllen
 - ₀ weder noch

Stuhlgänge pro 24 h:

- ₀ für den Patienten normale Stuhlfrequenz
- ₁ 1–2 Stühle mehr als sonst
- ₂ 3–4 Stühle mehr als sonst
- ₃ 5 oder mehr Stühle mehr als sonst
- ₉ unklar

Blut im Stuhl:

- ₀ kein Blut
- ₁ Blutspuren bei weniger als der Hälfte der Stuhlgänge
- ₂ deutlich Blut bei den meisten Stuhlgängen
- ₃ Blutabgang auch ohne Stuhlgang
- ₉ unklar

Gesamteinschätzung durch den Arzt

- ₀ normal
- ₁ leichte Erkrankung
- ₂ mittelstarke Erkrankung
- ₃ schwere Erkrankung
- ₉ unklar

Freitext aus Akte, der die Aktivität wiedergibt:

Zustand zum Zeitpunkt der CMV-Diagnose

(In der Regel ist dieser Zeitpunkt gleich dem Tag der CMV-PCR)

Symptome bei Diagnosestellung:

Splenomegalie ₁ ja ₀ nein ₉ unklar
 Fieber ₁ ja ₀ nein ₉ unklar
 zervikale Lymphadenopathie ₁ ja ₀ nein ₉ unklar
 Gewichtsverlust ₁ ja ₀ nein ₉ unklar
 |_|_| kg ₀ unklar

Labor zum Zeitpunkt der Diagnostik:

nicht vorliegend

Hämoglobin |_|_|,|_| g/dl ₀
 Leukozyten |_|_|,|_| /nl ₀
 Thrombozyten |_|_|_| /nl ₀
 Lymphozyten (autom. Diff.): |_|_|,|_| /nl ₀
 Lymphozyten (man. Diff.): |_|_| % ₀
 Kreatinin |_|,|_| µmol/l ₀
 Albumin |_|,|_| mg/dl ₀
 CRP |_|_|,|_| mg/l ₀
 BSG |_|_|_| mm /1 h n.W. ₀

Immunglobuline (zu einem beliebigen Zeitpunkt):

IgG |_|_|_|,|_| mg/dl ₀
 IgA |_|_|_|,|_| mg/dl ₀
 IgM |_|_|_|,|_| mg/dl ₀

CMV-Diagnostik

| Datum: | CMV Diagnostik | pos. | neg. | nicht vorlie. | Ergebnis |
|--|----------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|--------------------|
| _ _ . _ _ . 2 0 _ _ | CMV-PCR im Blut | <input type="checkbox"/> ₁ | <input type="checkbox"/> ₀ | <input type="checkbox"/> ₉ | _ _ _ _ _ /ml |
| _ _ . _ _ . 2 0 _ _ | CMV-PCR im Blut | <input type="checkbox"/> ₁ | <input type="checkbox"/> ₀ | <input type="checkbox"/> ₉ | _ _ _ _ _ /ml |
| _ _ . _ _ . 2 0 _ _ | CMV-PCR (Biopsien) | <input type="checkbox"/> ₁ | <input type="checkbox"/> ₀ | <input type="checkbox"/> ₉ | _ _ _ _ _ |
| _ _ . _ _ . 2 0 _ _ | pp65-Antigen im Blut | <input type="checkbox"/> ₁ | <input type="checkbox"/> ₀ | <input type="checkbox"/> ₉ | _ _ _ _ _ /200000 |
| _ _ . _ _ . 2 0 _ _ | pp65-Antigen im Blut | <input type="checkbox"/> ₁ | <input type="checkbox"/> ₀ | <input type="checkbox"/> ₉ | _ _ _ _ _ /200000 |
| _ _ . _ _ . 2 0 _ _ | Immunhistochemie | <input type="checkbox"/> ₁ | <input type="checkbox"/> ₀ | <input type="checkbox"/> ₉ | pos. Zellen: _ _ |
| _ _ . _ _ . 2 0 _ _ | H+E Färbung | <input type="checkbox"/> ₁ | <input type="checkbox"/> ₀ | <input type="checkbox"/> ₉ | pos. Zellen: _ _ |
| <small>(bei unklarer Anzahl, die nach dem Befund wohl >2 ist (kräftig o.ä.), bitte 9 eintragen)</small> | | | | | |
| _ _ . _ _ . 2 0 _ _ | _ _ _ _ _ | <input type="checkbox"/> ₁ | <input type="checkbox"/> ₀ | <input type="checkbox"/> ₉ | _ _ _ _ _ |

Aktivitätsindex zum Zeitpunkt der CMV Diagnostik

Datum: |_|_|. |_|_|. 20|_|_|

- In der Akte findet sich
- ₂ fertiger Partial Mayo Score => |_|_|
 - ₃ vollständige Angaben zum Score => Score unten ausfüllen
 - ₄ tlw. Angaben zum Score => Score unten ausfüllen
 - ₅ zusätzlich Freitext zur Aktivität => unten ausfüllen, wenn 4
 - ₆ nur Freitext zur Aktivität => unten ausfüllen
 - ₀ weder noch

Stuhlgänge pro 24 h:

- ₀ für den Patienten normale Stuhlfrequenz
- ₁ 1–2 Stühle mehr als sonst
- ₂ 3–4 Stühle mehr als sonst
- ₃ 5 oder mehr Stühle mehr als sonst
- ₉ unklar

Blut im Stuhl:

- ₀ kein Blut
- ₁ Blutspuren bei weniger als der Hälfte der Stuhlgänge
- ₂ deutlich Blut bei den meisten Stuhlgängen
- ₃ Blutabgang auch ohne Stuhlgang
- ₉ unklar

Gesamteinschätzung durch den Arzt

- ₀ normal
- ₁ leichte Erkrankung
- ₂ mittelstarke Erkrankung
- ₃ schwere Erkrankung
- ₉ unklar

Freitext aus Akte, der die Aktivität wiedergibt:

Interpretation Freitext:

- ₁ leichter Schub
- ₂ mittelschwerer Schub
- ₃ schwerer Schub
- ₉ unklar

Medikamente nach Diagnosestellung (innerhalb der nächsten fünf Tage)

Glukokortikoide:

- ₁ unverändert
- ₂ reduziert
- ₃ abgesetzt
- ₄ erhöht / neu angesetzt
- ₈ inkonsistent
- ₉ unklar

Azathioprin / 6-MP:

- ₁ unverändert
- ₂ reduziert
- ₃ abgesetzt
- ₄ erhöht / neu angesetzt
- ₈ inkonsistent
- ₉ unklar

Methotrexat:

- ₁ unverändert (bis max. 2d später gegeben)
- ₂ reduziert oder 3 bis 6d später gegeben
- ₃ mindestens eine Gabe ausgesetzt
- ₄ erhöht / neu angesetzt
- ₈ inkonsistent
- ₉ unklar

Calcineurininhibitor:

- ₁ unverändert
- ₂ reduziert
- ₃ abgesetzt
- ₄ erhöht / neu angesetzt
- ₈ inkonsistent
- ₉ unklar

anti-TNF- α -Antikörper:

- ₁ erneut gegeben
- ₂ Gabe pausiert oder abgesetzt
- ₄ erhöht / neu angesetzt
- ₈ wegen des Dosierungsintervalles nicht relevant
- ₉ unklar

|_____|:

- ₁ unverändert
- ₂ reduziert
- ₃ abgesetzt
- ₄ erhöht / neu angesetzt
- ₈ inkonsistent
- ₉ unklar

|_____|:

- ₁ unverändert
- ₂ reduziert
- ₃ abgesetzt
- ₄ erhöht / neu angesetzt
- ₈ inkonsistent
- ₉ unklar

| | | | |
|----------------|---------------------------|--|--|
| Ganciclovir | ab _ _ . _ _ . 2 0 _ _ | <input type="checkbox"/> -1 Datum unklar | |
| | Dosis _ _ _ _ mg /d | <input type="checkbox"/> -1 Dosis unklar | <input type="checkbox"/> 0 nicht gegeben |
| Valganciclovir | ab _ _ . _ _ . 2 0 _ _ | <input type="checkbox"/> -1 Datum unklar | |
| | Dosis _ _ _ _ mg /d | <input type="checkbox"/> -1 Dosis unklar | <input type="checkbox"/> 0 nicht gegeben |

Ansprechen auf Ganciclovir oder Valganciclovir

Aktivitätsindex mindestens 5 Tage nach Therapiebeginn (Ganciclovir/Valganciclovir) und maximal vor Eskalation der CED-Therapie:

Datum: |_|_|. |_|_|. 20|_|_|

In der Akte findet sich

| | |
|--|----------------------------|
| <input type="checkbox"/> 2 fertiger Partial Mayo Score | => _ _ |
| <input type="checkbox"/> 3 vollständige Angaben zum Score | => Score unten ausfüllen |
| <input type="checkbox"/> 4 tlw. Angaben zum Score | => Score unten ausfüllen |
| <input type="checkbox"/> 5 zusätzlich Freitext zur Aktivität | => unten ausfüllen, wenn 4 |
| <input type="checkbox"/> 6 nur Freitext zur Aktivität | => unten ausfüllen |
| <input type="checkbox"/> 0 weder noch | |

Stuhlgänge pro 24 h:

| |
|--|
| <input type="checkbox"/> 0 für den Patienten normale Stuhlfrequenz |
| <input type="checkbox"/> 1 1–2 Stühle mehr als sonst |
| <input type="checkbox"/> 2 3–4 Stühle mehr als sonst |
| <input type="checkbox"/> 3 5 oder mehr Stühle mehr als sonst |
| <input type="checkbox"/> 9 unklar |

Blut im Stuhl:

| |
|---|
| <input type="checkbox"/> 0 kein Blut |
| <input type="checkbox"/> 1 Blutspuren bei weniger als der Hälfte der Stuhlgänge |
| <input type="checkbox"/> 2 deutlich Blut bei den meisten Stuhlgängen |
| <input type="checkbox"/> 3 Blutabgang auch ohne Stuhlgang |
| <input type="checkbox"/> 9 unklar |

Gesamteinschätzung durch den Arzt

| |
|--|
| <input type="checkbox"/> 0 normal |
| <input type="checkbox"/> 1 leichte Erkrankung |
| <input type="checkbox"/> 2 mittelstarke Erkrankung |
| <input type="checkbox"/> 3 schwere Erkrankung |
| <input type="checkbox"/> 9 unklar |

Freitext aus Akte, der die Aktivität wiedergibt:

Interpretation Freitext: _0 kein Ansprechen
_1 Ansprechen
_2 Remission
_9 unklar

Labor im Verlauf (etwa gleicher Zeitpunkt):

nicht vorliegend

| | | |
|-----------------------------|---------------------|-----------------------------|
| Hämoglobin | _ _ , _ g/dl | <input type="checkbox"/> _0 |
| Leukozyten | _ _ , _ /nl | <input type="checkbox"/> _0 |
| Thrombozyten | _ _ _ /nl | <input type="checkbox"/> _0 |
| Lymphozyten (autom. Diff.): | _ _ , _ /nl | <input type="checkbox"/> _0 |
| Lymphozyten (man. Diff.): | _ _ % | <input type="checkbox"/> _0 |
| Kreatinin | _ , _ μmol/l | <input type="checkbox"/> _0 |
| Albumin | _ , _ mg/dl | <input type="checkbox"/> _0 |
| CRP | _ _ , _ mg/l | <input type="checkbox"/> _0 |
| BSG | _ _ _ mm /1 h n.W. | <input type="checkbox"/> _0 |

Stationäres Ergebnis:

| | | | |
|-------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|
| Kolektomie | <input type="checkbox"/> _1 ja | <input type="checkbox"/> _0 nein | <input type="checkbox"/> _9 unklar |
| verstorben | <input type="checkbox"/> _1 ja | <input type="checkbox"/> _0 nein | <input type="checkbox"/> _9 unklar |
| Schock mit Katecholaminbedarf | <input type="checkbox"/> _1 ja | <input type="checkbox"/> _0 nein | <input type="checkbox"/> _9 unklar |
| Beatmung | <input type="checkbox"/> _1 ja | <input type="checkbox"/> _0 nein | <input type="checkbox"/> _9 unklar |
| Megakolon | <input type="checkbox"/> _1 ja | <input type="checkbox"/> _0 nein | <input type="checkbox"/> _9 unklar |
| Darmperforation | <input type="checkbox"/> _1 ja | <input type="checkbox"/> _0 nein | <input type="checkbox"/> _9 unklar |

Dauer des Krankenhausaufenthaltes |_|_|_| Tage _1 unklar

Evaluierung diagnostischer Tests zur Diagnose einer klinisch relevanten CMV-Kolitis bei CED Patienten

Case Report Form – Morbus Crohn

ID-Code: |_|_|_|_|

Geburtsjahr: |_|_|_|_|

Geschlecht: ₁ männlich
₂ weiblich

Größe: |_|_|_| cm ₀ unklar

Gewicht: |_|_|_| kg ₀ unklar
(dies sollte das normale Gewicht des Patienten, d.h. vor einem starken Gewichtsverlust im Rahmen des Schubes sein)

Einschlusskriterium:

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> ₁ schwerer Schub | CDAI > 350 oder HBI > 10 |
| <input type="checkbox"/> ₂ steroidrefraktär 1 | PSL über 5 d mindestens 0,75 mg/kg KG/d oder 60 mg/d; darunter keine eindeutige Besserung (CDAI-Abfall um weniger als 100 Punkte / HBI-Abfall um weniger als 4 Punkte) |
| <input type="checkbox"/> ₃ steroidrefraktär 2 | keine Remission (CDAI > 150 / HBI > 6) nach 14 d PSL in entsprechender Dosis |

Bei nicht eindeutiger Zuordnung bitte hier Text aus Brief/Akte einfügen, auf den sich der Einschluss stützt:

|_____

_____ |

Angaben zur Erkrankung

Erkrankung: ₁ Colitis ulcerosa ₂ Morbus Crohn ₃ andere ₉ unklar

Lokalisation: OGI/Jejunum: ₁ ja ₀ nein ₉ unklar

terminales Ileum: ₁ ja ₀ nein ₉ unklar

Kolon: ₁ ja ₀ nein ₉ unklar

Phänotyp: ₁ entzündlich ₂ stenosierend ₃ penetrierend ₉ unklar

perianaler Befall : ₁ ja ₀ nein ₉ unklar

(Lokalisation und Phänotyp wie in der Montreal-Klassifikation gefordert nach fünf Jahren oder vor der ersten OP)

Erkrankungsbeginn: Erstdiagnose (Jahr): |_|_|_|_|_| ₀ unklar

Erstmanifestation (Jahr): |_|_|_|_|_| ₀ unklar

Nebendiagnosen: KHK ₁ ja ₀ nein ₉ unklar

Herzinsuff. ₁ ja ₀ nein ₉ unklar

Myokardinfarkt ₁ ja ₀ nein ₉ unklar

Diabetes ₁ ja ₀ nein ₉ unklar

Niereninsuff. ₁ ja ₀ nein ₉ unklar

COPD ₁ ja ₀ nein ₉ unklar

Apoplex ₁ ja ₀ nein ₉ unklar

Demenz ₁ ja ₀ nein ₉ unklar

Alkoholabusus ₁ ja ₀ nein ₉ unklar

sonstiges | _____ |

sonstiges | _____ |

sonstiges | _____ |

Zustand vor initialer Steroidtherapie

Aktivitätsindex mind. 5 Tage vor CMV-Diagnostik und vor Beginn der Steroidtherapie

Datum: |_|_|. |_|_|. 20|_|_|

- | | | |
|--|---|----------------------------|
| In der Akte findet sich | <input type="checkbox"/> ₁ fertiger CDAI | => _ _ _ |
| | <input type="checkbox"/> ₂ fertiger HBI | => _ _ |
| Für den HBI notwendige Werte sind grau hinterlegt. | <input type="checkbox"/> ₃ vollständige Angaben zum Score | => Score unten ausfüllen |
| | <input type="checkbox"/> ₄ tlw. Angaben zum Score | => Score unten ausfüllen |
| | <input type="checkbox"/> ₅ zusätzlich Freitext zur Aktivität | => unten ausfüllen, wenn 4 |
| | <input type="checkbox"/> ₆ nur Freitext zur Aktivität | => unten ausfüllen |
| | <input type="checkbox"/> ₀ weder noch | |

d -7 d -6 d -5 d -4 d -3 d -2 tags zuvor
 Allgemeinzustand (gut=0, beeinträchtigt=1, schlecht=2, sehr schlecht=3, unerträglich=4):

|_| |_| |_| |_| |_| |_| |_|

abdominelle Schmerzen (keine=0, leichte=1, mittelgradige=2, starke=3):

|_| |_| |_| |_| |_| |_| |_|

Anzahl der ungeformten Stühle in der letzten Woche:

|_|_| |_|_| |_|_| |_|_| |_|_| |_|_| |_|_|

Anzahl der flüssigen Stühle tags zuvor:

|_|_|

abdominelle Resistenz palpabel: ₀ keine ₁ fraglich ₃ sicher ₄ sicher und schmerzhaft

Crohn-assoziierte Symptome:

- | | | | |
|----------------------|--|--|--|
| Arthralgie/Arthritis | <input type="checkbox"/> ₁ ja | <input type="checkbox"/> ₀ nein | <input type="checkbox"/> ₉ unklar |
| Uveitis | <input type="checkbox"/> ₁ ja | <input type="checkbox"/> ₀ nein | <input type="checkbox"/> ₉ unklar |
| Erythema nodosum | <input type="checkbox"/> ₁ ja | <input type="checkbox"/> ₀ nein | <input type="checkbox"/> ₉ unklar |
| Pyoderma gangränosum | <input type="checkbox"/> ₁ ja | <input type="checkbox"/> ₀ nein | <input type="checkbox"/> ₉ unklar |
| orale Aphthen | <input type="checkbox"/> ₁ ja | <input type="checkbox"/> ₀ nein | <input type="checkbox"/> ₉ unklar |
| Analfissur | <input type="checkbox"/> ₁ ja | <input type="checkbox"/> ₀ nein | <input type="checkbox"/> ₉ unklar |
| perianaler Abszess | <input type="checkbox"/> ₁ ja | <input type="checkbox"/> ₀ nein | <input type="checkbox"/> ₉ unklar |
| anderer Abszess | <input type="checkbox"/> ₁ ja | <input type="checkbox"/> ₀ nein | <input type="checkbox"/> ₉ unklar |
| perianale Fistel | <input type="checkbox"/> ₁ ja | <input type="checkbox"/> ₀ nein | <input type="checkbox"/> ₉ unklar |
| andere Fistel | <input type="checkbox"/> ₁ ja | <input type="checkbox"/> ₀ nein | <input type="checkbox"/> ₉ unklar |
| neue Fistel | <input type="checkbox"/> ₁ ja | <input type="checkbox"/> ₀ nein | <input type="checkbox"/> ₉ unklar |
| Temperatur >37,5°C | <input type="checkbox"/> ₁ ja | <input type="checkbox"/> ₀ nein | <input type="checkbox"/> ₉ unklar |

Symptomatische Durchfallbehandlung in der letzten Woche: ₁ ja ₀ nein ₉ unklar

Gewicht: |_|_|_| kg ₀ unklar

Freitext aus Akte, der die Aktivität wiedergibt:

Zustand zum Zeitpunkt der CMV-Diagnostik

(In der Regel ist dieser Zeitpunkt gleich dem Tag der CMV-PCR)

Symptome bei Diagnosestellung:

- Splenomegalie ₁ ja ₀ nein ₉ unklar
- Fieber ₁ ja ₀ nein ₉ unklar
- zervikale Lymphadenopathie ₁ ja ₀ nein ₉ unklar
- Gewichtverlust ₁ ja ₀ nein ₉ unklar
- |_|_| kg ₀ unklar

Labor zum Zeitpunkt der Diagnostik:

- | | | |
|-----------------------------|---------------------|---------------------------------------|
| | | nicht vorliegend |
| Hämoglobin | _ _ , _ g/dl | <input type="checkbox"/> ₀ |
| Leukozyten | _ _ , _ /nl | <input type="checkbox"/> ₀ |
| Thrombozyten | _ _ _ /nl | <input type="checkbox"/> ₀ |
| Lymphozyten (autom. Diff.): | _ _ , _ /nl | <input type="checkbox"/> ₀ |
| Lymphozyten (man. Diff.): | _ _ % | <input type="checkbox"/> ₀ |
| Kreatinin | _ , _ µmol/l | <input type="checkbox"/> ₀ |
| Albumin | _ , _ mg/dl | <input type="checkbox"/> ₀ |
| CRP | _ _ , _ mg/l | <input type="checkbox"/> ₀ |
| BSG | _ _ _ mm /1 h n.W. | <input type="checkbox"/> ₀ |

Immunglobuline (zu einem beliebigen Zeitpunkt):

- IgG |_|_|_|,|_| mg/dl ₀
- IgA |_|_|_|,|_| mg/dl ₀
- IgM |_|_|_|,|_| mg/dl ₀

CMV-Diagnostik

| <i>Datum:</i> | <i>CMV Diagnostik</i> | <i>pos.</i> | <i>neg.</i> | <i>nicht vorlie.</i> | <i>Ergebnis</i> |
|--|-----------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|--------------------|
| _ _ . _ _ . 2 0 _ _ | CMV-PCR im Blut | <input type="checkbox"/> ₁ | <input type="checkbox"/> ₀ | <input type="checkbox"/> ₉ | _ _ _ _ _ /ml |
| _ _ . _ _ . 2 0 _ _ | CMV-PCR im Blut | <input type="checkbox"/> ₁ | <input type="checkbox"/> ₀ | <input type="checkbox"/> ₉ | _ _ _ _ _ /ml |
| _ _ . _ _ . 2 0 _ _ | CMV-PCR (Biopsien) | <input type="checkbox"/> ₁ | <input type="checkbox"/> ₀ | <input type="checkbox"/> ₉ | _ _ _ _ _ |
| _ _ . _ _ . 2 0 _ _ | pp65-Antigen im Blut | <input type="checkbox"/> ₁ | <input type="checkbox"/> ₀ | <input type="checkbox"/> ₉ | _ _ _ _ _ /200000 |
| _ _ . _ _ . 2 0 _ _ | pp65-Antigen im Blut | <input type="checkbox"/> ₁ | <input type="checkbox"/> ₀ | <input type="checkbox"/> ₉ | _ _ _ _ _ /200000 |
| _ _ . _ _ . 2 0 _ _ | Immunhistochemie | <input type="checkbox"/> ₁ | <input type="checkbox"/> ₀ | <input type="checkbox"/> ₉ | pos. Zellen: _ _ |
| _ _ . _ _ . 2 0 _ _ | H+E Färbung | <input type="checkbox"/> ₁ | <input type="checkbox"/> ₀ | <input type="checkbox"/> ₉ | pos. Zellen: _ _ |
| (bei unklarer Anzahl, die nach dem Befund wohl >2 ist (kräftig o.ä.), bitte 9 eintragen) | | | | | |
| _ _ . _ _ . 2 0 _ _ | _ _ _ _ _ | <input type="checkbox"/> ₁ | <input type="checkbox"/> ₀ | <input type="checkbox"/> ₉ | _ _ _ _ _ |

Aktivitätsindex zum Zeitpunkt der CMV Diagnostik

Datum: |_|_|. |_|_|. 20|_|_|

- | | | |
|--|---|----------------------------|
| In der Akte findet sich | <input type="checkbox"/> ₁ fertiger CDAI | => _ _ _ |
| | <input type="checkbox"/> ₂ fertiger HBI | => _ _ |
| Für den HBI notwendige Werte sind grau hinterlegt. | <input type="checkbox"/> ₃ vollständige Angaben zum Score | => Score unten ausfüllen |
| | <input type="checkbox"/> ₄ tlw. Angaben zum Score | => Score unten ausfüllen |
| | <input type="checkbox"/> ₅ zusätzlich Freitext zur Aktivität | => unten ausfüllen, wenn 4 |
| | <input type="checkbox"/> ₆ nur Freitext zur Aktivität | => unten ausfüllen |
| | <input type="checkbox"/> ₀ weder noch | |

d -7 d -6 d -5 d -4 d -3 d -2 tags zuvor
Allgemeinzustand (gut=0, beeinträchtigt=1, schlecht=2, sehr schlecht=3, unerträglich=4):

|_| |_| |_| |_| |_| |_| |_|

abdominelle Schmerzen (keine=0, leichte=1, mittelgradige=2, starke=3):

|_| |_| |_| |_| |_| |_| |_|

Anzahl der ungeformten Stühle in der letzten Woche:

|_|_| |_|_| |_|_| |_|_| |_|_| |_|_| |_|_|

Anzahl der flüssigen Stühle in der tags zuvor:

|_|_|

abdominelle Resistenz palpabel: ₀ keine ₁ fraglich ₃ sicher ₄ sicher und schmerzhaft

Crohn-assoziierte Symptome:

- | | | | |
|----------------------|--|--|--|
| Arthralgie/Arthritis | <input type="checkbox"/> ₁ ja | <input type="checkbox"/> ₀ nein | <input type="checkbox"/> ₉ unklar |
| Uveitis | <input type="checkbox"/> ₁ ja | <input type="checkbox"/> ₀ nein | <input type="checkbox"/> ₉ unklar |
| Erythema nodosum | <input type="checkbox"/> ₁ ja | <input type="checkbox"/> ₀ nein | <input type="checkbox"/> ₉ unklar |
| Pyoderma gangränosum | <input type="checkbox"/> ₁ ja | <input type="checkbox"/> ₀ nein | <input type="checkbox"/> ₉ unklar |
| orale Aphthen | <input type="checkbox"/> ₁ ja | <input type="checkbox"/> ₀ nein | <input type="checkbox"/> ₉ unklar |
| Analfissur | <input type="checkbox"/> ₁ ja | <input type="checkbox"/> ₀ nein | <input type="checkbox"/> ₉ unklar |
| perianaler Abszess | <input type="checkbox"/> ₁ ja | <input type="checkbox"/> ₀ nein | <input type="checkbox"/> ₉ unklar |
| anderer Abszess | <input type="checkbox"/> ₁ ja | <input type="checkbox"/> ₀ nein | <input type="checkbox"/> ₉ unklar |
| perianale Fistel | <input type="checkbox"/> ₁ ja | <input type="checkbox"/> ₀ nein | <input type="checkbox"/> ₉ unklar |
| andere Fistel | <input type="checkbox"/> ₁ ja | <input type="checkbox"/> ₀ nein | <input type="checkbox"/> ₉ unklar |
| neue Fistel | <input type="checkbox"/> ₁ ja | <input type="checkbox"/> ₀ nein | <input type="checkbox"/> ₉ unklar |
| Temperatur >37,5°C | <input type="checkbox"/> ₁ ja | <input type="checkbox"/> ₀ nein | <input type="checkbox"/> ₉ unklar |

Symptomatische Durchfallbehandlung in der letzten Woche: ₁ ja ₀ nein ₉ unklar

Gewicht: |_|_|_| kg ₀ unklar

Freitext aus Akte, der die Aktivität wiedergibt:

- Interpretation Freitext:**
- ₁ leichter Schub
 - ₂ mittelschwerer Schub
 - ₃ schwerer Schub
 - ₉ unklar

Medikamente nach Diagnosestellung (innerhalb der nächsten fünf Tage)

Glukokortikoide:

- ₁ unverändert
- ₂ reduziert
- ₃ abgesetzt
- ₄ erhöht / neu angesetzt
- ₈ inkonsistent
- ₉ unklar

Azathioprin / 6-MP:

- ₁ unverändert
- ₂ reduziert
- ₃ abgesetzt
- ₄ erhöht / neu angesetzt
- ₈ inkonsistent
- ₉ unklar

Methotrexat:

- ₁ unverändert (bis max. 2d später gegeben)
- ₂ reduziert oder 3 bis 6d später gegeben
- ₃ mindestens eine Gabe ausgesetzt
- ₄ erhöht / neu angesetzt
- ₈ inkonsistent
- ₉ unklar

Calcineurininhibitor:

- ₁ unverändert
- ₂ reduziert
- ₃ abgesetzt
- ₄ erhöht / neu angesetzt
- ₈ inkonsistent
- ₉ unklar

anti-TNF- α -Antikörper:

- ₁ erneut gegeben
- ₂ Gabe pausiert oder abgesetzt
- ₄ erhöht / neu angesetzt
- ₈ wegen des Dosierungsintervalles nicht relevant
- ₉ unklar

|_____|:

- ₁ unverändert
- ₂ reduziert
- ₃ abgesetzt
- ₄ erhöht / neu angesetzt
- ₈ inkonsistent
- ₉ unklar

|_____|:

- ₁ unverändert
- ₂ reduziert
- ₃ abgesetzt
- ₄ erhöht / neu angesetzt
- ₈ inkonsistent
- ₉ unklar

| | | | |
|----------------|---------------------------|--|--|
| Ganciclovir | ab _ _ . _ _ . 2 0 _ _ | <input type="checkbox"/> -1 Datum unklar | |
| | Dosis _ _ _ _ mg /d | <input type="checkbox"/> -1 Dosis unklar | <input type="checkbox"/> 0 nicht gegeben |
| Valganciclovir | ab _ _ . _ _ . 2 0 _ _ | <input type="checkbox"/> -1 Datum unklar | |
| | Dosis _ _ _ _ mg /d | <input type="checkbox"/> -1 Dosis unklar | <input type="checkbox"/> 0 nicht gegeben |

Ansprechen auf Ganciclovir oder Valganciclovir

Aktivitätsindex mindestens 5 Tage nach Therapiebeginn (Ganciclovir/Valganciclovir) und maximal vor Eskalation der CED-Therapie:

Datum: |_|_|. |_|_|. 20|_|_|

| | | |
|--|--|----------------------------|
| In der Akte findet sich | <input type="checkbox"/> 1 fertiger CDAI | => _ _ _ |
| | <input type="checkbox"/> 2 fertiger HBI | => _ _ |
| Für den HBI notwendige Werte sind grau hinterlegt. | <input type="checkbox"/> 3 vollständige Angaben zum Score | => Score unten ausfüllen |
| | <input type="checkbox"/> 4 tlw. Angaben zum Score | => Score unten ausfüllen |
| | <input type="checkbox"/> 5 zusätzlich Freitext zur Aktivität | => unten ausfüllen, wenn 4 |
| | <input type="checkbox"/> 6 nur Freitext zur Aktivität | => unten ausfüllen |
| | <input type="checkbox"/> 0 weder noch | |

d -7 d -6 d -5 d -4 d -3 d -2 tags zuvor
 Allgemeinzustand (gut=0, beeinträchtigt=1, schlecht=2, sehr schlecht=3, unerträglich=4):

|_| |_| |_| |_| |_| |_| |_|
 abdominelle Schmerzen (keine=0, leichte=1, mittelgradige=2, starke=3):

|_| |_| |_| |_| |_| |_| |_|
 Anzahl der ungeformten Stühle in der letzten Woche:

|_|_| |_|_| |_|_| |_|_| |_|_| |_|_| |_|_|
 Anzahl der flüssigen Stühle in der tags zuvor:

abdominelle Resistenz palpabel: 0 keine 1 fraglich 3 sicher 4 sicher und schmerzhaft

Crohn-assoziierte Symptome:

| | | | |
|----------------------|-------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|
| Arthralgie/Arthritis | <input type="checkbox"/> 1 ja | <input type="checkbox"/> 0 nein | <input type="checkbox"/> 9 unklar |
| Uveitis | <input type="checkbox"/> 1 ja | <input type="checkbox"/> 0 nein | <input type="checkbox"/> 9 unklar |
| Erythema nodosum | <input type="checkbox"/> 1 ja | <input type="checkbox"/> 0 nein | <input type="checkbox"/> 9 unklar |
| Pyoderma gangränosum | <input type="checkbox"/> 1 ja | <input type="checkbox"/> 0 nein | <input type="checkbox"/> 9 unklar |
| orale Aphthen | <input type="checkbox"/> 1 ja | <input type="checkbox"/> 0 nein | <input type="checkbox"/> 9 unklar |
| Analfissur | <input type="checkbox"/> 1 ja | <input type="checkbox"/> 0 nein | <input type="checkbox"/> 9 unklar |
| perianaler Abszess | <input type="checkbox"/> 1 ja | <input type="checkbox"/> 0 nein | <input type="checkbox"/> 9 unklar |
| anderer Abszess | <input type="checkbox"/> 1 ja | <input type="checkbox"/> 0 nein | <input type="checkbox"/> 9 unklar |
| perianale Fistel | <input type="checkbox"/> 1 ja | <input type="checkbox"/> 0 nein | <input type="checkbox"/> 9 unklar |
| andere Fistel | <input type="checkbox"/> 1 ja | <input type="checkbox"/> 0 nein | <input type="checkbox"/> 9 unklar |
| neue Fistel | <input type="checkbox"/> 1 ja | <input type="checkbox"/> 0 nein | <input type="checkbox"/> 9 unklar |
| Temperatur >37,5°C | <input type="checkbox"/> 1 ja | <input type="checkbox"/> 0 nein | <input type="checkbox"/> 9 unklar |

Symptomatische Durchfallbehandlung in der letzten Woche: 1 ja 0 nein 9 unklar

Gewicht: |_|_|_| kg 0 unklar

Freitext aus Akte, der die Aktivität wiedergibt:

|

|

Interpretation Freitext: _0 kein Ansprechen
 _1 Ansprechen
 _2 Remission
 _9 unklar

Labor im Verlauf (etwa gleicher Zeitpunkt):

nicht vorliegend

| | | |
|-----------------------------|---------------------|-----------------------------|
| Hämoglobin | _ _ , _ g/dl | <input type="checkbox"/> _0 |
| Leukozyten | _ _ , _ /nl | <input type="checkbox"/> _0 |
| Thrombozyten | _ _ _ /nl | <input type="checkbox"/> _0 |
| Lymphozyten (autom. Diff.): | _ _ , _ /nl | <input type="checkbox"/> _0 |
| Lymphozyten (man. Diff.): | _ _ % | <input type="checkbox"/> _0 |
| Kreatinin | _ , _ µmol/l | <input type="checkbox"/> _0 |
| Albumin | _ , _ mg/dl | <input type="checkbox"/> _0 |
| CRP | _ _ , _ mg/l | <input type="checkbox"/> _0 |
| BSG | _ _ _ mm /1 h n.W. | <input type="checkbox"/> _0 |

Stationäres Ergebnis:

| | | | |
|-------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|
| Kolektomie | <input type="checkbox"/> _1 ja | <input type="checkbox"/> _0 nein | <input type="checkbox"/> _9 unklar |
| verstorben | <input type="checkbox"/> _1 ja | <input type="checkbox"/> _0 nein | <input type="checkbox"/> _9 unklar |
| Schock mit Katecholaminbedarf | <input type="checkbox"/> _1 ja | <input type="checkbox"/> _0 nein | <input type="checkbox"/> _9 unklar |
| Beatmung | <input type="checkbox"/> _1 ja | <input type="checkbox"/> _0 nein | <input type="checkbox"/> _9 unklar |
| Megakolon | <input type="checkbox"/> _1 ja | <input type="checkbox"/> _0 nein | <input type="checkbox"/> _9 unklar |
| Darmperforation | <input type="checkbox"/> _1 ja | <input type="checkbox"/> _0 nein | <input type="checkbox"/> _9 unklar |

Dauer des Krankenhausaufenthaltes |_|_|_| Tage _1 unklar