

Aus der Klinik für Innere Medizin mit dem Schwerpunkt Hepatologie,
Gastroenterologie, Endokrinologie und Stoffwechsel
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Evaluation von Gründen für eine verzögerte
Diagnosestellung von chronisch entzündlichen
Darmerkrankungen**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Annalena Dehe
(geb. Degen)

aus Tübingen

Datum der Promotion: 09.12.2016

Inhaltsverzeichnis

Abstract – deutsche Version	5
Abstract – English Version	6
1 Einleitung	8
2 Methodik	14
2.1 Das Patientenkollektiv	14
2.1.1 Rekrutierungszentren	15
2.2 Ablauf der Studie	16
2.3 Fragebogen	16
2.4 Messung der Krankheitsaktivität.....	18
2.4.1 Crohn`s Disease Activity Index (CDAI) nach Best.....	18
2.4.2 Colitis ulcerosa Activity Index (CAI) nach Lichtiger	19
2.5 Statistik.....	20
3 Ergebnisse.....	21
3.1 Deskriptive Statistik der Studienteilnehmer	21
3.2 Demographische Faktoren	22
3.2.1 Diagnoseabhängige Unterschiede.....	22
3.2.2 Geschlechterabhängige Unterschiede.....	24
3.2.3 Alter und Erkrankungsdauer der Patienten.....	24
3.2.4 Diagnosedauer und Diagnosejahr	26
3.2.5 Wohnort zum Zeitpunkt der Diagnosestellung.....	27
3.3 Symptome	28
3.3.1 Symptomvarianz	28
3.3.2 Führendes Symptom	30
3.3.3 Schweregrad der Symptome	31
3.4 CDAI und CAI	32
3.5 Krankheitsausdehnung.....	33
3.6 Diagnostik.....	35
3.6.1 Diagnosestellender Arzt/ Diagnosestellende Einrichtung.....	35
3.6.2 Diagnosestellendes Verfahren.....	37
3.7 Medikation	39
3.8 Familienanamnese	40

3.9	Diagnoseänderung im Verlauf der Erkrankung	41
3.10	Wissensstand vor Erkrankung.....	42
4	Diskussion	43
4.1	Demographische Aspekte	43
4.1.1	Colitis ulcerosa vs. Morbus Crohn	43
4.1.2	Unterschiede zwischen den Geschlechtern.....	44
4.1.3	Alter, Erkrankungsdauer und Diagnosejahr.....	45
4.1.4	Wohnort	46
4.2	Symptome	47
4.3	Befallsmuster.....	49
4.4	Diagnostik.....	50
4.5	Medikation	51
4.6	Familienanamnese und Wissensstand.....	52
4.7	Arzt Diagnosezeit vs. Wartezeit	53
4.8	Diagnoseänderung	54
4.9	Stärken und Schwächen.....	54
4.10	Ökonomie und Auswirkungen auf das Gesundheitssystem	56
4.11	Aussicht	57
5	Zusammenfassung	59
6	Literaturverzeichnis.....	60
7	Abbildungsverzeichnis	65
8	Tabellenverzeichnis	67
	Eidesstattliche Versicherung	69
	Lebenslauf.....	70
	Danksagung	72
	Legende - Abkürzungsverzeichnis	73
	Anhang A: Fragebogen.....	74
	Anhang B: Patienteninformation	76
	Anhang C: Einwilligungserklärung	78

Abstract – deutsche Version

Hintergrund: Die Diagnostik von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) in den Industrienationen ist weiterhin eine besondere Herausforderung. Risikofaktoren und Gründe für eine lange Diagnosedauer sind nicht umfassend untersucht. Diese Arbeit befasst sich mit der Evaluation von Risikofaktoren für eine Diagnoseverzögerung von Morbus Crohn (MC) und Colitis ulcerosa (CU).

Methoden: 386 CED-Patienten (MC: n= 200 = 51,8% und CU: n= 186 = 48,2%, 210 weibliche und 176 männliche Patienten) wurden in den Spezialsprechstunden an den 3 Standorten der Charité Universitätsmedizin Berlin und im Krankenhaus Waldfriede in Berlin-Zehlendorf rekrutiert. Fragebogenbasiert wurden demographische Eigenschaften der Patienten (Geschlecht, Alter, Wohnort) erfasst, sowie die Zeitintervalle Wartezeit (WZ= Symptombeginn bis erstmaliger Arztkontakt) und Gesamtdiagnosezeit (GDZ= Symptombeginn bis Diagnosestellung). Aus diesen Zeitintervallen ergab sich die Arzt Diagnosezeit (ADZ= Arztkontakt bis Diagnosestellung). Darüberhinaus wurden krankheitsspezifische Faktoren wie Symptome, Erkrankungsschweregrad, Befallsmuster und eine Diagnoseänderung im Verlauf erfragt.

Ergebnisse: Im Mittel wurde die Diagnose CED in einer GDZ von 8 Monaten (Mo.) gestellt. Patienten mit einer CU wurden im Vergleich zu MC-Patienten signifikant schneller diagnostiziert (4 Mo. vs. 12 Mo, $p < 0,0001$). Die Wartezeit war in der Multivariatanalyse signifikant kürzer im Vergleich von CU- und MC-Patienten (1 Mo. vs. 2 Mo., $p = 0,049$). Im Geschlechtervergleich zeigte sich die ADZ von männlichen im Vergleich zu weiblichen CED-Patienten in unserem Patientenkollektiv signifikant kürzer (1,5 Mo. vs. 3 Mo., $p = 0,027$). Alter der Patienten und Jahr der Diagnosestellung führte zu keiner Diagnoseverzögerung. Als führendes Symptom gaben CU- und MC-Patienten am häufigsten Durchfallbeschwerden an. Der Schweregrad der Symptome zu Beginn der Erkrankung beschleunigte die ADZ signifikant (CU: $p = 0,002$ und MC: $p = 0,033$). Erstaunlicherweise zeigte sich kein Unterschied hinsichtlich der Diagnosedauer im Vergleich von Patienten mit positiver Familienanamnese (FA) zu Patienten ohne erkrankte Familienmitglieder. Bei der Untersuchung der Subgruppen zeigte sich, dass die GDZ bei CU-Patienten mit betroffenen Familienmitgliedern im Vergleich zu Patienten ohne erkrankte Familienmitglieder deutlich länger war (10 Mo. vs. 4 Mo., $p = 0,012$). MC-Patienten mit positiver FA suchten signifikant schneller einen Arzt auf (0,5 Mo. vs. 2,5 Mo., $p = 0,003$).

Es konnte kein Zusammenhang zwischen einer verzögerten Diagnosestellung und Wohnort zum Zeitpunkt der Diagnosestellung gezeigt werden.

Zusammenfassung: Die Diagnoseverzögerung von CED-Patienten in Industrienationen ist essentiell und hängt von der Diagnose, dem Schweregrad und der Vielfalt von Symptomen ab. Das Gesundheitssystem wird durch die verzögerte Diagnosestellung vor ökonomische Herausforderungen gestellt. Die Verantwortung einer zeitgerechten Diagnostik teilen sich Patienten gleichermaßen mit den diagnostizierenden Ärzten.

Abstract – English Version

Background: The diagnosis of inflammatory bowel disease takes still several years in the western industrial countries. However, there is no explanation why it takes so long from first symptoms to determine the diagnosis. Therefore, we evaluated which risk factors lead to a delayed diagnosis of Crohn's disease (CD) or Ulcerative Colitis (UC).

Methods: 386 adult IBD patients (200 CD=51.8%, 186 UC=48.2%, 210 females and 176 males) visiting IBD outpatient clinics of 3 Campy of the University hospital Charité and Krankenhaus Waldfriede were included. We created a questionnaire to assess patient characteristics (gender, age, residence) at diagnosis. In addition, intervals from beginning of symptoms to first medical contact and determination of diagnosis were inquired. Furthermore, disease characteristics such as disease location, symptom intensity or leading symptoms were assessed. Data analysis was performed using the SPSS22.0.

Results: The mean time from first symptoms to diagnosis for IBD patients was within 8 months. UC patients were significantly faster diagnosed than CD patients (4 Mo. vs. 12 Mo., $p < 0,0001$). The waiting interval was significantly shorter in comparison of UC and CD in multivariate analysis (1 Mo. vs. 2 Mo, $p = 0,049$). In comparison of females and males, there was a significant difference in time from first doctor's contact to diagnosis (1,5 Mo vs. 3 Mo., $p = 0,027$). Patient age and year at diagnosis were not verified as risk factors for diagnostic delay. As a leading symptom UC- and CD-Patients claimed diarrhea. The severity of symptoms at disease onset significantly fastened the time to diagnosis (UC: $p = 0,002$ and CD: $p = 0,033$). Astonishingly there was no difference whether patients had or didn't have affected family members. Analysis of the subgroups showed, that the time to diagnosis of patients with affected family members was significantly longer (10 Mo. vs. 4 Mo., $p = 0,012$). CD-Patients with affected family

members contacted significantly faster a general practitioner (0,5 Mo., vs. 2,5 Mo., $p = 0,003$). There was no connection between diagnostic delay and residence at time to diagnosis.

Conclusion: The diagnostic delay in IBD is essential and is leading to a prolonged period of time were patients suffer from symptoms. The process of diagnosis is dependent on diagnosis, severity and diversity of symptoms at disease onset. Surprisingly, patients and physicians share the responsibility for the delay of diagnosis indicating the need for a better information system for physicians but also patients.

1 Einleitung

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED) sind Erkrankungen multifaktorieller Genese, denen die Hauptvertreter Colitis ulcerosa (CU) und Morbus Crohn (MC) zugeordnet werden. Es handelt sich dabei um Systemerkrankungen, die ätiopathogenetisch noch nicht vollständig geklärt sind. Diskutiert werden genetische polygene Ursachen, die zu einer pathologischen Immunreaktion des Darms führen können^{1,2}. Dies kann es bakteriellen oder viralen Erregern erleichtern, mittels Antigenwirkung im Darm das mukosale Immunsystem zu aktivieren und zu einer Entzündungsreaktion sowie im weiteren Verlauf zu chronischen Darmläsionen zu führen. Auch diätetische Faktoren wie Nahrungsmittelallergene, Fremdproteine und Konservierungsstoffe können ätiopathogenetisch eine Rolle spielen. Ebenso werden diverse Umweltfaktoren, wie ein positiver Raucherstatus oder andere Lebensbedingungen der Industriegesellschaft in Verbindung mit CED gebracht^{3,4}.

CED manifestieren sich hauptsächlich im Gastrointestinaltrakt (GIT), können aber auch im Rahmen einer extraintestinalen Manifestation (EIM) oder einer assoziierten Autoimmunerkrankung aller anderen Organe und Organsysteme auffallen.⁵

Einige Studien konnten in den vergangenen Jahren eine stetige Zunahme der Inzidenz von CED bei Erwachsenen und Kindern nachweisen⁶. Diese Studien konnten diese Tendenz ebenfalls in Ländern wie Griechenland, Spanien, Kroatien, Dänemark, Korsika, Malta, Finnland und den nördlichen industrialisierten Ländern zeigen⁶⁻¹⁰. Im Zusammenhang mit den steigenden Inzidenzen in den vergangenen Jahren werden verschiedene Theorien und Erklärungen gefunden. So konnte eine Studie aus Kopenhagen aus dem Jahr 2006 zeigen, dass die steigenden Inzidenzen des MC zum Einen einer echten Inzidenz, zum Anderen der Einführung verbesserter technischer diagnostischer Möglichkeiten, zugrunde liegen^{11,12}. Verglichen wurde ein Patientenkollektiv aus den Jahren 2003-2005 im Vergleich zu einem Kollektiv aus den Jahren 1962-1987¹³. Die Autoren gingen von einer kombinierten Inzidenzzunahme aus. Es wird auch diskutiert, dass es einen unmittelbaren Zusammenhang zwischen der Revolution der Endoskopie und dem zunehmenden routinemäßigen Einsatz der gängigen Endoskopieverfahren (Koloskopie etc.), schnittbildgebende Verfahren, transrektale Endosonographie oder auch die Möglichkeit einer Kapselendoskopie zur Darstellung von Pathologien im Darm und der steigenden Inzidenz von CED im vergangenen Jahrhundert gibt^{14-16 11,17}. Darüberhinaus nehmen wir an, dass durch

diesen Fortschritt in der Medizin auch das Zeitintervall von den ersten Beschwerdeanzeichen einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung bis zum Diagnostikprozess und Festlegung einer Diagnose abgenommen hat.

Aktuelle Studien über CED konnten zeigen, dass ein signifikanter Unterschied zwischen der Gesamtdauer der Diagnosezeit von Patienten, die an MC oder an einer CU erkrankt sind, besteht^{18,19}. Dennoch gibt es bisher keine umfangreichen Daten zu Ursachen oder Faktoren, die eine verzögerte Diagnosestellung verursachen. In Frankreich und der Schweiz liegen aktuelle Daten zu der Diagnoseverzögerung vor. Diese diagnostische Verzögerung liegt beispielsweise bei MC-Patienten bei 8 Monaten in Dänemark, 5 Monaten in Frankreich und bei 9 Monaten in der Schweiz^{13,18,19}. Somit ist selbst im europäischen Ländervergleich mit vergleichbaren medizinischen Standards weiterhin ein Unterschied zwischen den Diagnosedauern zu verzeichnen^{13,18,19}.

Aktuelle Daten aus Deutschland gibt es unseres Wissens nach bisher nicht. Die oben genannten Zeitintervalle und die Annahme einer vergleichbaren diagnostischen Verzögerung bei CED-Patienten in Deutschland im Vergleich zu den genannten europäischen Ländern stellen dennoch eine erhebliche Zeitspanne dar, in denen die Patienten an Symptomen leiden, an Lebensqualität einbüßen und ihren weiteren Krankheitsverlauf mutmaßlich negativ beeinflussen.

Sinn einer zeitgerechten Diagnosestellung ist nicht nur das Leiden zu verringern und die Lebensqualität zu verbessern²⁰, sondern auch das frühzeitiges Eingreifen und Modulieren des Krankheitsverlaufs.

Welche Rolle der behandelnde Arzt und der Patient einnehmen, wird in diesem Zusammenhang in der heutigen Zeit ebenfalls diskutiert. Es gibt verschiedene Daten aus Amerika und Australien zu Management, Diagnostik- und Behandlungsstrategien von Gastroenterologen in Krankenhäusern und in der Niederlassung sowie eine Befragung von Hausärzten zu diesem Thema^{21,22}. Beide Studien zeigen, dass standardisierte Algorithmen in Bezug auf CED-Patienten zum Untersuchungszeitpunkt nicht bestehen und dadurch eine Diskrepanz, basierend auf der eigener Meinung und den Handlungsweisen, in Bezug auf die Medikamentenverordnung besteht. Die Daten aus Australien zeigen zusätzlich, dass sich sogar 37% der befragten Hausärzte in Australien im Umgang mit CED-Patienten und deren Behandlung sowie Überwachung unwohl fühlen. Aufgrund der Bevölkerungsdichte in Australien ist es allein aus Distanzgründen nicht jedem CED-Patienten möglich, einen spezialisierten Gastroenterologen aufzusuchen.²²

In unserer Studie wurde untersucht, welche Rolle die in der Diagnosesicherung involvierten Ärzte spielen. Der jeweilige Wissensstand der Patienten, sowie der Umgang mit medizinischen Ressourcen wurden ebenfalls erfragt.

In Deutschland leiden auf 100.000 Einwohner 744 Menschen an einer CED²³. Die steigende Inzidenz von CED^{6,7,23,24} gewinnt an Bedeutung und die Notwendigkeit einer zeitnahen Diagnostik einer CED wird verständlich im Hinblick auf neueste Medikamentenstudien. Diese konnten zeigen, dass der frühe Einsatz von Biologicals langfristig schwerwiegende Krankheitsverläufe mit Komplikationen, wie beispielsweise Darmoperationen oder Strikturen hinauszögern oder sogar verhindern können²⁵.

Die Studienlage bezüglich bekannter Risikofaktoren für eine verspätete Diagnosestellung von CED ist unzureichend. Die Schweizer Inflammatory Bowel Disease Cohort Study (SIBDCS) konnte anhand retrospektiv erhobener Daten mittels Univariateanalyse zeigen, dass ein ilealer Befall sowie eine Krankheitsmanifestation im Alter von unter 40 Jahren bei MC-Patienten als unabhängige Risikofaktoren zu werten sind, die eine signifikant verlängerte Diagnosedauer nach sich ziehen¹⁸. Eine zeitgerechte Diagnostik ist aufgrund eines erhöhten Risikoprofils für einen komplikationsreichen Krankheitsverlauf besonders für diese Patienten von großer psychosozialer und ökonomischer Bedeutung. Mit einer frühzeitigen und individualisierten Therapie kann v.a. MC-Patienten ein schwerer Krankheitsverlauf mit multiplen Operationen und Komplikationen erspart werden²⁶. Dazu müssen diese Risikopatienten (junge Patienten mit perianalen, ausgedehnten Befall und/ oder Dünndarmbefall) zeitnah erkannt werden um leitliniengerecht und frühzeitig behandelt werden zu können. In diesen Fällen geht man davon aus, dass schwerwiegende Krankheitsverläufe frühzeitig positiv moduliert werden können²⁶⁻²⁹.

Chronische Erkrankungen wie CED mit schwer einschätzbaren Verläufen und Komplikationen, bei denen eine Remission in vielen Fällen nur zeitweise unter Einhaltung strenger medikamentöser Therapien und den damit verbundenen Einschränkungen im alltäglichen Leben verbunden sind, stellen eine ständige Belastung und massive Einschränkung der Patienten dar. Doch auch die Bedeutung für das Gesundheitssystem ist nicht zu unterschätzen. In den Vereinigten Staaten von Amerika entstehen allein in der Gastroenterologie etwa 25% der Kosten allein in der Therapie von CED-Patienten mit Biologicals wie Anti-Tumor-Nekrose-Faktoren (Anti-TNFs)³⁰⁻³². Grund dafür sind zum einen die hohen Kosten der therapeutischen Enzyme und zum

anderen die hohe Nachfrage aufgrund mangelnder Alternativen. Teilweise ist aufgrund einer verzögerten Diagnosestellung die Krankheitsaktivität bei Diagnosestellung bereits so stark ausgeprägt, dass zum Erreichen einer Remission eine initiale Therapie mit Biologicals erforderlich wird. Als chronische Erkrankung ohne Aussicht auf Heilung erfolgt eine lebenslange Kontrolle und Behandlung. Nicht zu vergessen sind die möglichen Folgekosten aufgrund von Beschwerden, wie unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Nicht nur in den Vereinigten Staaten spielen chronisch entzündliche Darmerkrankungen eine relevante ökonomische Rolle im Gesundheitssystem.

Laut Gesundheitsberichterstattung des Bundes mit Blick auf den Gesamtmarkt der GKV-Rezepte mit Fertigarzneimitteln in Deutschland befinden sich hinter den Antidiarrhoika auf Platz 2, dicht gefolgt mit insgesamt 13% der Kosten aller Arzneimittelausgaben, die Gesamtkosten für Immunsuppressiva mit 27,1 Milliarden Euro (Stand 2011). Diese Kosten für Immunsuppressiva haben sich im Vergleich der Jahre 2009 und 2011 sogar annähernd verdoppelt. In der Bewertung der Behandlungsdiagnose der nicht-infektiösen Gastroenteritis/ Kolitis mit ca. 154.000 Fällen im Jahr 2012 spiegelt sich passend zur bereits genannten Inzidenzzunahme der mitunter hierzu zählenden CED eine deutliche Zunahme der Fallzahlen im Vergleich zur Vorauswertung aus dem Jahr 2009 mit damaligen 75.000 Fällen auch wider.³³ Eine Aufschlüsselung der reinen Behandlungsdiagnose CED oder der Kosten für CED-Erkrankte, wie in den Vereinigten Staaten, gibt es in Deutschland im Rahmen der Bundesberichterstattung bedauerlicherweise nicht. Immunsuppressiva als Standard oder im Rahmen eines „Off-Label-Use“ finden sich auch in vielen anderen medizinischen Bereichen, wie beispielsweise der Rheumatologie und Neurologie. Aber nicht nur die Kosten für teure Arzneitherapeutika spielen eine Rolle für die Gesellschaft. In der heutigen Zeit besteht auch in der Medizin immer mehr der Anspruch ökonomisch mit den vorhandenen Ressourcen umzugehen und gleichzeitig die bestmögliche Versorgung zu gewährleisten. Statistiken aus Deutschland konnten zeigen, dass MC-Patienten im Vergleich zu anderen Erkrankungen in der Kontrollgruppe signifikant früher eine Erwerbsunfähigkeitsrente im Rahmen einer krankheitsbedingten Arbeitsunfähigkeit beziehen, so dass auch hier kritisch bewertet werden muss, welche sozioökonomischen Auswirkungen eine verzögerte und späte Diagnosestellung vor allem des Morbus Crohns haben kann³⁴⁻³⁶. Gründe für eine Erwerbsunfähigkeit sind in der Regel, dass im Laufe der Krankheit bei etwa 75% der Crohn-Patienten und 25% der

Colitis-Patienten die Notwendigkeit einer operativen Intervention besteht, die mit unerwünschten und nur teilweise beeinflussbaren OP-Folgen einhergehen, wie beispielsweise Verdauungsbeschwerden im Rahmen eines Kurzdarmsyndroms oder Pouchitis mit Malabsorptions- und Malassimilationsstörungen²⁶. Diese Folgen und schwere Krankheitsverläufe können enorm beeinflusst werden durch die zeitnahe leitliniengerechte Therapie. Dies kann nicht nur einen positiven Effekt auf die Compliance der Patienten haben, sondern langfristig Kosten im Gesundheitssystem einsparen²⁹.

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen zeigen in den allermeisten Fällen eine Vielfalt an Symptomen, welche nicht nur die Diagnosedauer erschweren und verlängern, sondern erhöhen dadurch auch den Leidensdruck der Patienten. Neben gastrointestinalen Beschwerden können CED-Patienten auch ausschließlich mit extraintestinalen Manifestationen vorstellig werden, die erst später nach Sicherung der CED in gemeinsamen Kontext gebracht und therapiert werden können. Klar ist, dass eine rein symptomatische Therapie (z.B. Analgetika/ Antidiarrhoika) die spezielle antientzündliche medikamentöse Therapie nicht ersetzen kann.

Wenn im Rahmen dieser Studie von einer verzögerten Diagnosestellung die Rede ist, muss beachtet werden, dass wir zwischen verschiedenen Zeitintervallen unterscheiden. Die Wartezeit (WZ) entspricht dem Zeitintervall von Symptombeginn bis zur erstmaligen Kontaktaufnahme des Arztes (dies entspricht dem patientenabhängigen Zeitintervall). Die Arztdiagnosezeit (ADZ) entspricht dem Zeitintervall vom erstmaligen Arztkontakt bis zur Diagnosestellung (dies entspricht dem arztabhängigen Zeitintervall). Mit der Gesamtdiagnosezeit (GDZ) ist die Dauer vom ersten Auftreten der Symptome bis zur gesicherten Diagnose einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung gemeint.

Ziel einer erfolgreichen Therapie von chronischen Erkrankungen mit ungewissem Verlauf und zahlreichen Komplikationen wie auch der CED ist das Erreichen und der Erhalt einer Remission, sowie im weiteren Verlauf das Verhindern von Krankheitsprogress mit Folgen wie Darmperforationen oder Darmstenosen.

Studien konnten belegen, dass eine Korrelation zwischen Diagnosedauer bzw. der Verzögerung einer Diagnosestellung und einem erhöhten Risiko für intestinale Stenosen mit der Notwendigkeit von Darmoperationen von Patienten mit Morbus Crohn besteht²⁶. Des Weiteren besteht eine signifikante Korrelation zwischen der Inzidenz von CED und dem Auftreten kolorektaler Karzinome^{37,38}.

Ein weiteres, bisher noch nicht genanntes, aber relevantes Ziel einer zeitgerechten Diagnostik ist das Aufrechterhalten eines möglichst hohen Levels an Lebensqualität bei Patienten mit chronischen und unheilbaren Erkrankungen. In früheren Studien wurde gezeigt, dass die „Quality of Life“ (=QOL) bei CED Patienten deutlich eingeschränkt ist²⁰.

Ziel einer frühzeitigen patientenorientierten Therapie ist die Verbesserung der QOL. Ein Zusammenhang zwischen vom Patienten abhängigen, demographischen Aspekten, sowie krankheitsspezifischen Aspekten, ebenso wie durch Patienten beeinflussbare Faktoren und Gründen für eine verzögerte Diagnosestellung durch behandelnde Ärzte wurde bisher in Deutschland und vielen anderen Ländern noch nicht ausreichend diskutiert und untersucht.

Aufgrund der genannten Gründe war es das Ziel dieser Arbeit, in unserem Patientenkollektiv die diagnostische Verzögerung festzustellen und verschiedene Risikofaktoren als Ursache für einer verzögerte Diagnosestellung im Kontext zu verstehen und zu untersuchen. Des Weiteren soll diese Arbeit Möglichkeiten zur Optimierung des Diagnoseprozesses von Seiten der behandelnden Ärzte und der betroffenen Patienten eruieren.

2 Methodik

Bei der hier beschriebenen Studie handelt es sich um eine fragebogenbasierte Evaluationsstudie im Sinne einer deskriptiven Querschnittstudie. Ziel der Befragung war die Evaluation von Risikofaktoren und Ursachen für eine verspätete Diagnosestellung von Patienten mit CED. Mittels selbst verfasstem Fragebogen wurden sowohl demographische als auch krankheitsspezifische Faktoren untersucht, die direkt oder indirekt eine Rolle bei einer verspäteten Diagnosestellung spielen können. Desweiteren inkludierten wir auch etablierte Scores (Crohn`s Disease Activity Index und Colitis Activity Index, siehe auch Kap. 2.4). Für die Studie lag ein positives Votum der Ethikkommission der Charité vom 23.01.2012 vor (EA2/170/11).

2.1 Das Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv setzte sich aus 386 Patienten zusammen, die zum Befragungszeitpunkt mindestens 6 Monate zuvor die Diagnosesicherung einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung erhalten hatten. Weitere Ein- bzw. Ausschlusskriterien sind den folgenden Tabellen zu entnehmen.

Tabelle 1: Einschlusskriterien.

Einschlusskriterien	
Diagnose	Morbus Crohn (MC) oder Colitis ulcerosa (CU)
Diagnosestellung	Mindestens 6 Monate zurückliegend
Einverständniserklärung	Vollständig ausgefüllt und unterschrieben
Alter bei Befragung	Mindestens 18 Jahre
Fragebogen	Vollständig und einmalig ausgefüllt

Tabelle 2: Ausschlusskriterien.

Ausschlusskriterien	
Diagnose	Reizdarmsyndrom / Colitis Indeterminata
Diagnosestellung	< 6 Monate zurückliegend
Einverständniserklärung	Fehlend oder unvollständig
Alter bei Befragung	< 18 Jahre
Fragebogen	Unzureichend ausgefüllt / Mehrfache Teilnahme

2.1.1 Rekrutierungszentren

- Charité Universitätsmedizin Berlin - Standort Virchow-Klinikum. Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hepatologie und Gastroenterologie unter der Leitung von Hr. Prof. Dr. med. B. Wiedenmann. Verantwortliche Studienärztin: Fr. Dr. med. A. Schirbel, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin
- Charité Universitätsmedizin Berlin - Standort Mitte, Leitung: Hr. Prof. Dr. med. B. Wiedenmann, verantwortliche Ärzte: Hr. PD Dr. med. C. Büning, Hr. Dr. med. M. Prager, Charitéplatz 1, 10117 Berlin
- Charité Universitätsmedizin Berlin - Standort Benjamin Franklin, Leitung: Fr. Prof. Dr. med. B. Siegmund, verantwortliche Ärzte: Fr. Prof. Dr. med. B. Siegmund, Hr. Dr. med. J. Preiß, Hr. Dr. med. J. Maul, Hindenburgdamm 30, 12203 Berlin.
- Krankenhaus Waldfriede - Klinik für Innere Medizin und Gastroenterologie Leitung und verantwortlicher Studienarzt: Hr. Prof. Dr. med. A. Sturm, Argentinische Allee 40, 14163 Berlin-Zehlendorf.

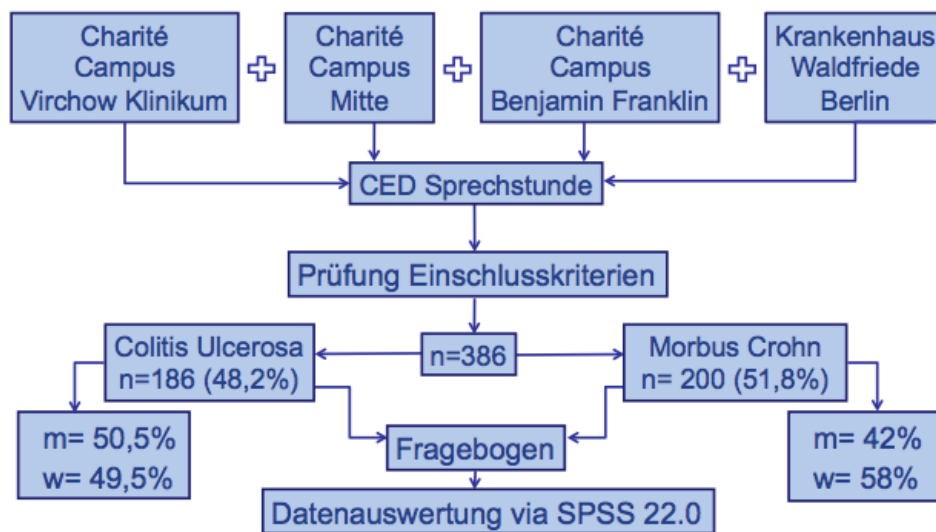


Abb. 1: Rekrutierungszentren und Ablauf der Studie.

Die Rekrutierung der Patienten begann an den 3 Standorten der Charité Campus Virchow Klinikum, Campus Mitte, Campus Benjamin Franklin und im Krankenhaus Waldfriede in Berlin Zehlendorf. Nach Prüfung der Einschlusskriterien (siehe auch Tab.1-2) wurden 386 Patienten in die Studie inkludiert und nach fragebogenbasierter Befragung der Datenauswertung zugeführt.

2.2 Ablauf der Studie

Im Zeitraum von Mai 2012 bis Mai 2014 wurden insgesamt 463 Patienten mit CED in den jeweiligen Spezialsprechstunden für chronisch entzündliche Darmerkrankungen an den teilnehmenden Rekrutierungszentren mit Hilfe eines Fragebogens rekrutiert. Die Studienteilnehmer wurden im Rahmen des Studienzeitraumes einmalig befragt. Am Tag der Rekrutierung erfolgte die Aufklärung über die Studie und die Studienteilnahme wurde durchgeführt. Die Fragebögen wurden zusammen mit der Einverständniserklärung durch den Patienten selbstständig ausgefüllt. 83,4% (n = 386) der Fragebögen konnten nach Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien in die Studie eingeschlossen werden. 16,6% (n = 77) der Fragebögen wurden aus der Statistik aufgrund nicht erfüllter Einschlusskriterien ausgeschlossen (siehe Abschnitt 2.1.).

2.3 Fragebogen

Zusätzlich zum Fragebogen (siehe Anhang A) erhielt jeder Befragte eine Patienteninformation (siehe Anhang B) zum Ablauf und zu den Datenschutzrichtlinien der Studie, sowie eine Einwilligungserklärung (siehe Anhang C) für die eigene Teilnahme an der Studie. Der Fragebogen setzte sich aus insgesamt 16 Fragen zusammen, die verschiedene Fakten, wie demographische Informationen und krankheitsspezifische, sowie diverse weitere krankheitsunspezifische aber vermeintlich beeinflussende Faktoren, eruierten (siehe Anhang C), die zur Bewertung von etablierten Scores verwendet wurden. Im ersten Teil des Fragebogens wurden Fragen zu Person und Demographie gestellt. Hierzu zählten das Alter bei Befragung und bei Diagnosestellung, sowie das Geschlecht der Probanden. Es wurde zusätzlich nach dem Wohnort zum Zeitpunkt der Diagnosestellung gefragt. Anhand dieser Daten konnte zusätzlich zu den erhobenen Daten das Jahr der Diagnosestellung berechnet werden und ob Patienten bei Diagnosestellung in einer Stadt oder in einer ländlichen Region lebten. Im weiteren Abschnitt des Fragebogens wurden diverse krankheitsspezifische Fakten erfragt. Es wurde erfragt, ob die Diagnose einer CU oder die eines MC gestellt wurde und ob die Diagnose im weiteren Verlauf der Erkrankung nochmals revidiert bzw. geändert wurde. Zum anderen bezogen sich mehrere Fragen auf die jeweils bestehenden Krankheitssymptome. Hier konnten die Patienten aus 13 verschiedenen Symptomen mittels Mehrfachantwortmöglichkeit die jeweiligen Symptome auswählen,

das führende Symptom benennen und beispielsweise bei Vorhandensein von Diarrhoe auch die tägliche durchschnittliche Stuhlfrequenz angeben. Bestanden Gelenkbeschwerden, konnte hier mittels Freitext angegeben werden, welche Gelenke im Speziellen betroffen waren. Falls es zu weiteren Symptomen kam, die in der Auswahl nicht berücksichtigt wurden, konnte der Patient mittels Freitext auch noch andere weitere Symptome selbst benennen. Es wurde auch nach dem Schweregrad der Symptomatik (sehr mild bis sehr stark) zu Beginn der Erkrankung gefragt. Anhand dieser Daten war es möglich den Crohn's Disease Activity Index (CDAI) bzw. den Colitis Activity Index (CAI) zu berechnen (siehe Abschnitt 2.4). Um eventuelle Risikofaktoren in Bezug auf die jeweilig stattgehabte Diagnostik zu evaluieren, wurde nach dem diagnosestellenden Arzt und Verfahren (Endoskopie, Röntgen-Sellink, etc.) gefragt. Um evaluieren zu können, ob eine diagnostische Verzögerung vorlag und um eventuelle Risikofaktoren bewerten zu können, fragten wir nach der Wartezeit (in Monaten) und der Gesamtdiagnosezeit. Die Wartezeit entspricht dem Zeitintervall von Symptombeginn bis zum erstmaligen Aufsuchen eines Arztes (= Arztkontakt). Die Gesamtdiagnosezeit bezeichnet die Dauer von Beginn der ersten Symptome bis zum Zeitpunkt der Diagnosefestlegung durch einen Arzt/ Krankenhausaufenthalt. Wir konnten anhand der erfragten Zeitintervalle auch die Arztdiagnosezeit (ADZ) berechnen, die dem Zeitintervall von erstmaligem Arztkontakt bis zur Festlegung einer Diagnose durch einen Arzt/ Facharzt oder nach Krankenhauseinweisung entspricht. Eine graphische Darstellung der Zeitintervalle findet sich nochmals in Abb. 2.

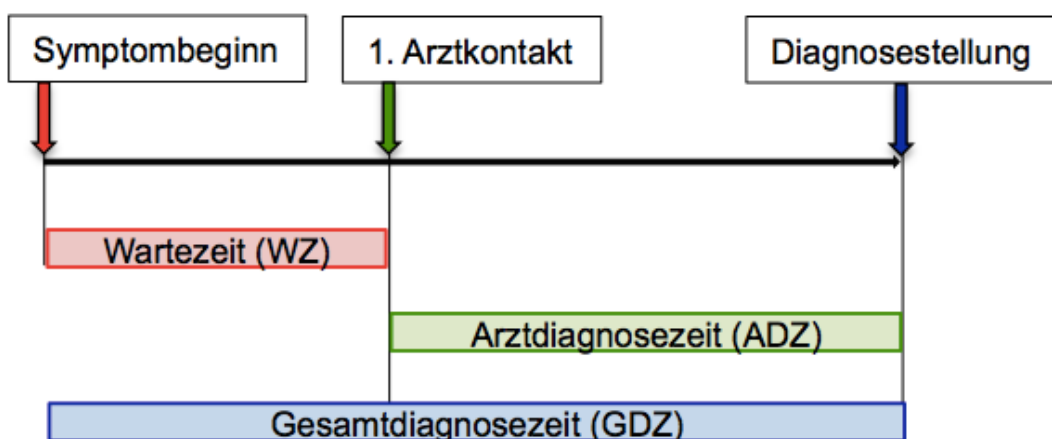


Abb. 2: Definition der Zeitintervalle von Erstsymptomatik bis zur Diagnosestellung. Darstellung der Zeitintervalle Wartezeit (WZ) in rot, Arztdiagnosezeit (ADZ) in grün und Gesamtdiagnosezeit (GDZ) in blau. Die Wartezeit beginnt mit Symptombeginn und endete mit dem erstmaligen Arztkontakt. Die ADZ begann mit dem 1. Arztkontakt und endete mit der Diagnosestellung. Die GDZ begann mit Symptombeginn und endete mit der Diagnosestellung.

Der Fragebogen findet sich in Anhang A auf den Seiten 74-75. Eine Übersicht zu den erfragten Kriterien und Risikofaktoren stellt Tabelle 3 dar.

Tabelle 3: Übersicht des Fragebogens.

Demographische Faktoren	Alter bei Befragung Alter bei Diagnosestellung Geschlecht Wohnort zum Zeitpunkt der Diagnosestellung
Krankheitsspezifische Fragen	Diagnose/ Diagnoseänderung im Verlauf Lokalisationsmuster der Krankheit Symptome: Führendes Symptom, Symptomvarianz Schweregrad der Symptome bei Diagnosestellung Medikation zu Beginn der Erkrankung Familienanamnese
Fragen zur Diagnostik	Diagnosedauer, Wartezeit, Diagnosestellender Facharzt Diagnosestellendes Verfahren
Weitere berechenbare Fakten	Zeitintervall vom 1.Arztkontakt – Diagnosestellung CDAI/ CAI Diagnosejahr

2.4 Messung der Krankheitsaktivität

Um den Zusammenhang zwischen Krankheitsaktivität zu Beginn der Erkrankung in Relation mit der Dauer der Diagnosestellung beurteilen zu können, errechneten wir für jeden Probanden in Abhängigkeit der gestellten Diagnose den Crohn`s Disease Activity Index³⁹ (CDAI nach Best) und den Colitis Activity Index⁴⁰ (CAI nach Lichtiger) und setzten diesen jeweils in Korrelation mit der angegebenen Warte- und Diagnosedauer.

2.4.1 Crohn`s Disease Activity Index (CDAI) nach Best

Der CDAI findet bei Patienten mit Morbus Crohn zur Ermittlung der Krankheitsaktivität Anwendung und setzt sich insgesamt aus 8 Faktoren zur Aktivitätsbeurteilung der Darmerkrankung zusammen³⁹. Zu den Faktoren zählen unter anderem die Stuhlfrequenz ungeformter Stühle, abdominelle Beschwerden, Komplikationen, Gewichtsverlust, das Vorhandensein einer Anämie bzw. Abweichung des Hämatokrits, abdominelle Resistenzen und die Anwendung symptomatischer Medikation wie Antidiarrhoika. Jeder der genannten Kriterien wird in unterschiedlicher Gewichtung bewertet und im Anschluss summiert. Bei Werten unter 150 spricht man von einer

Remission. Werte zwischen 150 - 450 gelten als mittelschwere entzündliche Aktivität. Werte von über 450 spiegeln verständnisgemäß eine schwere entzündliche Aktivität wider. In Studien zur Beurteilung von Medikamentenwirksamkeit wird der CDA-Index als Standardinstrument zur Messung der Krankheitsaktivität verwendet⁴¹. Eine übersichtliche Darstellung des CDAI ist in Tab. 4 zu finden.

Tabelle 4: Crohn's Disease Activity Index (CDAI)

Kriterium	Gewichtungsfaktor
Anzahl ungeformter Stuhlgänge in den letzten 7 d	x 2
Bauchschmerzen in den letzten 7 Tagen (0=keine, 1=leicht, 2=mittel, 3=stark)	x 5
Allgemeinbefinden in den letzten 7 Tagen (0=gut, 1=beeinträchtigt, 2=schlecht, 3=sehr schlecht, 4=unerträglich)	x 7
Komplikationen (pro Komplikation 1 Punkt)	x 20
- Gelenkbeteiligung	
- Augenbeteiligung (Iritis, Uveitis)	
- Hautbeteiligung (Erythema nodosum, Pyoderma gangraenosum, Aphten oral)	
- Perianaler Befall (Analfissur, perianale Fistel oder Abszesse)	
- Andere Fisteln	
- Erhöhte Körpertemperatur in den letzten 7 Tagen (>37,7 °C)	
Symptomatische Durchfallbehandlung	x 30
Abdominelle Resistenz (0=nein, 2=fraglich, 5=sicher)	x 10
Abweichung des HKs von 47% bei Männern und 42% bei Frauen	x 6
Abweichung des Standardgewichts in %	x 1

2.4.2 Colitis ulcerosa Activity Index (CAI) nach Lichtiger

Passend zum oben beschriebenen CDAI wird zur Beurteilung der Krankheitsaktivität der Colitis Ulcerosa ein eigener Score, der CAI, verwendet. Dieser wird ebenfalls anhand von diversen Faktoren bestimmt. Hierzu zählen unter anderem die Stuhlfrequenz pro Woche, Blutbeimengungen im Stuhl, Allgemeinbefinden, Bauchschmerzen, Fieber, extraintestinale Manifestationen sowie Laborbefunde⁴⁰. Es kann ein maximaler Score von 21 erreicht werden. Ein Punktwert von < 5 entspricht einer klinischen Remission, Werte von 5-9 Punkten entsprechen definitionsgemäß einer milden bis moderaten Krankheitsaktivität und ein Punktescore von ≥ 10 Punkten wird als akuter Schub einer Colitis ulcerosa bewertet. Eine Übersicht zur Berechnung des CAI ist in der nachfolgenden Tab. 5 dargestellt.

Tabelle 5: Colitis ulcerosa Activity Index (CAI)

Klinisches Symptom		Punktezahl
Diarrhoe (Anzahl der Stühle/Tag)	0-2	0
	3-4	1
	5-6	2
	7-9	3
	10+	4
Nächtliche Durchfälle	Nein	0
	Ja	1
Sichtbares Blut im Stuhl (% der Durchfälle)	0	0
	<50%	1
	>50%	2
	100%	3
Inkontinenz	Nein	0
	Ja	1
Abdominelle Schmerzen/Krämpfe	Keine	0
	Mild	1
	Moderat	2
	Schwer	3
Allgemeinbefinden	Perfekt	0
	Sehr gut	1
	Gut	2
	Durchschnittlich	3
	Schlecht	4
	Sehr schlecht	5
Abdomineller Druckschmerz	Keiner	0
	Mild/Lokalisiert	1
	Moderat/Diffus	2
	Schwer/Abwehrspannung	3
Medikamentöse Durchfalltherapie	Nein	0
	Ja	1

2.5 Statistik

Die elektronische Datenverarbeitung fragebogenbasiert erhobenen Daten aus den CED-Spezialambulanzen erfolgte mittels doppelter passwortgeschützter Dateneingabe und späterem elektronischem Datenabgleich. Im Anschluss wurden die Daten in Superior Performing Software System (SPSS) überführt. Die statistische Auswertung erfolgte mittels SPSS 22.0 zunächst mittels univariater Datenanalyse (UVA) sowie in Zusammenarbeit mit dem Koordinationszentrum für klinische Studien (KKS), die bei der multivariaten Analyse (MVA) behilflich waren. Für die Prüfung auf Signifikanz wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Das Signifikanzniveau betrug 5% ($p = 0,05$). Die Bestimmung und Angabe aller Zeitintervalle erfolgt im Median und in Monaten.

3 Ergebnisse

3.1 Deskriptive Statistik der Studienteilnehmer

Insgesamt wurden während des Studienzeitraumes von Mai 2012 - Mai 2014 463 Patienten befragt (229 Patienten mit Morbus Crohn (MC) = 49,4%, 216 Patienten mit Colitis ulcerosa (CU) = 46,7%, und 15 Patienten mit einer Colitis Indeterminata (CI) = 3,3%, 3 = 0,5% Patienten ohne Angabe einer Diagnose).

Davon wurden insgesamt 83,4% (n = 386, 200 Patienten mit MC und 186 Patienten mit CU) in die Studie eingeschlossen (Tab. 6). Bei 16,6% der Patienten waren die Einschlusskriterien nicht erfüllt (53 Patienten hatten den Fragebogen unvollständig und für die Auswertung unzureichend ausgefüllt; 15 Patienten litten an einer CI; bei 4 Patienten lag keine gültige Einwilligung vor; 3 Patienten litten an einem Reizdarmsyndrom (RDS); 2 Patienten hatten im Studienzeitraum mehrfach an der Befragung teilgenommen). 31,6% (n = 122) der Patienten wurden in der CED-Spezialsprechstunde im Rekrutierungszentrum der Charité, am Standort Virchow-Klinikum, befragt. 35,8% (n = 138) der Patienten wurden in der Sprechstunde der Charité, am Standort Mitte rekrutiert. 29% (n = 112) der Probanden wurden während den Sprechstunden der Charité Campus Benjamin Franklin befragt und 3,6% (n = 14) der Befragten im Klinikum Waldfriede in Berlin-Zehlendorf (Tab. 6).

Tabelle 6: Übersicht der Studienteilnehmer nach Rekrutierungszentrum / Diagnose.

Standort / Diagnose	CED (n)	CU (n)	MC (n)	Gesamt (%)
Charité Campus Virchow	122	68	54	31,6
Charité Campus Mitte	138	72	66	35,8
Charité Campus Benjamin Franklin	112	42	70	29,0
Krankenhaus Waldfriede	14	4	10	3,6
Gesamt	386	186	200	100

3.2 Demographische Faktoren

3.2.1 Diagnoseabhängige Unterschiede

Im Mittel warteten CED-Patienten 1,5 Monate ($\hat{=}$ WZ) bis sie einen Arzt kontaktierten und wurden nach weiteren 2 Monaten ($\hat{=}$ ADZ) und innerhalb einer Zeitperiode von insgesamt 8 Monaten ($\hat{=}$ GDZ) diagnostiziert. CU-Patienten warteten im Mittel 1 Monat. Die ADZ betrug einen weiteren Monat und die GDZ lag bei 4 Monaten. MC-Patienten warteten im Mittel 2 Monate. Die ADZ lag bei 5,8 Monaten und die GDZ bei durchschnittlichen 12 Monaten (Tab. 7). Im direkten Gruppenvergleich der beiden Diagnosen zeigte sich in Bezug auf die Wartezeit in der univariaten Datenanalyse (UVA) kein signifikanter Unterschied zwischen CU- und MC-Patienten (1,0 Mo. vs. 2,0 Mo., $p = 0,153$). In der Multivariatanalyse (MVA) jedoch zeigte sich die Wartezeit von der gestellten Diagnose CU und MC ($p = 0,049$) signifikant beeinflusst. Bei CU-Patienten war die ADZ in der UVA signifikant kürzer als bei MC-Patienten (1,0 Mo. vs. 5,8 Mo., $p < 0,001$). CU-Patienten wurden im Vergleich zu MC-Patienten signifikant schneller diagnostiziert (GDZ: 4,0 Mo. vs. 12,0 Mo., $p < 0,001$). Auch in der Multivariatanalyse konnten die signifikanten Unterschiede von CU und MC-Patienten in Bezug auf die ADZ und GDZ bestätigt werden (Tab. 7). Die Ergebnisse der Univariatanalyse sind graphisch nochmals mittels Cox-Regression in den Kaplan-Meier-Kurven in Abb. 3 dargestellt.

Tabelle 7: Zeitintervalle (in Monaten). Die Angabe erfolgte im Median des jeweiligen Zeitintervalls und der gestellten Diagnose.

Zeitintervalle (in Monaten)	CED	CU	MC
Wartezeit (WZ)	1,5	1	2
Arztdiagnosezeit (ADZ)	2	1	5,8
Gesamtdiagnosezeit (GDZ)	8	4	12

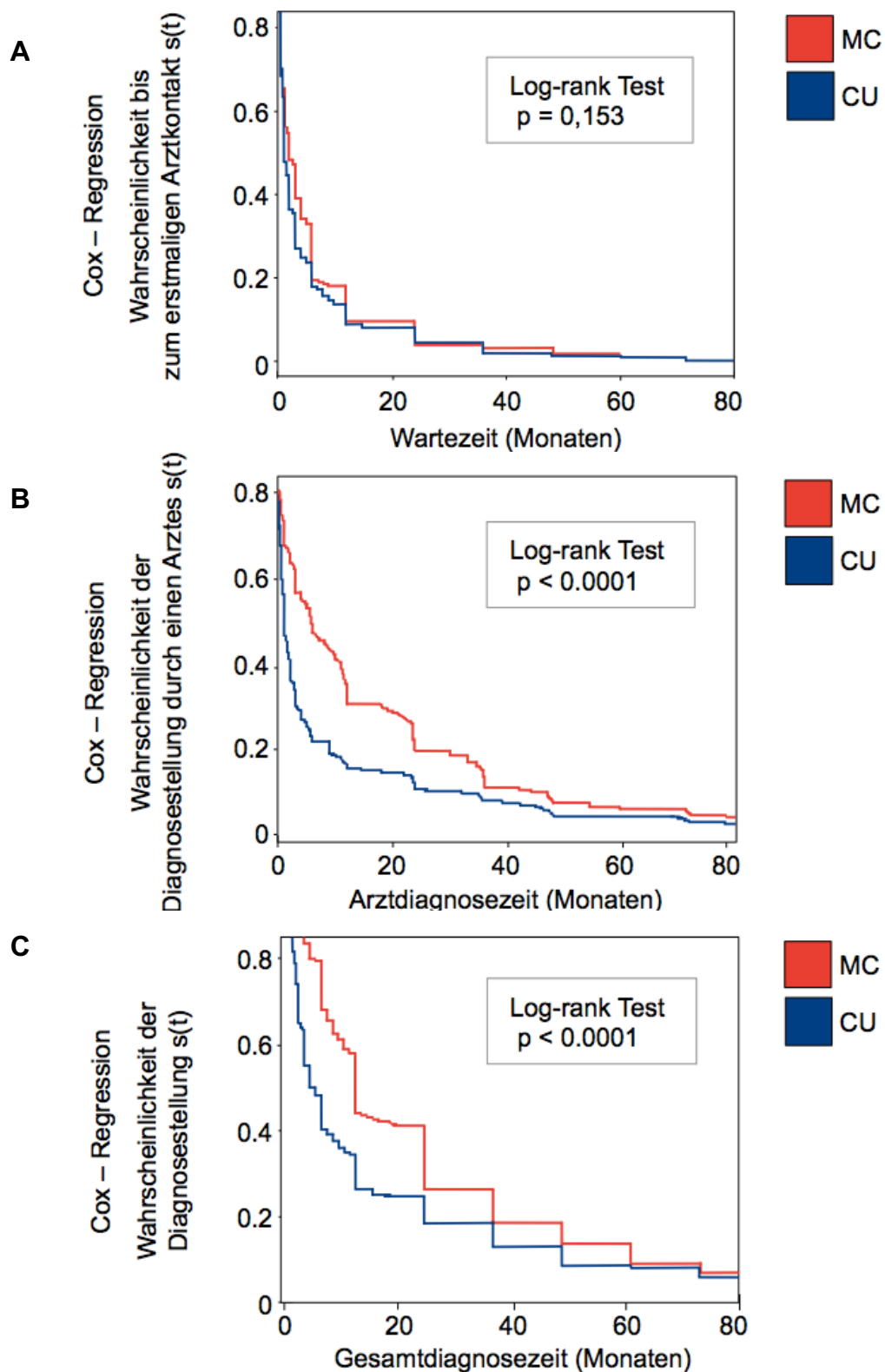


Abb. 3: Kaplan-Meier-Kurven (Cox-Regression).

Darstellung der Zeitintervalle und ihrer Wahrscheinlichkeit (Y-Achse) zu einer bestimmten Zeit (in Monaten, X-Achse) einzutreffen. Dies entspricht einer Ereigniszeitanalyse und im Rahmen der Cox-Regression einer nichtparametrischen Schätzung. Die rote Linie markiert den zeitlichen Verlauf für die Wahrscheinlichkeit einzutreffen bei Crohn-Patienten. Die blaue Linie stellt den Verlauf von Colitis-Patienten dar. Je eine Graphik steht für ein Zeitintervall (s.a. Abb. 2 zur Definition der Zeitintervalle).

3.2.2 Geschlechterabhängige Unterschiede

Insgesamt waren 54,4% (n = 210) der Patienten weiblich. 45,6% (n = 176) aller Patienten in unserem Kollektiv waren männlich. Bei CU-Patienten waren 50,5% Männer und 49,5% Frauen. MC-Patienten waren zu 58% männlich und zu 42% weiblich. In der Univariateanalyse (UVA) zeigte sich, dass die Wartezeit von männlichen Patienten, die an einer CED litten, im Mittel 1,5 Monate betrug. Weibliche CED-Patienten hingegen warteten 2 Monate. Hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied (p = 0,68). Es konnte allerdings gezeigt werden, dass die Arzt Diagnosezeit (ADZ) bei männlichen Patienten mit einer CED signifikant kürzer war, als die Arzt Diagnosezeit der weiblichen Patienten (1,5 Mo. vs. 3 Mo., p = 0,027). Die UVA ergab, dass die ADZ von männlichen MC-Patienten signifikant schneller gelang als bei weiblichen MC-Patienten (3,5 Mo. vs. 6,25 Mo.; p = 0,046). Hinsichtlich aller weiteren Subanalysen zeigten sich keine weiteren signifikanten Unterschiede. Unter Einbeziehung weiterer Kriterien in der MVA konnten die univariat gezeigten signifikanten Unterschiede nicht bestätigt werden.

Tabelle 8: Zeitintervalle (in Monaten) im Geschlechtervergleich. Die signifikanten Unterschiede sind nochmals hervorgehoben und mit * markiert.

Geschlecht	CED			CU			MC		
	WZ	ADZ	GDZ	WZ	ADZ	GDZ	WZ	ADZ	GDZ
Männlich	1,5	1,5	7,5	1	1	3	2,5	3,5	12
Weiblich	2	3	8	1,375	1	4	2	6,25	12
Gesamt	1,5	2	8	1	1	4	2	5,75	12
p	0,68	*0,027	0,23	0,27	0,67	0,52	0,58	*0,046	0,61

3.2.3 Alter und Erkrankungsdauer der Patienten

Das durchschnittliche Alter der CU-Patienten zum Zeitpunkt der Befragung lag bei 41 +/-14 Jahren und das von MC-Patienten bei 40 +/-13 Jahren (siehe Tabelle 9). Die jüngsten Patienten bei Befragung waren entsprechend den Einschlusskriterien bei beiden Diagnosen 18 Jahre alt. Bei Diagnosestellung waren die Patienten durchschnittlich 30,6 Jahre alt. CU-Patienten waren bei Diagnosestellung im Mittel 31,9 Jahre und MC-Patienten 29,5 Jahre alt (Tab. 9). Die früheste Manifestation der CED lag bei MC-Patienten und bei CU-Patienten im Alter von 10 Jahren.

Die durchschnittliche Erkrankungsdauer aller Patienten lag bei beiden Diagnosen bei 9 Jahren.

Tabelle 9: Alter der Patienten (in Jahren) bei Befragung und bei Diagnosestellung. Alle Werte werden im Median (M), mit Standardabweichung (SD) und Range (R) angegeben.

Alter/ Erkrankungsdauer (J)	CED	CU	MC
Alter bei Befragung (J)	40 +/- 14	41 +/- 14	40 +/- 13
M +/- SD, R	(18-82)	(18-80)	(18-82)
Alter bei Diagnosestellung (J)	27 +/- 13,7	28 +/- 14	29 +/- 13
M +/- SD, R	(10-81)	(10-81)	(10-75)
Erkrankungsdauer (J)	9 +/- 9,5	8 +/- 10	10 +/- 9
M +/-SD, R	(0,5-49)	(0,5-49)	(0,5-41)

Das Alter bei Diagnosestellung spielte keine Rolle in Bezug auf die Diagnosedauer. In der UVA warteten Patienten unter 40 Jahren im Mittel 1,5 Monate, Patienten im Alter von über 40 Jahren 1 Monat ($p = 0,26$). Die ADZ lag im Vergleich dieser beiden Altersgruppen bei 2,38 und 2 Monaten ($p = 0,73$). Die GDZ von Patienten ≤ 40 Jahren lag bei 7 Monaten im Vergleich zu Patienten > 40 bei 9 Monaten ($p = 0,53$). In Subanalysen von CU- und MC-Patienten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen jüngeren oder älteren Patienten. In der MVA konnte auch kein Zusammenhang zwischen Alter bei Krankheitsmanifestation und Diagnosedauer hergestellt werden. Im Folgenden wird auch nochmals in Abb. 4 und Tab. 10 das Alter bei Diagnosedauer gezeigt.

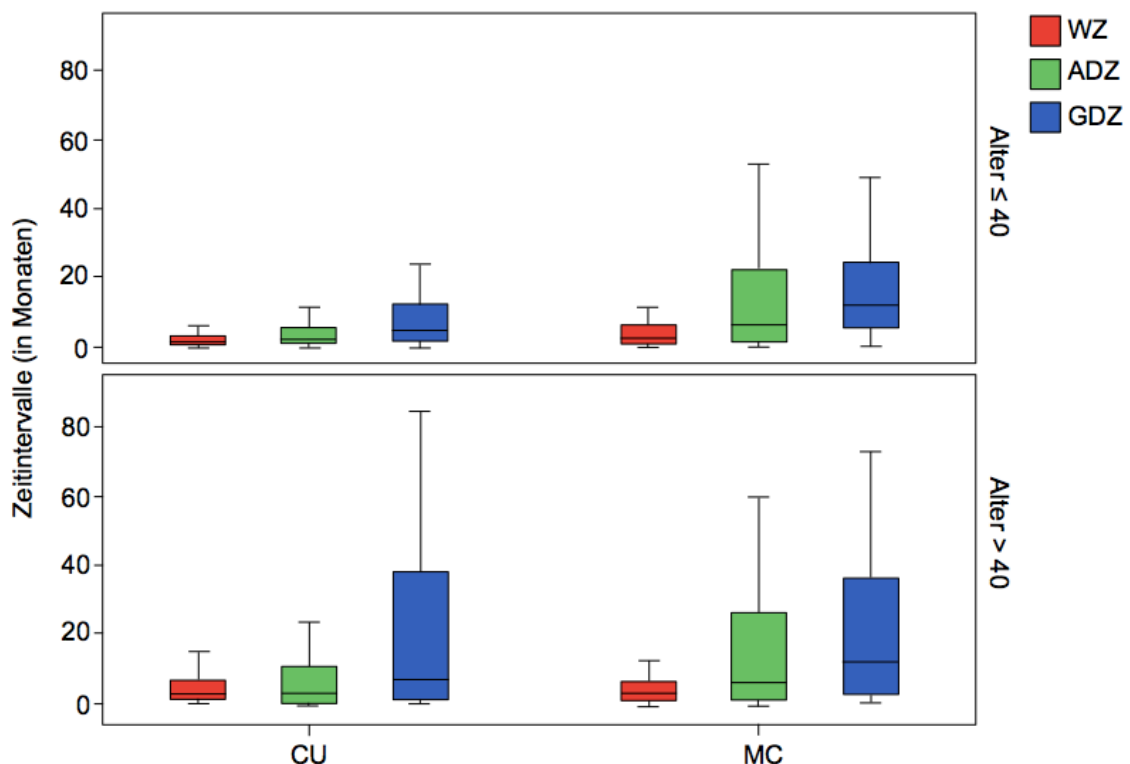


Abb. 4: Zeitintervalle in Abhängigkeit des Alters bei Diagnosestellung. Dargestellt sind die Zeitintervalle (WZ rot, ADZ grün und GDZ blau).

Unterschieden wird entsprechende der Diagnosen MC oder CU.

Tabelle 10: Alter bei Diagnosestellung

Alter	CED			CU			MC		
	WZ	ADZ	GDZ	WZ	ADZ	GDZ	WZ	ADZ	GDZ
≤ 40	1,5	2,38	7	1,125	1	4	2	5,63	12
> 40	1	2	9	1	1	4,5	3	5,75	12

3.2.4 Diagnosedauer und Diagnosejahr

In keinem der untersuchten Zeitintervalle zeigten sich signifikante Unterschiede in Bezug auf die Warte-/ Arztdiagnose- oder Gesamtdiagnosezeit (siehe Tab. 11). Patienten, bei denen vor dem Jahr 1980 die Diagnose einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung gestellt worden war, warteten im Mittel 0,9 Monate und wurden nach durchschnittlich 4,25 Monaten in einer Gesamtdiagnosezeit von 6 Monaten diagnostiziert. Patienten, die erstmalig Symptome einer CED zeigten, suchten in den 80er Jahren innerhalb von 1 Monat einen Arzt auf und wurden nach weiteren 2,3 Monaten im Mittel nach 7 Monaten diagnostiziert. Patienten, die in den 80er Jahren die Diagnose einer CED erhalten haben, wurden im Mittel 4,5 Monate schneller diagnostiziert als Patienten mit einer Diagnosestellung in den 90er Jahren. (7 Mo. vs. 11,5 Mo., $p = 0,33$). Patienten mit einer Diagnosestellung in den Jahren 2001-2010 wurden ebenfalls binnen von 7 Monaten und somit 4,5 Monate schneller als Patienten mit Diagnostik in den 90er Jahren, diagnostiziert (7 Mo. vs. 11,5 Mo., $p = 0,19$). Diese Unterschiede waren nicht signifikant. Auch im Hinblick auf die unterschiedlichen Diagnosestellungen CU und MC konnte das Jahr oder Jahrzehnt der Diagnosestellung nicht als Risikofaktor für eine prolongierte Diagnosestellung evaluiert werden. Ein Zusammenhang zwischen Diagnosejahr und -dauer konnte auch in der Multivariatanalyse nicht gezeigt werden.

Tabelle 11: Zeitintervalle in Abh. vom Diagnosejahr (in Monaten).

Jahr	CED			CU			MC		
	WZ	ADZ	GDZ	WZ	ADZ	GDZ	WZ	ADZ	GDZ
Vor 1980	0,9	4,25	6	0,8	3,8	3	1	11	12
1981-1990	1	2,3	7	1	1	3	0,9	10,6	15,5
1991-2000	2	3	11,5	2	1	6	2	6	12
2001-2010	2	2	7	1	1	4	2,5	4,8	12
Nach 2010	2	1,5	8	2	1	3	4	3	12

3.2.5 Wohnort zum Zeitpunkt der Diagnosestellung

66,9% der Patienten lebten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in Berlin Zentrum (Hierzu zählten die Bezirke: Mitte, Prenzlauer Berg, Kreuzberg, Schöneberg, Tiergarten, Charlottenburg und Wilmersdorf) oder in den Berliner Randbezirken (alle anderen Berliner Bezirke). 6% der Befragten gaben an, bei Diagnosestellung in einem Dorf mit weniger als 5000 Einwohnern gelebt zu haben. 8,3% der Patienten lebten zum Diagnosezeitpunkt in einer Kleinstadt mit 5000-20.000 Einwohnern und 8,8% in einer mittelgroßen Stadt mit definitionsgemäß 20.000-100.000 Einwohnern. 7,5% der Patienten lebten deutschlandweit in anderen Großstädten und wurden dort diagnostiziert. Die übrigen 2,5% lebten zum Diagnosezeitpunkt im Ausland (U.S.A., Türkei, Frankreich) oder machten keine Angabe zum Wohnort bei Diagnosestellung. Es konnte kein Zusammenhang zwischen einer verzögerten Diagnosestellung und dem Wohnort zum Zeitpunkt der Diagnosestellung gezeigt werden, obwohl Patienten, die angaben die Diagnose einer CED in Berlin erhalten zu haben, im Vergleich zu einer Diagnosestellung in einer anderen Großstadt 4,5 Monate schneller diagnostiziert wurden (7,5 Mo. vs. 12 Mo., $p = 0,12$). MC-Patienten, die zum Zeitpunkt der CED-Feststellung in Berlin lebten, wurden nach 12 Monaten diagnostiziert. Bei MC-Patienten, die in anderen Großstädten diagnostiziert wurden, lag die GDZ im Mittel bei 24 Monaten. Dieser Unterschied war in der UVA nicht signifikant ($p = 0,89$). Auch in der Subanalyse der CU-Patienten zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Wohnortvergleich. Die Ergebnisse der UVA werden nochmals tabellarisch in Tab. 12 dargestellt. In der MVA zeigte sich kein Anhalt für eine durch den Wohnort bedingte Diagnoseverzögerung.

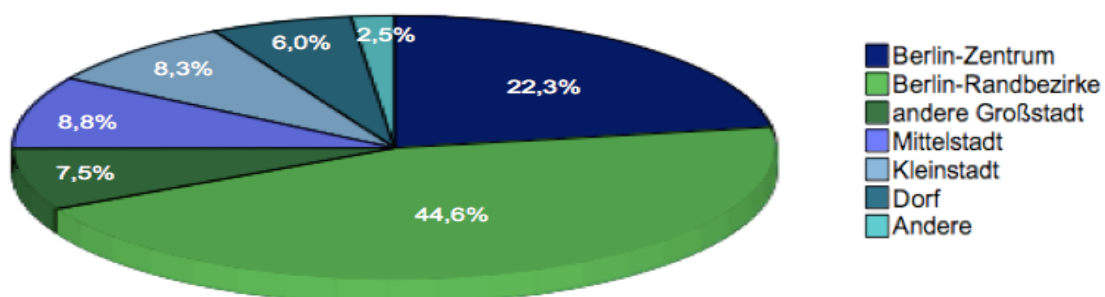


Abb.5: Wohnort bei Diagnosestellung.

Dargestellt wurde der Wohnort zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. Unterschieden wurde farblich in Berlin-Zentrum (22,3%) und Randbezirke (44,6%), Diagnostik in einer anderen Großstadt (7,5%), Mittelstadt (8,8%), Kleinstadt (8,3%) und in einem Dorf (6%). 2,5% der Patienten erhielten die Diagnose einer CED im Ausland oder konnten keinen Wohnort zum Zeitpunkt der Diagnosestellung angeben. Diese wurden unter „Andere“ zusammengefasst.

Tabelle 12: Zeitintervalle (in Monaten) in Abhängigkeit vom Wohnort.

Wohnort	CED			CU			MC		
	WZ	ADZ	GDZ	WZ	ADZ	GDZ	WZ	ADZ	GDZ
B-Zentrum	1	2	7,5	1	0,8	4	2	5,5	12
B-Randbezirke	1,4	1,6	7,5	1	1	3	2	5	12
Andere Großstadt	3	3	12	1,3	1,8	7	4	3	24
Mittelstadt	2,5	4,9	6	2,5	1,5	4	2,5	7	12
Kleinstadt	3	5,8	10	2	3	6	4	9,8	12
Dorf	1	4,8	6	1	1,8	3	0,8	5,8	11,5
Andere	0,9	3,5	5,5	1,9	2,1	4	0,8	12,3	14

3.3 Symptome

3.3.1 Symptomvarianz

Am häufigsten, zu insgesamt 79%, klagten Patienten bei Erkrankungsbeginn über Durchfallbeschwerden mit durchschnittlich 8 Toilettengängen täglich. 80% der CU-Patienten klagten über Blut im Stuhl. Bei MC-Patienten kam es in 37% aller Fälle ebenfalls zu perianalem Blutabgang. Ein weiteres häufiges Symptom im MC-Kollektiv waren zu 81% Bauchschmerzen. Die jeweils führenden Symptome wurden in Tab. 14 zusammengefasst. 50% der MC-Patienten klagten über einen signifikanten Gewichtsverlust. Bei CU-Patienten waren es 29,6% (Tab. 13).

Tabelle 13: Symptome bei Diagnosestellung (in %).

Symptome	CED	CU	MC
Durchfälle	79%	79%	79%
Verstopfung	7%	4,8%	9%
Bauchschmerzen	69,2%	56,5%	81%
Sodbrennen	10,6%	7,5%	13,5%
Blähungen	29%	32,8%	25,5%
Blut im Stuhl	57,8%	80,1%	37%
Übelkeit/ Erbrechen	21,8%	12,9%	30%
Fistelöffnung	6,2%	2,2%	10%
Hauterscheinungen	7,3%	4,8%	9,5%
Gelenksbeschwerden	13,2%	7,5%	18,5%
Gewichtsverlust	40,2%	29,6%	50%
Fieber	13,7%	8,1%	19%
Abgeschlagenheit	47,2%	43,5%	50,5%
Andere	11,3%	8,0%	14%

Im Mittel klagten Patienten zum Zeitpunkt der Erstmanifestation einer CED über einen Symptomenkomplex aus insgesamt 4 verschiedenen Symptomen. Bei MC-Patienten zeigte sich in der UVA ein signifikanter Unterschied in Bezug auf die ADZ in Abhängigkeit davon, ob Patienten bei Erkrankungsbeginn 1 oder 2 Symptome angaben (12 Mo. vs. 0,875 Mo., $p = 0,038$). Es zeigte sich auch ein signifikanter Unterschied im Vergleich von MC-Patienten die bei Erkrankungsbeginn 2 Symptome versus einen Symptomenkomplex aus mindestens 4 Symptomen (0,875 Monate vs. 6,0 Monate, $p = 0,022$) angaben. Bei CU-Patienten zeigte sich kein Unterschied in Hinblick auf die Anzahl von Symptomen. In der MVA konnten einige Symptome identifiziert werden, die im Zusammenhang mit einer signifikant kürzeren oder prolongierten Diagnosestellung standen. In Bezug auf die Wartezeit führten Blähungen zu einer signifikant verlängerten Wartezeit (HR 0,274, $p = 0,035$). Litten Patienten hingegen an Übelkeit mit Erbrechen (HR: 1,394, $p = 0,019$) oder Fieber (HR 1,473, $p = 0,017$), kontaktierten sie signifikant schneller einen Arzt. Fieber (HR: 1,512, $p = 0,013$) führte zu einer signifikant kürzeren ADZ. Abgeschlagenheit hingegen zu einer signifikant längeren ADZ (HR: 0,783, $p = 0,038$). Die GDZ wurde lediglich von dem Symptom Fieber (HR: 1,867, $p < 0,001$) signifikant verkürzt. Die Symptome sind in Abhängigkeit vom jeweils zeitlich beeinflussenden Zeitintervall in den Tab. 14 a-c dargestellt.

Tabelle 14 a-c Symptome, welche die Zeitintervalle WZ (in 14a), ADZ (in 14b) und GDZ (in 14c) signifikant beeinflussen. Es wird die Hazard Ratio (HR) angegeben und das Konfidenzintervall, sowie das Signifikanzniveau p . Eine HR > 1 bedeutet ein signifikant kürzeres Zeitintervall. Ist die HR < 1 hat dies ein signifikant längeres Zeitintervall zur Folge.

Tab. 14a: Endpunkt Wartezeit.

Symptome	Hazard Ratio	Konfidenzintervall	p
Blähungen	0,769	0,6-0,986	0,038
Übelkeit, Erbrechen	1,394	1,055-1,843	0,019
Fieber	1,473	1,072-2,024	0,017

Tab. 14b: Endpunkt Arzt Diagnosezeit.

Symptome	Hazard Ratio	Konfidenzintervall	p
Fieber	1,512	1,093-2,091	0,013
Abgeschlagenheit	0,783	0,622-0,986	0,038

Tab. 14c: Endpunkt Gesamtdiagnosezeit.

Symptome	Hazard Ratio	Konfidenzintervall	p
Fieber	1,867	1,361-2,561	$< 0,001$

3.3.2 Führendes Symptom

CU-Patienten gaben am häufigsten mit 50,6% und MC-Patienten mit 44,1% am häufigsten als führendes Symptom bei Diagnosestellung Durchfallbeschwerden an. Eine graphische Darstellung aller führenden Symptome entnehmen sie Abb. 6.

In der Multivariatanalyse konnten führende Symptome in Zusammenhang mit einer verkürzten oder prolongierten Wartezeit evaluiert werden. Diese werden in Tabelle 15 bis 17 zusammengefasst. Gaben Patienten bei Erstsymptomatik einer CED Blähungen als führendes Symptom an, so kam es zu einer verzögerten Kontaktaufnahme mit einem Arzt (HR: 0,274, $p = 0,035$). Abgeschlagenheit (HR: 2,231, $p = 0,017$) oder die Ausbildung von Fisteln (HR: 3,196, $p = 0,013$) im Rahmen einer Erstsymptomatik hingegen wurden nach multivariater Datenanalyse im Zusammenhang mit einer signifikant verkürzten Wartezeit der Patienten und somit als präventive Faktoren für eine zeitnahe Diagnosestellung identifiziert.

Tabelle 15: Endpunkt Wartezeit, Führende Symptome. Zur Darstellung kommen Symptome, welche die WZ der Patienten signifikant beeinflusste. Die Angabe erfolgt mittels Hazard Ratio (HR), dem Konfidenzintervall (KI) und unter Angabe von p .

Führendes Symptom	Hazard Ratio	Konfidenzintervall	p
Blähungen	0,27	0,08 - 0,91	0,035
Fistelöffnung	3,2	1,27 - 8,02	0,013
Abgeschlagenheit	2,2	1,16 - 4,3	0,017

Es konnten auch führende Symptome eruiert werden, welche die Arzt Diagnosezeit signifikant beeinflussten. So haben einige unspezifische Beschwerden, wie Gelenkbeschwerden und Bauchschmerzen eine Verzögerung der ADZ zur Folge. Gaben Patienten als führende Symptome Gewichtsverlust oder Hauterscheinungen zu Beginn der Erkrankung an, führte dies hingegen zu einer signifikant schnelleren Diagnosestellung durch den Arzt oder die diagnosestellende Einrichtung.

Tabelle 16: Endpunkt Arzt Diagnosezeit, Führende Symptome. Zur Darstellung kommen Symptome, welche die ADZ signifikant beeinflussen. Dies erfolgt unter Angabe der HR, dem KI und unter Angabe von p .

Führendes Symptom	Hazard Ratio	Konfidenzintervall	p
Bauchschmerzen	0,7	0,5 - 0,9	0,006
Gelenkbeschwerden	0,3	0,1 - 0,9	0,027
Hauterscheinungen	6,5	1,6 - 27,3	0,011
Gewichtsverlust	15,4	1,9 - 121,9	0,01

In der Auswertung der Gesamtdiagnosezeit konnte lediglich das führende Symptom „Abgeschlagenheit“ identifiziert werden, welches mit einer insgesamt signifikant verkürzten Gesamtdiagnosezeit und somit als unabhängiger Risikofaktor für eine verzögerte Diagnosestellung zu bewerten ist.

Tabelle 17: Endpunkt Gesamtdiagnosezeit. Führende Symptome.

Führendes Symptom	Hazard Ratio	Konfidenzintervall	p
Abgeschlagenheit	2,8	1,5 - 5,3	0,002

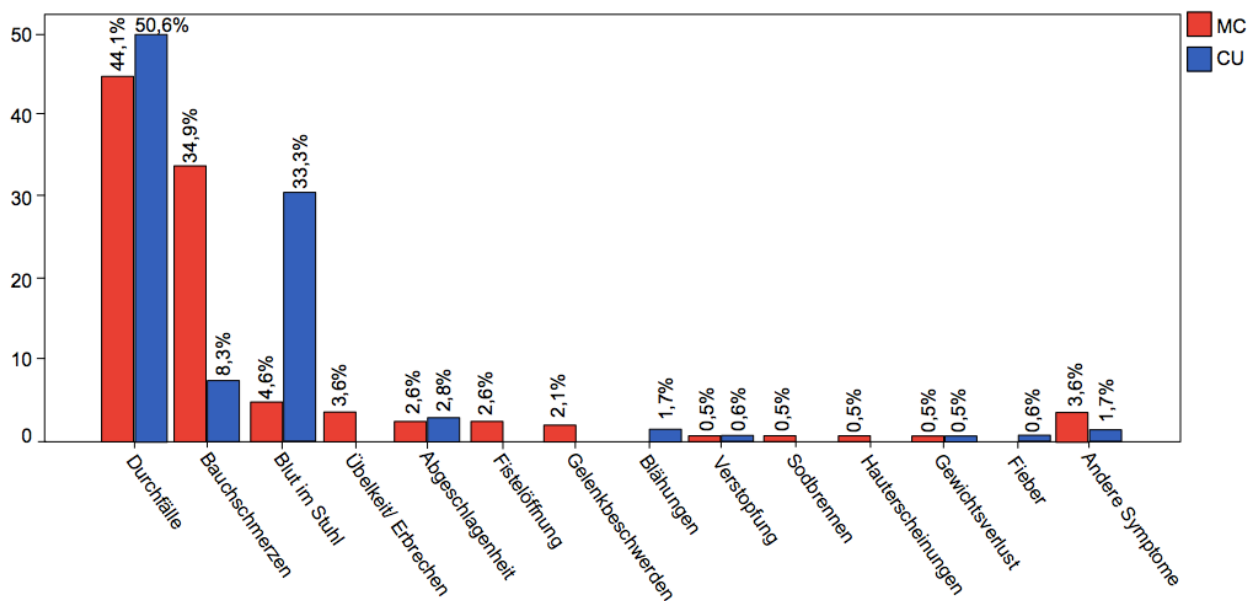


Abb. 6: Führendes Symptom bei Diagnosestellung.

Dargestellt werden alle führenden Symptome in Abhängigkeit der Diagnosen CU und MC. Die Angabe der Symptome werden in % angegeben.

3.3.3 Schweregrad der Symptome

In der Univariateanalyse konnte gezeigt werden, dass CED- Patienten, die zu Beginn der Erkrankung über starke oder sehr starke Symptome klagten, signifikant schneller einen Arzt kontaktierten, als Patienten mit mäßigen Beschwerden zu Beginn der Erkrankung (3 Mo. (mäßig) vs. 1 Mo. (sehr stark) ; $p = 0,002$ / 3 Mo. (mäßig) vs. 1,5 Mo. (stark), $p = 0,033$). Bei CU-Patienten konnte kein signifikanter Unterschied im Vergleich der Zeitintervalle festgestellt werden. MC-Patienten, die zu Beginn der Erkrankung sehr starke Beschwerden angaben, warteten im Vergleich zu Patienten mit mäßigen oder milden Beschwerden signifikant kürzer bis zum Arztkontakt (0,75 Mo. (sehr starke Symptome) vs. 4 Mo. (mäßige Symptome), $p = 0,004$ / 0,75 Mo. (sehr starke) vs. 4,5 Mo. (milde Symptome), $p = 0,013$). In der Multivariateanalyse wurde die Angabe sehr

starker Beschwerden durch die Patienten in Hinblick auf die ADZ (HR 1,426 ; p = 0,017) als Faktor für eine signifikant verkürzte ADZ und GDZ eruiert. Die tabellarische Darstellung der Zeitintervalle und Symptomschwere sind in Tabelle 18 zusammengefasst.

Tabelle 18: Schweregrad der Symptome und Zeitintervalle (in Monaten).

Schweregrad	CED			CU			MC		
	WZ	ADZ	GDZ	WZ	ADZ	GDZ	WZ	ADZ	GDZ
Sehr mild	1	1,8	12	1	1,4	3,5	1	3	24
Mild	2	2,9	6	1,3	1,4	3,5	4,5	6	10
Mäßig	3	1,9	8	2	1,5	6	4	3	12
Stark	1,5	2	7	1	0,8	3,5	2	5,5	12
Sehr Stark	1	2,6	8	1	0,5	3	0,8	8,8	12

3.4 CDAI und CAI

Im Durchschnitt befanden sich 15,1% der CU-Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in Remission, 46,8% zeigten Symptome und Kriterien für einen milden bis mäßigen Schub und 38,2% befanden sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in einem akutem Schub ihrer CU. Im Mittel warteten CU-Patienten mit einem CAI < 5 1 Monat und wurden in einer GDZ von 3,5 Monaten diagnostiziert. Die ADZ lag bei 0,75 Monaten. CU-Patienten mit einer mild-mäßigen Krankheitsaktivität warteten im Mittel 1,5 Monate ($\hat{=}$ WZ) und wurden nach 1 weiterem Monat ($\hat{=}$ ADZ) innerhalb von 5 Monaten ($\hat{=}$ GDZ) diagnostiziert. CU-Patienten, die sich im akuten Schub befanden, warteten 1 Monat ($\hat{=}$ WZ) und wurden nach einem weiteren Monat ($\hat{=}$ ADZ) in einer GDZ von 3 Monaten diagnostiziert. Es zeigte sich bei CU-Patienten kein signifikanter Unterschied, ob sie sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in Remission oder im akuten Schub befanden (WZ: 1,0 Mo. vs. 1,0 Mo., p = 0,696 / ADZ 0,75 Mo. vs. 1 Mo. p = 0,473 / GDZ: 3,5 Mo. vs. 3 Mo., p = 0,747). Im Mittel befanden sich 61,5% der MC-Patienten bei Diagnosestellung in Remission (CDAI < 150) bei einem gemittelten CDAI von 100 Punkten, 34% wiesen eine mittelschwere entzündliche Aktivität auf (CDAI 150-450) und lediglich 4,5% aller MC-Patienten befanden sich zum Diagnosezeitpunkt im schweren Krankheitsschub (CDAI > 450). In der Univariateanalyse zeigte sich, dass Patienten im akuten Schub im Vergleich zu Patienten mit mittelschwerer entzündlicher Aktivität signifikant schneller einen Arzt kontaktierten (2 Mo. vs. 4 Mo.; p = 0,017). Im Gruppenvergleich der Patienten im mittelschweren Schub

und im akuten schweren Schub zeigte sich kein signifikanter Unterschied (4 Mo. vs. 1 Mo; $p = 0,055$). Die Gruppenunterschiede sind auch in Abb. 7 dargestellt.

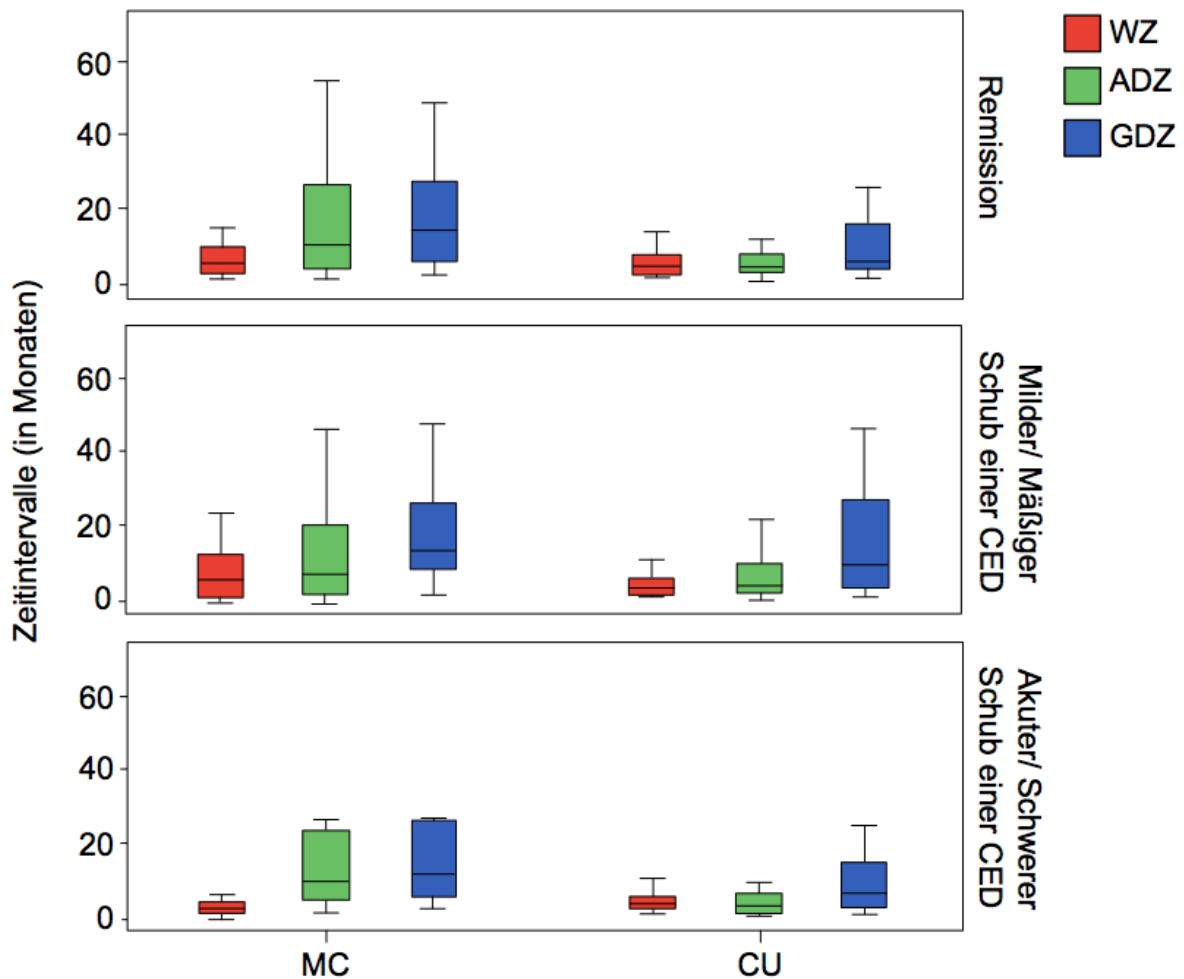


Abb. 7: Schweregrad (CDAI und CAI) bei Erkrankungsbeginn.

Dargestellt wird der Schweregrad von MC und CU in Abhängigkeit von den Zeitintervallen WZ, ADZ und GDZ. Unterschieden wird die Remission einer CED (CDAI < 150, CAI < 5) von einer mittelschweren, entzündlichen Aktivität (CDAI 150-450, CAI = 5-10) oder einer schweren Krankheitsschub (CDAI > 450, CAI ≥ 10).

3.5 Krankheitsausdehnung

74,2% der CU-Patienten gaben an, dass bei Diagnosestellung das Kolon befallen war und zu 53,8% des CU-Kollektivs gaben einen Befall des Rektums bei Diagnosestellung an. Bei 17,8% der Patienten war das Ileum im Rahmen einer „Backwash-Ileitis“ betroffen. Bei MC-Patienten war zu 67,5% das terminale Ileum, zu 44% das Kolon und in 32% der Fälle das Ileum betroffen. 22,5% der Patienten gaben einen Befall des Rektums und 8,5% der Fälle gaben einen Befall des oberen Gastrointestinaltrakts (Ösophagus/ Magen) an. Etwa 50% aller Patienten gaben bei Erstdiagnosestellung an, eine extraintestinale Manifestation gehabt zu haben. 7,3% der Patienten gaben

Hauterscheinungen an, 13,2% aller Patienten klagten über Gelenkbeschwerden und 13,7% der Patienten hatten zu Beginn der Symptome Fieber. 40,2% der Fälle gaben einen Gewichtsverlust von > 10% in den vorausgegangenen 6 Monaten an. 47,2% der Fälle beklagten eine Abgeschlagenheit zu Beginn der Erkrankung.

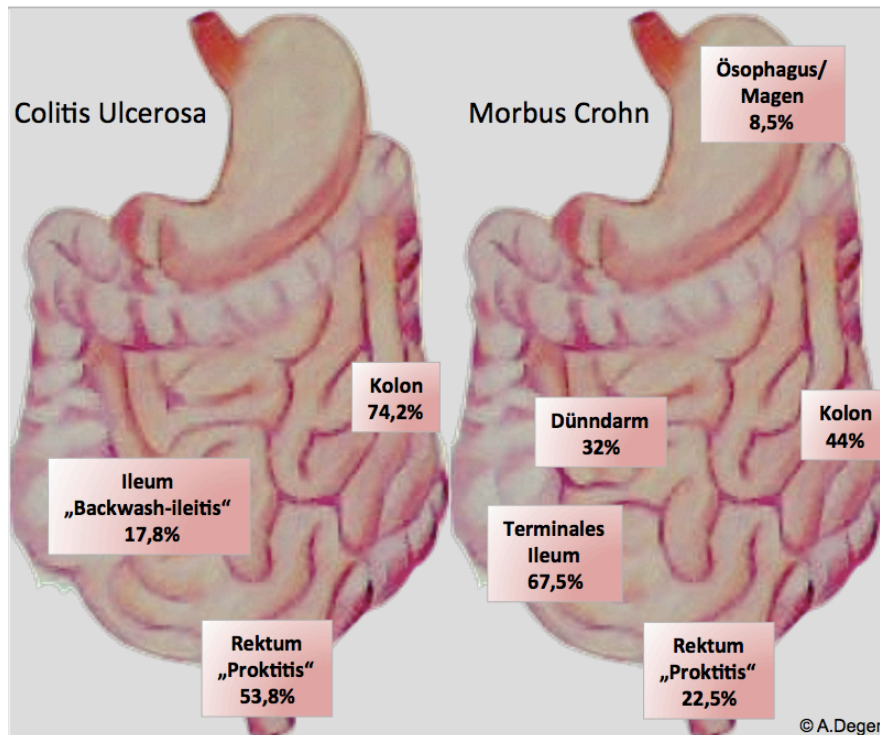


Abb.8 Krankheitslokalisierung in Abhängigkeit der Diagnosestellung (Angaben in %).

In der UVA zeigten sich je nach betroffener Darmlokalisation signifikante Unterschiede in Bezug auf die GDZ. Diese wurden in Tab. 19 dargestellt. So lag die GDZ von Patienten, bei denen der Dünndarm befallen war, im Mittel bei 12 Monaten, wohingegen die GDZ von Patienten mit Colon/ Rektumbefall bei 6 Monaten lag (GDZ (Terminales Ileum-Colon) : Colon): $p = 0,005$ / GDZ (Ileum : Colon): $p = 0,012$ / GDZ (Ileum : Rektum): $p = 0,027$). War zu Beginn der Erkrankung unter anderem Ösophagus und Magen betroffen, lag die GDZ bei 9 Monaten. In der Unterscheidung nach den Subgruppen CU und MC zeigte sich kein signifikanter Unterschied der Zeitintervalle in Abhängigkeit zum Befallsmuster. Patienten mit Colon/Rektumbefall wurden nach univariater Auswertung am schnellsten diagnostiziert. In der Multivariatanalyse konnte dieser Zusammenhang unter Berücksichtigung aller anderen erfragten Risikofaktoren nicht bestätigt werden.

Tabelle 19: Lokalisation CED und Zeitintervalle (in Monaten).

Darmbefall und Zeitintervalle (M)	CED			CU			MC		
	WZ	ADZ	GDZ	WZ	ADZ	GDZ	WZ	ADZ	GDZ
Ösophagus / Magen	2	5,5	9	-	-	-	2	5,5	9
Dünndarm	2	5,5	12	-	-	-	2	5,6	12
Term. Ileum - Kolon	2,5	3	11	1,3	1,8	6,5	3	5,5	12
Kolon	1	2	6	1	1	4	0,5	5,5	2
Rektum	2	1,5	6	2	1	6	0,8	6	12

3.6 Diagnostik

3.6.1 Diagnosestellender Arzt/ Diagnosestellende Einrichtung

Die häufigste Diagnose einer Colitis ulcerosa wurde mit 44,6% aller Patienten von einem Gastroenterologen gestellt. Am zweithäufigsten erfolgte die Diagnosestellung der CU mit 36,6% in einem Krankenhaus. 9,7% der Diagnosen einer CU wurde von einem Hausarzt gestellt, 4,3% der Patienten von einem anderen Facharzt. 0,5% der Patienten machten keine Angabe zu dem diagnosestellendem Arzt/ Einrichtung. Am häufigsten wurde die Diagnose eines MC wurde mit 45% der Fälle nach Krankenhauseinweisung gestellt. 38% der MC-Patienten wurden von einem Gastroenterologen, 9% der Fälle vom Hausarzt und 2,0% von einem anderen Facharzt diagnostiziert. Genannt wurden hier Unfall- und Allgemeinchirurgen, Proktologen sowie Zahnmediziner. 0,5% der Patienten machten keine Angaben zu dem diagnosestellenden Arzt/ Einrichtung.

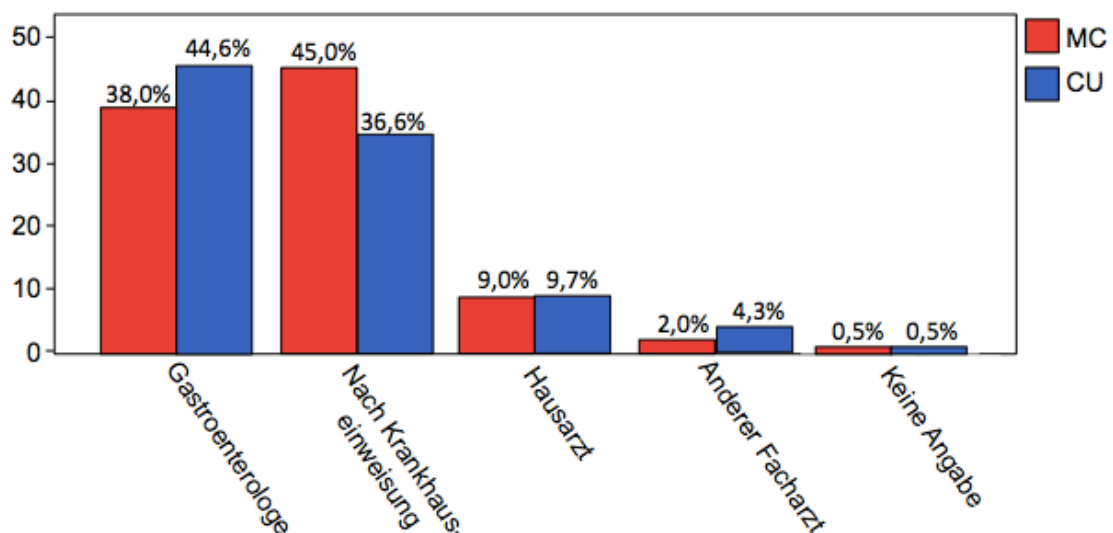


Abb. 9: Diagnosestellung in Abhängigkeit der Fachrichtung und Diagnose.

(Angaben in %). Am häufigsten wurde die Diagnose einer CU (44,6%) von Gastroenterologen gestellt. Die Diagnose des MC (45%) am häufigsten nach Krankenhauseinweisung.

Am schnellsten wurde die Diagnose (GDZ) einer CED von Hausärzten und nach Krankenhauseinweisung binnen von 6 Monaten gesichert werden. Die ADZ der Hausärzte lag im Mittel bei 1,8 Monaten, die von Gastroenterologen bei 2 Monaten. Die ADZ nach Einweisung in ein Krankenhaus lag bei 2,6 Monaten. Die GDZ von niedergelassenen Gastroenterologen lag bei 8 Monaten. Die schnellste Diagnose (GDZ) einer CU wurde vom Hausarzt nach 2,5 Monaten gestellt, die schnellste Diagnose (GDZ) des MC stellte ebenfalls der Hausarzt innerhalb von 9 Monaten. Es zeigte sich im direkten Vergleich in der Univariatanalyse kein signifikanter Unterschied im Vergleich der diagnosestellenden Fachrichtungen. Sowohl in der Univariatanalyse als auch in der Multivariatanalyse waren die Unterschiede nicht signifikant. Es konnte in der Multivariatanalyse kein Zusammenhang zwischen einer prolongierten Diagnosestellung und dem diagnosestellenden Arzt/ der Einrichtung hergestellt werden.

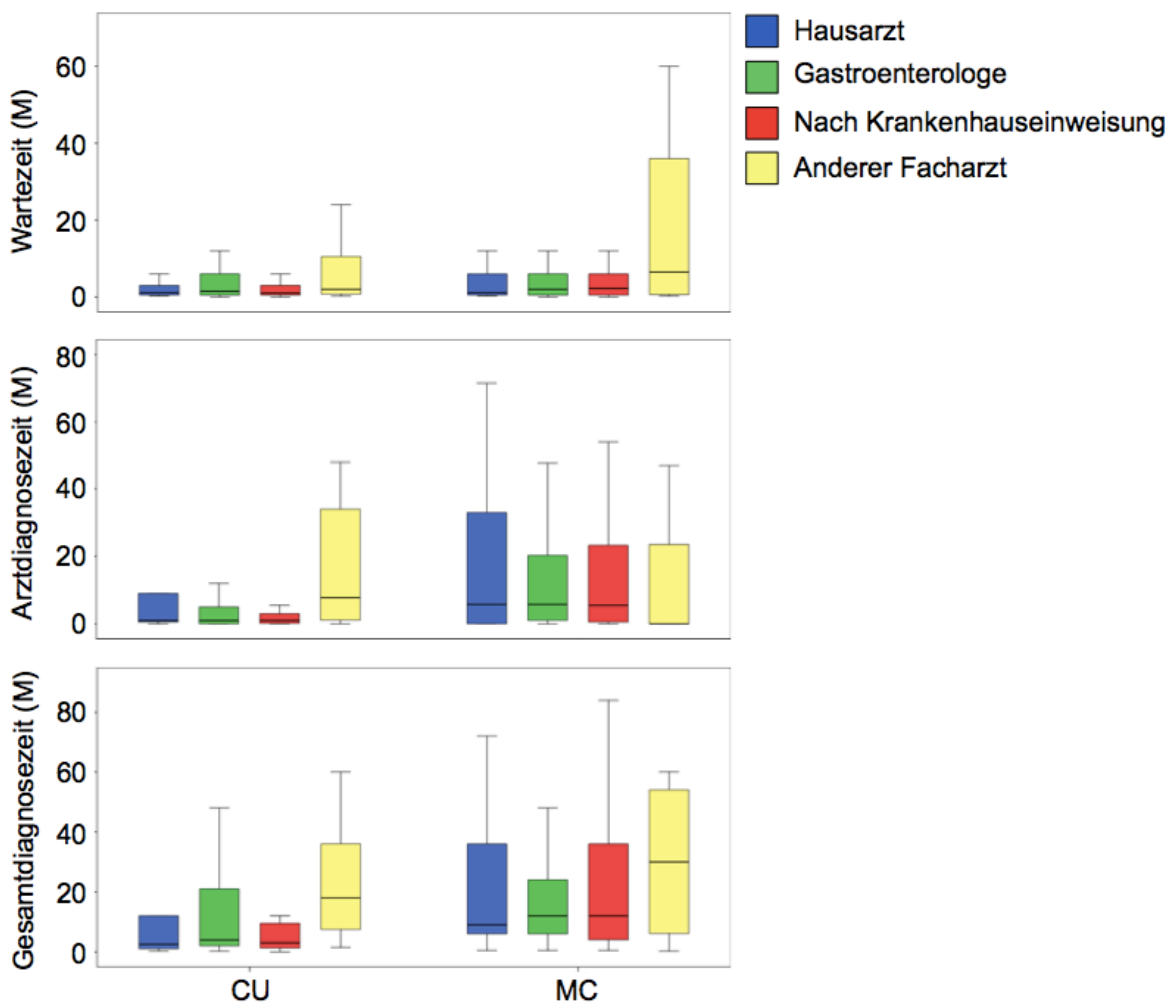


Abb. 10: Diagnosestellende Fachrichtung.

Dargestellt ist diagnosestellende Fachrichtung in Abhängigkeit der Zeitintervalle WZ, ADZ und GDZ (in Monaten). Die schnellste GDZ erfolgte durch Hausarzt und nach Krankenhauseinweisung innerhalb von 6 Monaten.

Tabelle 20: Zeitintervalle in Abhängigkeit des diagnosestellenden Arztes/ Einrichtung.

Diagnosestellender Arzt/ Einrichtung	CED			CU			MC		
	WZ	ADZ	GDZ	WZ	ADZ	GDZ	WZ	ADZ	GDZ
Hausarzt	1,1	1,8	6	1,1	1	2,5	1,1	5,8	9
Gastroenterologe	2	2	8	1,5	1	4	2	5,8	12
Im Krankenhaus	1,1	2,6	6	1	1	3	2,3	5,5	12
Anderer Facharzt	2	2,6	18	2	7,8	18	6,5	12,8	30

3.6.2 Diagnosestellendes Verfahren

Am häufigsten konnte die Diagnose einer CED koloskopisch gesichert werden (78,5% der MC-Patienten und 96,2% der CU-Patienten). In 0,5% des CU-Kollektivs erfolgte die Diagnostik mittels Abdomensonographie. Weitere 3,3% konnten keine Aussage zur Diagnosesicherung treffen. Zur Diagnosesicherung des Morbus Crohns wurde in 8% der Fälle die Dünndarm-Röntgen-Sellink hinzugezogen und in 2% der Fälle die Gastroskopie. In weiteren 2,5% erfolgte die Diagnostik mittels Computertomographie (CT) und in 2% mittels Magnetresonanztomographie (MRT). In 1,5% der Fälle erfolgte die Diagnosestellung mittels Abdomensonographie. 5,5% der MC-Probanden machten keine Angaben zur Diagnosesicherung.

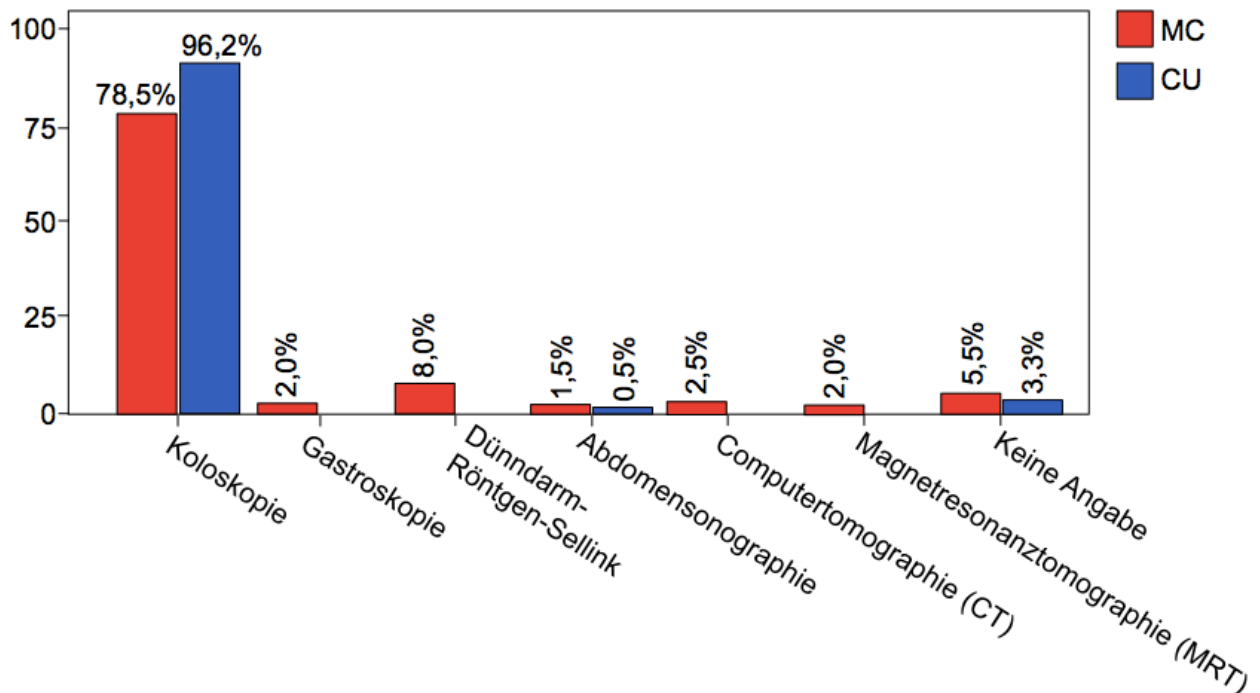


Abb. 11: Diagnosestellendes Instrument in Abhängigkeit der gestellten Diagnose. (Angaben in %). Am häufigsten erfolgte die Diagnosestellung mittels Koloskopie (MC: 78,5%; CU: 96,2%).

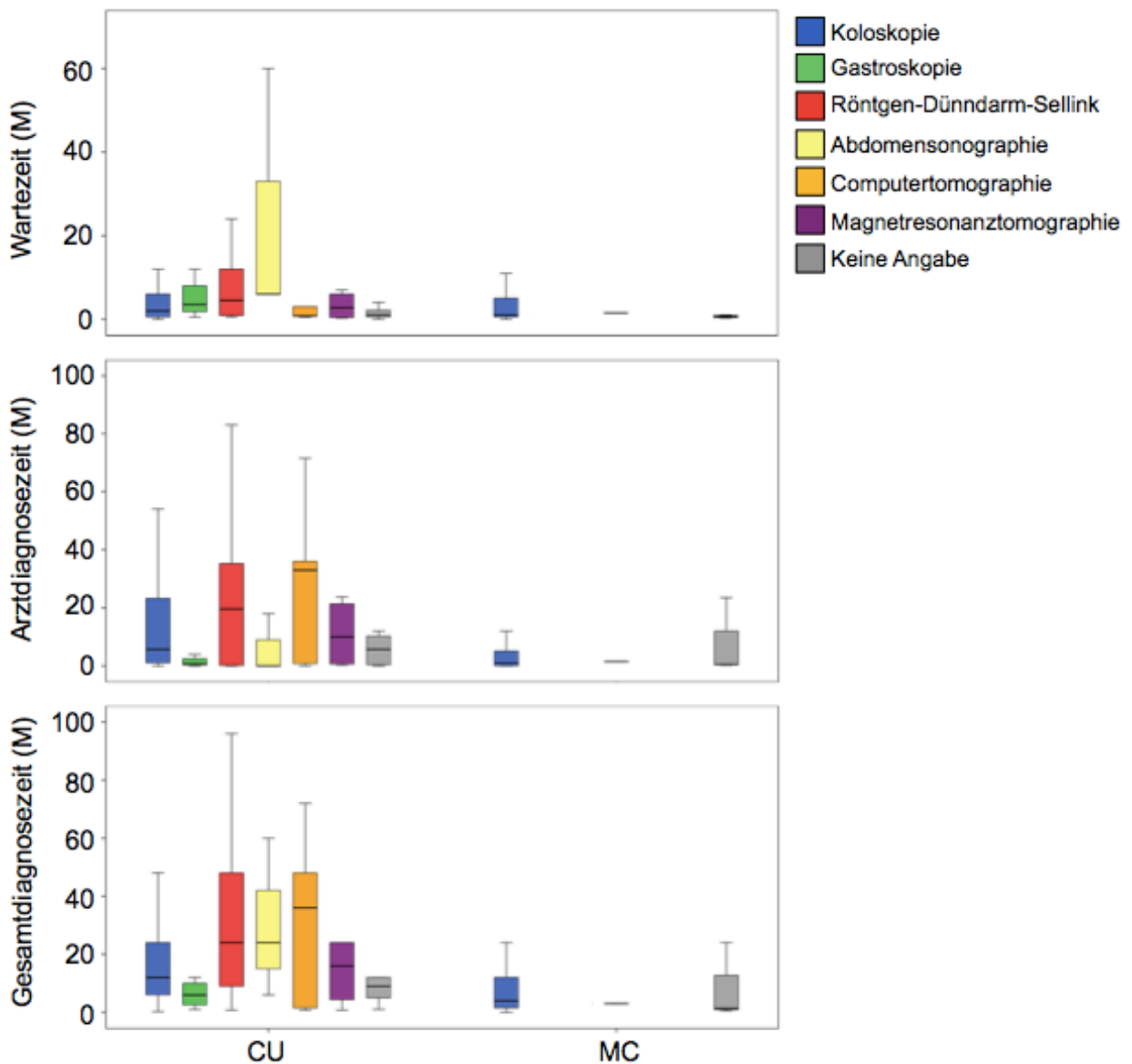


Abb. 12: Diagnosestellendes Verfahren in Abh. der Zeitintervalle WZ, ADZ und GDZ.

Im Median warteten Patienten, bei denen die Diagnose einer CED mit Hilfe einer CT-Untersuchung gesichert wurde mit 0,75 Monaten am kürzesten. Am längsten, mit einer WZ von 6 Monaten, warteten Patienten, bei denen die Diagnose einer CED mithilfe einer Abdomensonographie gestellt wurde. Die Arztdiagnosezeit war am kürzesten bei Patienten, bei denen eine CED mittels Abdomensonographie gesichert wurde mit 0,75 Monaten. Dies ließ sich auch in der Multivariatanalyse nachvollziehen (ADZ: HR: 3.078, $p = 0,029$). Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied in Bezug auf die GDZ zwischen Diagnosestellung mittels Koloskopie oder Dünndarm-Röntgen-Sellink (7 Mo. vs. 24 Mo., $p = 0,023$). Bei den weiteren Subgruppen konnte kein signifikanter Unterschied gezeigt werden. Auf eine statistische Auswertung nach Unterteilung in die Diagnosen, wurden

aufgrund einer ungenügenden Fallzahl verzichtet, da dies statistisch nicht ausgewertet werden konnte.

3.7 Medikation

87% der CU-Patienten gaben an, zu Beginn der Erkrankung mit Mesalazin und 9,7% mit Budesonid behandelt worden zu sein. Über die Hälfte (53,8%) der CU-Patienten wurden mit Kortison behandelt. 31,7% der Patienten erhielten zusätzlich zur oralen Medikation eine lokale Therapie mittels Schaum oder rektalen Einläufen. 12,4% der CU-Patienten wurden zu Beginn der Erkrankung mit Azathioprin und 1,6% des CU-Kollektivs mit Infliximab behandelt. Methotrexat und Adalimumab wurde bei unseren CU-Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung nicht verabreicht. 67% der MC-Patienten erhielten Mesalazin und 30% Budesonid. In den meisten Fällen zu 72,5% wurden Patienten zusätzlich mit Kortison behandelt. 24 % der MC-Patienten wurde Azathioprin verschrieben, zu 1 % Methotrexat und jeweils zu 1,5% Infliximab und Adalimumab verabreicht. 6,5% der Patienten erhielten zusätzlich zu der oralen Medikamenten eine lokale rektale Therapie.

Aufgrund der zu geringen Fallzahl zeigte sich jedoch sowohl in der Univariateanalyse als auch in der Multivariateanalyse in Bezug auf die Erstmedikation und in Abhängigkeit der Wartezeit kein Unterschied. Desweiteren zeigte sich in unserem Studienkollektiv kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Krankheitsaktivität oder dem Schweregrad der Erkrankung bei Diagnosestellung und der Medikation bei Erkrankungsbeginn.

Tabelle 21: Medikation in Abhängigkeit der Wartezeit. Angabe erfolgt in Abhängigkeit der Diagnose in Monaten und im Median.

Medikation bei Erstsymptomatik	CED	CU	MC
	WZ	WZ	WZ
Mesalazin/ Budesonid, ggf. zstl. lokale Maßnahmen	2	1,5	2
Kortison ggf. auch in Kombination mit o.g.	1,5	1	2
Azathioprin	1,5	1	2
Methotrexat	0,6	-	0,6
Infliximab (Remicade)	2	3	0,5
Adalimumab (Humira)	4	-	4

3.8 Familienanamnese

CED-Patienten ohne betroffene Familienmitglieder zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, warteten 2 Monate bis sie einen Arzt kontaktierten. Die ADZ betrug durchschnittlich 2 Monate, die GDZ betrug 7 Monate. Erstaunlicherweise wurde CED-Patienten, die zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ein ebenfalls betroffenes Familienmitglied angaben, innerhalb von durchschnittlich 10 Monaten zu einer Diagnose verholfen, die Arzt Diagnosezeit lag bei durchschnittlich 2,8 Monaten und die WZ der Patienten mit positiver Familienanamnese bei 1 Monat. Es zeigte sich bei keinem der Zeitintervalle ein signifikanter Unterschied im Vergleich der Patienten mit betroffenen Familienangehörigen oder negativer Familienanamnese ($p(WZ) : 0,44$; $p(ADZ) : 0,58$; $p(GDZ) : 0,32$). 17,7% der CU-Patienten gaben zum Zeitpunkt der Diagnosestellung an, ein betroffenes Familienmitglied zu haben. Sie warteten im Unterschied zu Patienten ohne positive Familienanamnese 2 Monate länger (3 Mo. vs. 1 Mo., $p = 0,054$). Die ADZ lag bei Patienten mit betroffenen Familienmitgliedern bei 1,3 Monaten und bei Patienten ohne erkrankte Familienmitgliedern bei 1 Monat ($p = 0,11$). Mittels Univariateanalyse zeigte sich in Bezug auf die GDZ ein signifikanter Unterschied zwischen CU-Patienten mit betroffenen Familienmitgliedern im Vergleich zu Patienten ohne Familienmitglieder mit einer CED (10 Mo. vs. 4 Mo., $p = 0,012$). In der Multivariateanalyse konnte dieser Zusammenhang nicht bestätigt werden. 14% der MC-Patienten gaben an, bei Diagnosestellung ein ebenfalls betroffenes Familienmitglied gehabt zu haben. MC-Patienten mit einer positiven Familienanamnese suchten signifikant schneller erstmalig einen Arzt auf nach Beginn der ersten Symptome (0,5 Mo. vs. 2,5 Mo., $p = 0,003$). Die ADZ lag bei Patienten mit erkrankten Familienmitgliedern bei 5,5 Monaten und bei Crohn-Patienten ohne betroffene Familienmitglieder bei 6 Monaten ($p = 0,39$). Die GDZ gelang in der Univariateanalyse bei Crohn-Patienten mit positiver Familienanamnese innerhalb von 10,5 Monaten und ohne betroffene Familienmitglieder innerhalb von 12 Monaten ($p = 0,25$). 4,5% der Patienten machten keine Angabe zu betroffenen Familienmitgliedern. Es zeigte sich kein Unterschied im Vergleich von Patienten mit betroffenen Familienmitgliedern 1° oder 2° oder noch höheren Grades hatten (11 Mo. vs. 10 Mo., $p = 0,52$). In der nachfolgenden Abb. 13 sind jeweils die Zeitintervalle in Relation mit der Familienanamnese und in Abhängigkeit zur gestellten Diagnose dargestellt.

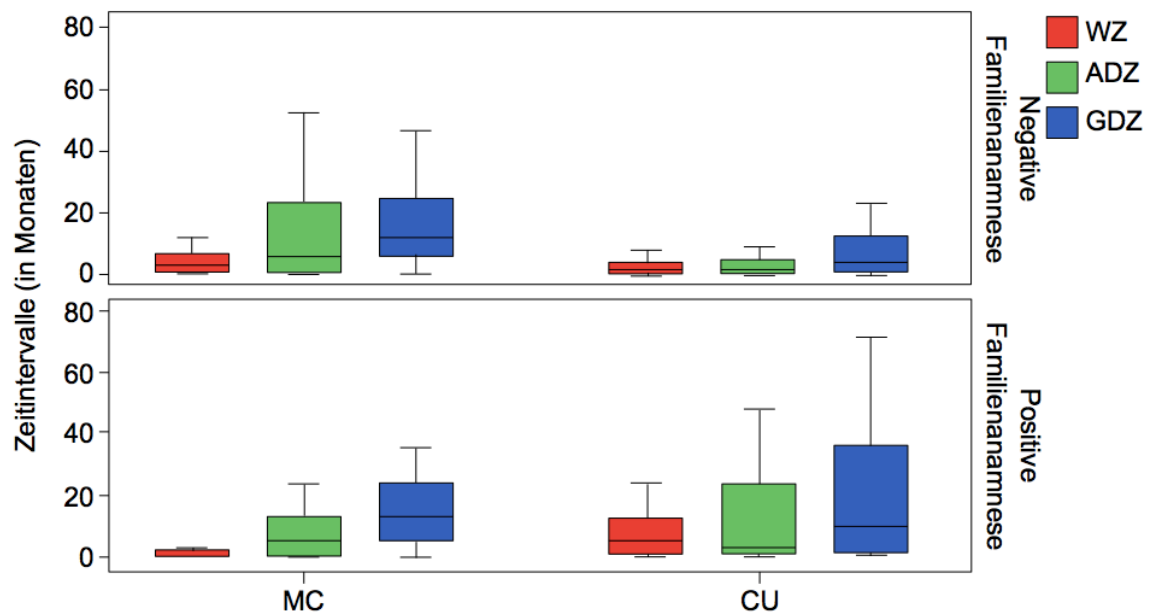


Abb. 13: Zeitintervalle in Abhängigkeit von der Familienanamnese.
Angabe in Monaten und in Abhängigkeit zur gestellten Diagnose.

3.9 Diagnoseänderung im Verlauf der Erkrankung

In unserem Patientenkollektiv gaben 13,5 % (10% der MC-Patienten und 17,2% der CU-Patienten) der Patienten an, dass die Diagnose einer CED im Krankheitsverlauf nochmals geändert wurde. In der Univariatanalyse zeigte sich kein Unterschied im Gruppenvergleich in Bezug auf die Zeitintervalle. Die ADZ war jedoch in der Multivariatanalyse signifikant kürzer als bei Patienten, bei denen die Diagnosestellung (zum Befragungszeitpunkt) seit der initialen Diagnostik feststand (HR: 1,42; $p = 0,032$).

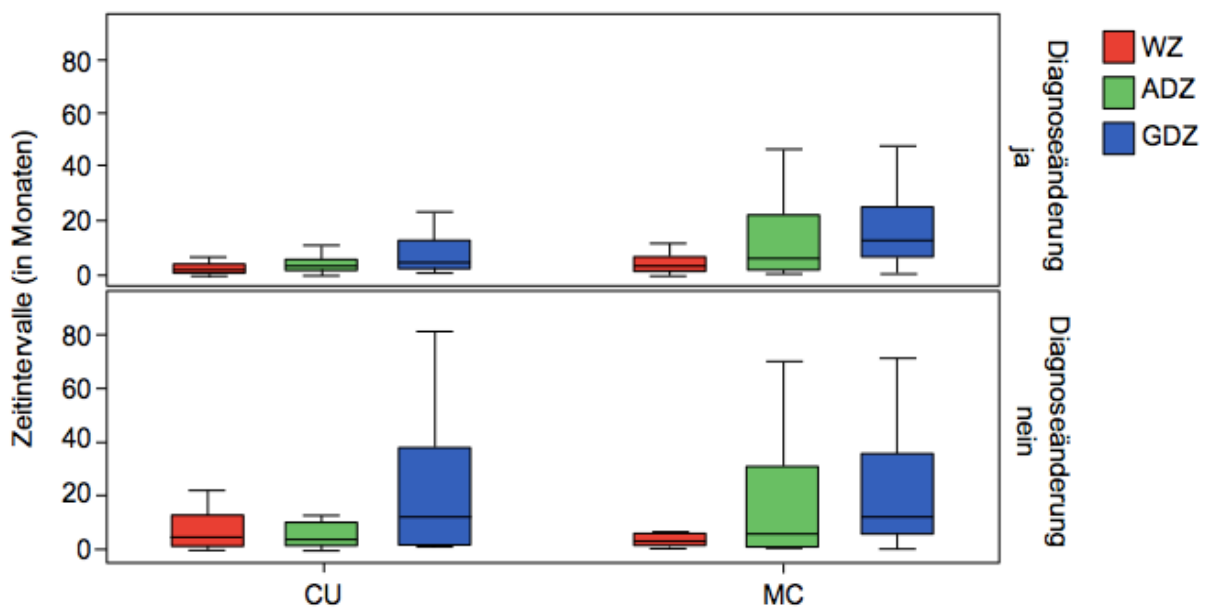


Abb. 14: Diagnoseänderung im Verlauf der Erkrankung. Zeitintervalle (in Monaten).

3.10 Wissensstand vor Erkrankung

Lediglich 19,9% der CED-Patienten gaben an, vor der eigenen Erkrankung jemals von einer CED gehört zu haben. 10,7% der Patienten gaben an, ihr Vorwissen durch Verwandte oder Bekannte erhalten zu haben. 3,9% durch die Presse und 3,1% der Patienten durch das Internet. 4,2% der Patienten erlangten ihr Vorwissen berufsbedingt durch eine Tätigkeit oder Ausbildung in einer medizinischen Einrichtung.

Unerwarteterweise führte Vorwissen über CED zu einer verlängerten WZ (3,0 Mo. vs. 1,375 Mo., $p = 0,02$) und verlängerten GDZ (12 Mo. vs. 6 Mo.; $p = 0,032$). Die ADZ war davon unabhängig. In der Multivariatanalyse konnte ein Zusammenhang zwischen Vorwissen über eine CED und die GDZ hergestellt werden. Hier zeigte sich, dass die Wartezeit signifikant von dem Wissensstand beeinflusst war (HR 0,751, $p = 0,039$). Unerwarteterweise hatte der Wissensstand, sofern dieser vorlag, einen diagnoseverzögernden Effekt auf die Gesamtdiagnosezeit (HR 0,749, $p = 0,032$).

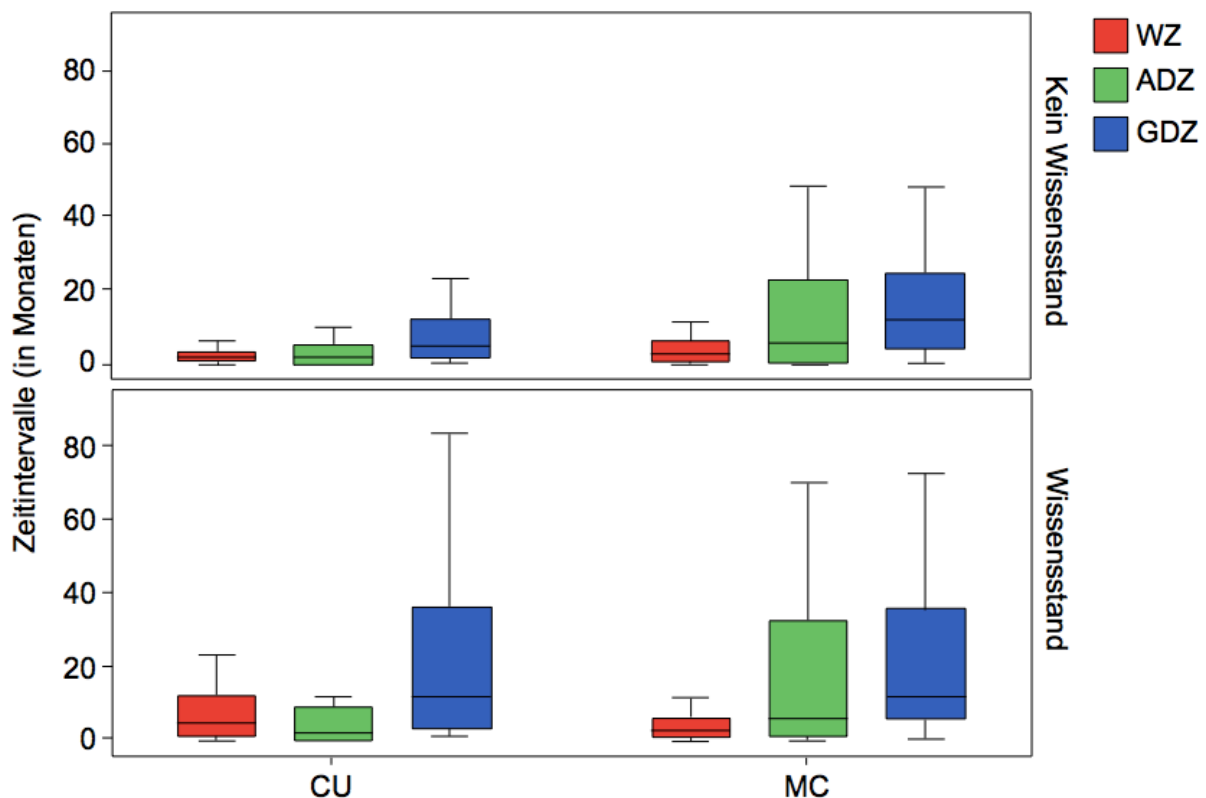


Abb. 15: Wissensstand bei Diagnosestellung.

Zeitintervalle (in Monaten) in Abh. Vom Wissensstand und der Diagnose.

4 Diskussion

4.1 Demographische Aspekte

4.1.1 Colitis ulcerosa vs. Morbus Crohn

Diese Studie ist die erste Evaluationsstudie in Deutschland bzw. in Berlin, die eine Befragung von Risikofaktoren im Zusammenhang mit einer verzögerten Diagnosestellung von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen vorgenommen hat. Bei MC-Patienten lag die Zeitverzögerung der Diagnosestellung in unserem Patientenkollektiv im Mittel bei 12 Monaten, was einer signifikant längeren Diagnosedauer im Vergleich zu den von uns befragten CU-Patienten mit einer Gesamtdiagnosezeit von 4 Monaten entspricht. Eine schweizer Studie, die ebenfalls eine verzögerte Diagnostik von CEDs untersuchte, die „Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort Study“ (SIBDCS)¹⁸, konnte vergleichbare Zeitintervalle (GDZ) von MC- und CU-Patienten feststellen (9 Mo. vs. 4 Mo.), so dass angenommen werden kann, dass eine besondere diagnostische Herausforderung für Ärzte in der Diagnostik von CED- und im Besonderen bei MC-Patienten besteht. Ein Erklärungsansatz stellt die ausgeprägte Symptomvarianz der MC-Patienten im Vergleich zu CU-Patienten dar. In unserer Studie gaben MC-Patienten 0,78 mal häufiger an, zu Beginn der Erkrankung eine extraintestinale Manifestation (EIM) einer CED gehabt zu haben als CU-Patienten, zum anderen warteten MC-Patienten mit 2 Monaten etwa doppelt so lange wie CU-Patienten mit einer WZ von 1 Monat. Die Schwierigkeit der Diagnosestellung von MC-Patienten wird nochmals mit Blick auf die verschiedenen Zeitintervalle unterstrichen. So dauerte die ADZ (arztabhängiges Zeitintervall) bei MC-Patienten im Mittel fast 3-mal so lange wie die WZ (5,8 Mo. vs. 2 Mo., patientenabhängiges Zeitintervall). Im Vergleich dazu betrug die WZ bei CU-Patienten, ebenso wie die ADZ, im Mittel 1 Monat, so dass bei CU-Patienten das patientenabhängige Zeitintervall dem arztabhängigen Zeitintervall entspricht. Auch diese Diskrepanz zwischen den erfragten Zeitintervallen im Vergleich der gestellten Diagnose bestärkt nochmals die These, dass die Diagnosestellung von MC-Patienten eine größere diagnostische Herausforderung für Ärzte darstellt aber auch, dass die patientenabhängige WZ der Patienten in Abhängigkeit der Diagnosestellung CU oder MC variiert. In der Univariateanalyse zeigte sich kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Wartezeit im Vergleich von CU- und MC-

Patienten (1 Mo. vs. 2 Mo., $p = 0,153$). Dennoch warteten MC-Patienten mit 2 Monaten im Mittel doppelt so lange wie CU-Patienten und in der Multivariatanalyse konnte nach Auswertung aller verschiedenen erfragten Variablen ein signifikanter Unterschied bestätigt werden ($p = 0,049$). Dieser Unterschied zwischen CU- und MC-Patienten von den Daten aus der SIBDCS (Vavricka et. al¹⁸) unterstützt. Es wird angenommen, dass aufgrund des häufigeren perianalen Blutabgangs bei CU-Patienten im Vergleich zu MC-Patienten (Führendes Symptom bei 33,8% der CU-Patienten vs. 5% der MC-Patienten sowie einfaches Symptom bei 80,1% der CU-Patienten und 37% der MC-Patienten) der Arzt signifikant schneller kontaktiert wird, als bei unspezifischeren Beschwerden, wie beispielweise Bauchschmerzen (Führendes Symptom bei 35% der MC-Patienten vs. 9,1% der CU-Patienten sowie einfaches Symptom bei 81% der MC- und 56,5% der CU-Patienten). Rektale Blutungen werden von Patienten viel ernster genommen und der Arzt aus Sorge vor Darmkrebs, der in den Medien viel präsenter ist als CED, zeitnaher kontaktiert. Für unspezifische abdominale Beschwerden wie Bauchschmerzen können einfacher Erklärungs- oder Begründungsansätze, wie eine „Nahrungsmittelunverträglichkeit“ und ein „verstimmter Magen“ gefunden werden, wie oft bei Frauen auch zyklusbedingte abdominale Beschwerden, die zu einer späteren Vorstellung bei Hausarzt/ Gastroenterologen führen.

4.1.2 Unterschiede zwischen den Geschlechtern

In unserer Studie konnten wir nach univariater Datenanalyse zeigen, dass die ADZ von männlichen CED-Patienten signifikant kürzer als die der weiblichen Patientinnen (1,5 Mo. vs. 3 Mo., $p = 0,027$) war, obwohl die Wartezeiten beider Geschlechter nahezu vergleichbar waren (Männliche Patienten: 1,5 Mo. vs. Weibliche Patienten: 2 Mo., $p = 0,68$). Des Weiteren konnten wir zeigen, dass die ADZ in der Auswertung der Subgruppe MC im Geschlechtervergleich signifikant kürzer bei den männlichen im Vergleich zu den weiblichen Patienten war (3,5 Mo. vs. 6,25 Mo., $p = 0,046$). Es ist anzunehmen, dass die Ursachen von unspezifischen abdominalen Beschwerden von Frauen zunächst gynäkologisch abgeklärt werden, bevor ein Gastroenterologe kontaktiert wird. So ist es beispielsweise in deutschen Krankenhäusern oder Notaufnahmen üblich, dass bei Frauen, die sich mit abdominalen Beschwerden in einer Rettungsstelle vorstellen, eine gynäkologische Vorstellung (sofern vorhanden) erfolgt. In unserem Patientenkollektiv gaben weibliche CED-Patienten zu 79% an, zu Beginn der Erkrankung Bauchschmerzen gehabt zu haben. Bei den männlichen CED-Patienten

waren es mit 57,4% deutlich weniger. Es ist davon auszugehen, dass unspezifische Symptome möglicherweise als zyklusbedingte Beschwerden verkannt werden. Interessanterweise konnte ebenso wie in unserer Studie auch in der SIBDCS in der Univariatanalyse eine Tendenz in Bezug auf eine Diagnoseverzögerung von weiblichen Patienten evaluiert werden. Nach Auswertung mittels Multivariatanalyse konnte weder in der SIBDCS noch in unserer Studie ein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern evaluiert werden.

4.1.3 Alter, Erkrankungsdauer und Diagnosejahr

Alter, Erkrankungsdauer und das Diagnosejahr als Risikofaktor für eine jeweilige Diagnoseverzögerung konnte in unserem Patientenkollektiv weder in der Univariate- noch in der Multivariatanalyse gezeigt werden. Es war kein signifikanter Unterschied in der Evaluation von Patienten im Alter von 40 Jahren und jünger im Vergleich zu Patienten im Alter von über 40 Jahren erkennbar. In der SIBDCS konnte ein jüngeres Alter bei Diagnosestellung bei MC-Patienten als Risikofaktor für eine verzögerte Diagnosestellung evaluiert werden, da die ADZ bei diesen Patienten deutlich verlängert war. Als Erklärungsansatz diente die Annahme, dass die angegebenen Beschwerden (v.a. die unspezifischen) zu einer hohen Anzahl auch im Reizdarmsyndrom gefunden und möglicherweise verkannt werden.¹⁸ In unserem Patientenkollektiv lag die GDZ von CED-Patienten ≤ 40 Jahren bei im Mittel 7 Monaten und war bei Patienten > 40 Jahren mit 9 Monaten sogar 2 Monate länger als im jüngeren Patientenkollektiv. Diese Daten stimmen somit nicht mit den Daten aus der SIBDCS überein. Allerdings konnte eine andere Studie aus dem Jahr 2006, die „Manitoba Inflammatory Bowel Disease Cohort Study“, in einer prospektiven Studie ebenfalls zeigen, dass ein höheres Alter bei Diagnosestellung mit einem signifikant längeren Zeitintervall bis zur Diagnosestellung einer CED einhergeht. Die mittlere Zeit zwischen Symptomen einer CED bis hin zur Diagnosestellung lag hier bei 11 Monaten mit einer Standardabweichung von $\pm 0,79$ Jahren.⁴² Eine Erklärung für eine längere Diagnosedauer von Patienten höheren Alters sind die Vielzahl an verschiedenen Differentialdiagnosen, die bedacht werden müssen, welche ebenfalls mit unspezifischen Beschwerden (Durchfall, Bauchschmerzen, Blut- und Schleimbeimengungen im Stuhl) einhergehen können. Dazu zählen vaskuläre Ursachen mit Störungen der enteralen Gefäßversorgung und Durchblutungsstörungen im Rahmen einer ischämischen Kolitis (Angina intestinalis bei abdomineller arterieller Verschlusskrankheit, schwergradig ausgeprägte Rechtsherzinsuffizienz, Vaskulitiden),

Divertikulose oder -itis, Kolonpolypen, aber auch hormonelle Ursachen oder Spätfolgen von Erkrankungen, wie die autonome diabetische Neuropathie. Des Weiteren müssen auch die medikamentös-toxische Kolitis oder unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei Dauermedikation und Multimorbidität oder div. mikroskopische Kolitiden (kollagene oder lymphozytäre Kolitis) ausgeschlossen werden. Nicht zuletzt liegt die Erstmanifestation von VED am häufigsten zwischen dem 15. und 35. Lebensjahr, so dass im höheren Patientenalter nicht sofort an diese Differentialdiagnose gedacht wird. Erstaunlicherweise zeigte sich trotz der Fortschritte in der Endoskopie in den vergangenen Jahrzehnten auch kein Unterschied im Vergleich der Diagnosejahre bzw. der Jahrzehnte, in denen eine Diagnose gestellt wurde. So lag beispielsweise die GDZ von MC-Patienten vor 1980, sowie in den 1990er Jahren und auch nach der Jahrtausendwende bei 12 Monaten. Bei CU-Patienten lag die ADZ seit den 1980er Jahren in jedem darauffolgenden Jahrzehnt im Mittel bei 1 Monat. In Hinblick auf die GZD ließ sich ebenfalls keine Tendenz einer schnelleren Diagnosestellung über die letzten Jahrzehnte ausmachen. Erstaunlicherweise konnte eine Studie aus Huddinge, Schweden sogar zeigen, dass in einem Patientenkollektiv von Primär-Sklerosierender-Cholangitis-(PSC)-Patienten eine bei Pimentel et. al bezeichnete Prodromphase von CED bestätigt werden konnte.^{43,44} Hier hatten nachweislich 7 von 9 Patienten bereits histologische Zeichen einer CED ohne klinische Manifestation oder Symptomatik. Es wird schätzungsweise von einem Zeitintervall von 7 Jahren ausgegangen, in denen bereits histologische Zeichen einer chronischen Entzündung vorhanden sind, ohne das klinische Bild einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung. Somit wird auch durch diese Studie und die in unserem Patientenkollektiv unabhängig vom Alter bestehende Diagnoseverzögerung die Relevanz für eine zeitnahe Diagnostik unterstrichen. Wie nachgewiesen wurde, ist eine chronisch vorhandene Entzündung ohne Therapie die Grundlage für komplikationsbehaftete Krankheitsverläufe und das Auftreten von Darmkrebserkrankungen und für erhöhte Operationsraten.²⁶

4.1.4 Wohnort

In unserem Patientenkollektiv lebten etwa 67% aller Patienten in Berlin oder den Berliner Randbezirken. Die durchschnittliche GDZ der Patienten, die zum Zeitpunkt der Diagnosestellung im Berliner Zentrum oder den Berliner Randbezirken lebten, lag bei 7,5 Monaten. Patienten, die bei Erkrankungsbeginn in einer anderen deutschen Großstadt lebten, wurden erst nach 12 Monaten diagnostiziert und die Diagnosestellung

dauerte im Vergleich mit allen anderen Wohnorten am längsten. Aufgrund des zu kleinen Patientenkollektivs nicht-Berliner-Patienten von nur 7,5% konnte kein signifikanter Unterschied gezeigt werden. Die Diagnosestellung einer CED, die in einer Kleinstadt gestellt wurde, dauerte am zweitlängsten mit 10 Monaten GDZ. In dem Studienkollektiv der SIBDCS¹⁸ wurde mittels Univariateanalyse eine Tendenz der Diagnoseverzögerung bei Diagnosestellung und Wohnort in Städten evaluiert. Ein signifikanter Unterschied zeigte sich nicht. Da es sich um eine Berliner und keine deutschlandweit durchgeführte Studie handelt und aus diesem Grund die Vielzahl unseres Studienkollektivs an den Standorten der Berliner Charité rekrutiert wurde, ist davon auszugehen, dass die Anzahl der Studienteilnehmer aus ländlichen Gegenden und auch aus dem ambulanten gastroenterologischen Versorgungsbereich unterrepräsentiert war und daher bei den zu geringen Fallzahlen nicht aussagekräftig ist. Insgesamt ist aber anzunehmen, dass es durch eine hohe Facharztichte in Großstädten und insbesondere in Berlin zu einer schnelleren Diagnosestellung kommt.

4.2 Symptome

Die Dauer der Diagnosestellung einer CED ist weiterhin ein unterschätztes Problem. Eine mögliche Ursache dafür ist, dass der klinische Phänotyp einer CED, unabhängig von der genauen Diagnosestellung CU oder MC, sehr heterogen hinsichtlich Symptomatik und Ausprägung sein kann. Wie bereits erwähnt, kann auch einzig das Auftreten einer extraintestinalen Manifestation einer CED als einziges klinisches Symptom auffallen. Eine Studie bei Kindern zeigte zwar, dass nur selten (in Abhängigkeit des Alters zwischen 7% bei unter 10-jährigen und Erstdiagnostik und bei 20% der über 10-jährigen im Patientenkollektiv) eine EIM, wie Gelenkbeschwerden in Form einer Mono/Polyarthritis, das erste Symptom einer CED für Monate/ Jahre sein kann. Dennoch kann dies zu einer verzögerten Diagnostik durch Fehlen der klassischen CED-Symptome führen^{5,45}. In unserem Patientenkollektiv klagten etwa die Hälfte aller Patienten über eine bei Erkrankungsbeginn vorliegende EIM einer CED. Darüber hinaus konnten wir zeigen, dass es einige Symptome (entweder als führende Symptome oder als einfache, koexistente aber nicht führende Symptome) gab, die als diagnoseverzögernde Faktoren (wie z.B. Blähungen, Bauchschmerzen, Gelenkschmerzen) aber auch als diagnosebeschleunigende Faktoren (wie z.B. Fistelöffnung, Abgeschlagenheit, Fieber, Übelkeit und Erbrechen, Hauterscheinungen,

Gewichtsverlust) auf die verschiedenen Zeitintervalle WZ, ADZ und GDZ wirkten. Bei Vorliegen von Blähungen (sowohl nebenbefundlich als auch als führendes Symptom) warteten Patienten signifikant länger (p (einfaches Symptom) = 0,038, p (führendes Symptom) = 0,035) vor dem erstmaligen Arztkontakt. Übelkeit und Erbrechen hingegen führten zu einer signifikant kürzeren WZ (p = 0,019). Bei Fistelöffnungen als führendes Symptom kam es zu einer signifikant kürzeren WZ (p = 0,013). In der SIBDCS konnte das Vorhandensein einer EIM als Faktor für eine prolongierte Diagnosestellung einer CED eruiert werden¹⁸. Interessanterweise konnten wir in unserem Kollektiv zeigen, dass zwischen extraintestinalen Manifestationen einer CED und ob die Symptomatik von den Patienten als führendes Symptom oder einfaches Symptom eingestuft wurde, in Bezug auf die Diagnosedauer unterschieden werden muss. Gelenkschmerzen als EIM führten mittels Multivariatanalyse zu einer signifikanten diagnostischen Verzögerung (p = 0,027) der ADZ, hingegen Abgeschlagenheit als führendes Symptom zu einem signifikant kürzeren patientenabhängigen Intervall (p = 0,017), aber gleichzeitig zu einem signifikant verlängerten arztabhängigen Zeitintervall (p = 0,038), wenn es als einfaches koexistentes Symptom angegeben wurde. Bei der Angabe von Abgeschlagenheit als führendes Symptom hingegen, konnte eine signifikant kürzeren GDZ mittels MVA gezeigt werden (p = 0,002). Auch die Angabe von Fieber als nebenbefundliches aber nicht führendes Symptom führte zu einer signifikant kürzeren GDZ (p < 0,001). Hauterscheinungen und Gewichtsverlust als führende Symptome führten ebenfalls zu einer signifikant kürzeren ADZ (p (Hauterscheinungen) = 0,011; p (Gewichtsverlust) = 0,01). Interessanterweise zeigte sich auch ein signifikanter Unterschied im Vergleich aller Patienten, die entweder 2 Symptome im Vergleich zu Patienten, die einen Symptomenkomplex, bestehend aus mindestens 4 Symptomen zu Beginn der Erkrankung, angaben. Die WZ lag bei Patienten mit der Angabe von 2 Symptomen bei 1 Monat und bei 4 und mehr Symptomen bei 1,5 Monaten. Die ADZ lag bei 1 Monat bei 2 angegebenen Symptomen und bei 3 Monaten bei 4 und mehr angegebenen Symptomen (p = 0,012). Die GDZ lag bei 2 Symptomen bei 6 Monaten und bei 4 und mehr Symptomen zu Beginn der Erkrankung bei 9 Monaten (p = 0,038), so dass die Anzahl der Symptome zu Beginn einer CED die Diagnosedauer signifikant verlängerten. Wir vermuten, dass Patienten bei weniger Symptomen möglicherweise ernster genommen werden und dadurch diagnostische Schritte schneller eingeleitet werden. In anderen Studien (SIBDCS¹⁸ und Mantioba Inflammatory Bowel Disease Cohort Study⁴²) wird davon ausgegangen, dass sich viele Symptome einer CED,

besonders bei Vorhandensein von eher unspezifischen Beschwerden, mit den Symptomen eines Reizdarmsyndroms decken können und als solches verkannt werden. Interessanterweise war die ADZ nicht nur von der Anzahl der Symptome, sondern von dem subjektiven Schweregrad der Patienten beeinflusst. So gelang mittels MVA der Nachweis einer signifikant kürzeren ADZ bei der Angabe von „sehr starken“ Beschwerden bei Beginn der Erkrankung. In der Univariateanalyse zeigte sich, dass Patienten im akuten Schub (nach CDAI und CAI) im Vergleich zu Patienten mit mittelschwerer entzündlicher Aktivität signifikant schneller einen Arzt kontaktierten (2 Mo. vs. 4 Mo.; $p = 0,017$).

4.3 Befallsmuster

In unserer Studie war die GDZ signifikant vom Befallsmuster bei Erstdiagnose beeinflusst ($p = 0,005$ (Terminales Ileum-Colon : Colon) / $p = 0,012$ (Ileum : Colon) / $p = 0,027$ (Ileum : Rektum)). So konnten wir in unserem Patientenkollektiv sehen, dass sowohl CU- als auch bei MC-Patienten mit einem ilealen Befall (Bei CU-Patienten: „Back-wash-ileitis“), eine signifikant längere Gesamtdiagnosezeit in der Univariateanalyse hatten. Die Daten unserer Studie sind damit konform mit den Daten aus der SIBDCS¹⁸. Auch hier konnte mittels Univariateanalyse und Multivariateanalyse bei MC-Patienten gezeigt werden, dass ein ilealer Darmbefall zu einer signifikanten Diagnoseverzögerung führte. In der Studie von Pimentel et. al⁴³ aus Los Angeles, Kalifornien konnte unter anderem eruiert werden, dass bei MC-Patienten ein signifikant längeres sogenanntes „Prodromi“-Stadium im Vergleich zu CU-Patienten vor der jeweiligen Diagnosestellung gab. Die Kausalannahme, wie auch in unserer Studie bei diagnostischer Verzögerung bei ilealem Befall war hier unter anderem, dass die Diagnostik eines MC mit häufigerem ilealem Befall diagnostisch und endoskopisch schwieriger einzusehen ist als das Kolon bei Befall bei den allermeisten CU-Patienten.

4.4 Diagnostik

Passend zu der diagnostischen Verzögerung bei ilealem Darmbefall einer MC zeigte sich in unserer Studie mittels UVA in Hinblick auf das diagnosestellende Instrument, dass eine Diagnosestellung mittels Dünndarm-Röntgen-Sellink zu einer signifikant längeren GDZ im Vergleich zur Diagnosestellung mittels Koloskopie führte (24 Mo. vs. 7 Mo., $p = 0,023$). Allerdings wurde in den meisten Fällen (96,2% der CU- und 78,5% aller MC-Patienten) die Diagnose einer CED koloskopisch (und histo-pathologisch) gesichert. Lediglich bei 8%, und auch nur bei MC-Patienten, erfolgte die Diagnosestellung mittels Dünndarm-Röntgen-Sellink. Ohnehin wird der konventionelle Röntgen-Sellink nur noch selten eingesetzt und wurde auch bei unserem Patientenkollektiv zumeist zur Diagnostik in weiter Vergangenheit genutzt. In der Multivariatanalyse zeigte sich die Abdomensonographie als einziges diagnosestellendes Instrument, welches die ADZ deutlich zeitverkürzte (HR 3,078, $p = 0,032$). Es bleibt weiterhin unklar, warum trotz der Entwicklung der Endoskopie in den vergangenen Jahren und Jahrzehnten in unserem Patientenkollektiv keine signifikant schnellere Diagnosestellung einer CED in den vergangenen Jahrzehnten etabliert werden konnte. Und dass, obwohl in dem CEDATA-GPGE-Studienregister eine deutliche Mehrnutzung der Endoskopie, im Besonderen der endoskopischen Dünndarmdiagnostik beschrieben wurde. So konnte gezeigt werden, dass in den vergangenen 10 Jahren die Fallzahl der endoskopischen Diagnostik um 100% in den 2013/14 im Vergleich zu den Jahren 2003/2004 zugenommen hat. Dazu zählt im Besonderen die häufiger in Anspruch genommene Dünndarmdiagnostik in den vergangenen 10 Jahren⁴⁵. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen sind nicht nur makroskopisch endoskopisch zu sichernde Diagnosen, sondern klinische Diagnosen, die sich im Diagnostikprozess unter Einbeziehung der Klinik zusätzlich besser objektivierbaren Befunden aus gastroenterologischer Endoskopie, Radiologie und der Histologie bedienen. In vielen Fällen einer CED ist es üblich, dass nach einer endoskopischen Untersuchung mit unzureichendem Ergebnis eine Second-Look-Diagnostik im Intervall empfohlen und vollzogen wird. Dieses Procedere ist kosten- und zeitintensiv. Hinzu kommt, dass zum Zeitpunkt der Diagnosestellung initial auch immer viele andere mögliche Differentialdiagnosen ausgeschlossen werden müssen. Dazu zählen infektiöse (bakterielle/ virale/ parasitäre), vaskuläre und auch maligne Ätiologien die z.B. mittels verschiedener serologischer Verfahren, z.B. mittels Antikörpertiter oder

direkten Erregernachweis im Stuhl, erfolgen oder auch mittels endoskopischer Schleimhautabstriche/ -biopsate auszuschließen sind. Da diese Diagnostikkaskade sequentiell durchgeführt wird, verlängert sich bereits dadurch die Diagnose einer CED wobei hiermit nicht im eigentlichen Sinne von einer Verzögerung zu sprechen ist, wenn alle diagnostischen Schritte in rationaler Geschwindigkeit erfolgen.

4.5 Medikation

In unserer Studie konnten wir zeigen, dass CU- und MC-Patienten mit einer längeren WZ (3 Mo vs. 6,1 Mo) bei Erstdiagnosestellung initial mit Infliximab (1,6% der CU- und 1,5% der MC-Patienten) behandelt wurden. Der Einsatz von Anti-TNFs setzt einen höheren Schweregrad der Symptome zu Beginn der Erkrankung voraus. Obwohl in unserem Patientenkollektiv kein signifikanter Zusammenhang zwischen angegebener Krankheitsaktivität und Medikation festgestellt werden konnte ($p = 0,75$), gehen wir doch davon aus, dass die Entscheidung zur Stufe-X-Medikation als Erstmedikation das Vorhandensein einer höhergradigen Krankheitsaktivität voraussetzt. In einer aktuellen CED-Studie mit pädiatrischen Patienten, das CEDATA GPGE-Studienregister, konnte in einer aktuellen Auswertung nachgewiesen werden, dass das Patientenkollektiv bei Erstdiagnose einen ausgeprägten Darmbefall (bei MC-Patienten Befall des terminalen Ileums und Kolons in 63% der Fälle und bei CU-Patienten eine Pankolitis bis zur rechten Kolonflexur in 64% der Fälle) aufwies. In unserem Patientenkollektiv zeigten knapp 40% der Colitis-Patienten einen CAI von ≥ 10 auf und 34% Crohn-Patienten einen > 150 . Lediglich 4,5% aller Crohn-Patienten befanden sich zum Diagnosezeitpunkt im schweren Krankheitsschub bei einem CDAI von > 450 . Das bedeutet, dass Patienten in unserem Patientenkollektiv bei Erstdiagnose (ED) in den meisten Fällen eine mittlere bis hohe entzündliche Aktivität aufwiesen und ebenso wie die pädiatrischen CED-Patienten aus der CEDATA GPGE-Studienregister einer diagnostischen Verzögerung beim alleinigen Blick auf die Schwere der Erkrankung bei Erstdiagnose unterlagen⁴⁵. Wir gehen davon aus, dass in dem Diagnostikablauf noch Optimierungsbedarf besteht und das Einhalten diagnostischer und therapeutischer Leitlinien von besonderer Bedeutung sind. Insbesondere im Hinblick auf neueste Studien, die gezeigt haben, dass eine frühzeitige aggressive Therapie die Prognose hinsichtlich Komplikationen und Schwere des Krankheitsverlauf günstig beeinflussen, sollte eine schnellere Diagnose forciert werden, um rasch eine Therapie einleiten zu können²⁵.

4.6 Familienanamnese und Wissensstand

Ein Fehlen an Wissen kann zu einer verzögerten Konsultation eines Arztes und damit in Zusammenhang mit einer patientenabhängigen Verzögerung der Diagnosestellung einhergehen. Eine Studie zu öffentlichem Wissen über CU und MC hat gezeigt, dass in knapp 70% aller Probanden noch nie von MC und etwa 80% noch nie von CU gehört haben. Nur 9% bzw. 7% der Teilnehmer haben schon einmal von MC oder CU im Vorfeld gehört und lediglich 7% bzw. 4% der Teilnehmer konnten die Erkrankung überhaupt in Zusammenhang mit einer gastroenterologischen Erkrankung in Verbindung. In der Studie wurde bewertet, dass das allgemeine Unwissen in der Gesamtbevölkerung eine negative Auswirkung auf Diagnostikprozess, Krankheitsverläufe, da Symptome bei Patienten oder Bekannten nicht ernst genommen werden⁴⁶. Paradoxerweise warteten Patienten, die ein Vorwissen über CED hatten, länger bis zum erstmaligen Arztkontakt. Über Gründe hierfür kann nur spekuliert werden, aber ein mögliches Vermeidungsverhalten könnte durchaus eine Rolle spielen. In unserer Studie konnten wir mittels Univariateanalyse zeigen, dass sich in Bezug auf die GDZ ein signifikanter Unterschied zwischen CU-Patienten mit betroffenen Familienmitgliedern im Vergleich zu CU-Patienten ohne betroffene Familienmitglieder (10 Mo. vs. 4 Mo., $P = 0,012$) ergab. MC-Patienten mit einer positiven Familienanamnese suchten signifikant schneller einen Arzt auf nach Beginn der ersten Symptome auf im Vergleich zu MC-Patienten ohne positive Familienanamnese (0,5 Mo. vs. 2,5 Mo., $P = 0,003$). Dies konnte nach Auswertung mittels Multivariateanalyse nicht bestätigt werden, aber erstaunlicherweise wurde die WZ von Patienten mit einem Vorwissen über CED signifikant negativ beeinflusst und Patienten warteten signifikant länger bis zum erstmaligen Arztkontakt. Dies hatte sogar zur Folge, dass die GDZ signifikant länger ($p = 0,032$) dauerte. Dass Patienten mit positiver Familienanamnese schneller einen Arzt aufsuchen, scheint plausibel, warum es dann jedoch trotzdem zu einer längeren Diagnosezeit bei diesem Patientenkollektiv kommt, bleibt letztlich unklar.

4.7 Arztdiagnosezeit vs. Wartezeit

Wir konnten nicht nur arztabhängige Risikofaktoren aufdecken, sondern auch patienten- und krankheitsabhängige Faktoren ermitteln, die ursächlich für eine verzögerte Diagnostik einer CED sind. Mittels Multivariatanalyse wurden viele Symptome aufgezeigt, bei deren Vorliegen es zu einer deutlichen Wartezeitverkürzung kam. Hierzu zählen die Symptome wie Übelkeit mit Erbrechen und Fieber sowie bei Symptomen, die als führende angegeben wurden, wie Abgeschlagenheit oder Fistelöffnungen. Blähungen führten zu einer signifikant verlängerten patientenabhängigen WZ und wurde somit als Risikofaktor für eine verzögerte Diagnostik. Arztabhängige Risikofaktoren für eine verzögerte Diagnosestellung waren ebenfalls Fieber, sowie die führenden Symptome Hauterscheinungen und Gewichtsverlust von mind. 10% in den vorausgegangenen 6 Monaten. Fieber und Abgeschlagenheit als führendes Symptom führten im Hinblick auf die Gesamtdiagnosedauer zu einer verzögerten Diagnosedauer in der Multivariatanalyse und werden daher als Risikofaktoren für eine verzögerte Diagnostik von CEDs bewertet. Patientenabhängige, d.h. die Wartezeit beeinflussende, Risikofaktoren konnten ebenfalls eruiert werden. Dazu zählen die Symptome Blähungen als Einzelsymptom und auch als führendes Symptom. Arztabhängige Risikofaktoren für eine verzögerte Diagnostik einer CED waren in unserer Studie beispielsweise das Vorhandensein von Abgeschlagenheit, sowie die führenden Symptome Bauchschmerzen und Gelenkbeschwerden. Grund dafür sehen wir am ehesten darin, dass es sich bei den genannten Beschwerden um unspezifische Symptome handelt, die eine Vielzahl an wahrscheinlicheren Differentialdiagnosen haben können und nicht primär einer CED zugeordnet werden. Insgesamt gab es sowohl Symptome, die zu einer Verlängerung der Wartezeit oder auch zu einer Verlängerung der Arztdiagnosezeit führten. Diesen Symptomen ist gemeinsam, dass sie entweder als wenig ernsthaft wahrgenommen wurden oder zu unspezifisch waren, um zu einer schnellen korrekten Diagnose zu führen. Ebenso wie bei anderen Systemerkrankungen führt dann häufig nur das Ausschlussprinzip zur richtigen Diagnose.

4.8 Diagnoseänderung

In unserer Studie wurde bei 13,5 % aller Patienten die Diagnose der CED im Verlauf nochmals geändert. Eine prospektive Studie aus Fredrikstad in Norwegen zeigte, dass auch noch 1 Jahr nach Diagnose einer CED (Bei MC und CU-Patienten nahezu in gleichen Maßen) immerhin noch 9% aller Patienten noch keine definitive Diagnose haben bzw. die Diagnose nochmal geändert werden musste. Nach weiteren 5 Jahren war es dann möglich eine definitive Diagnose zu stellen⁴⁷. Dies ist ein langer Zeitraum, in Anbetracht dessen, dass sich die Therapieempfehlungen des MC und der CU unterscheiden, so dass davon ausgegangen wird, dass bei den genannten 9% der Patienten in dem norwegisches Patientenkollektiv eine Diagnoseverzögerung im Rahmen der Diagnoseänderung vorlag und Patienten erst nach einer Zeitverzögerung einer leitlinien- und diagnosegerechten Therapie zugeführt wurde.

Seit dem Jahr 1978 wird in Fällen einer CED, in der eine Zuordnung aufgrund vorhandener Merkmale beider Subtypen, die Diagnose einer Colitis Indeterminata gestellt. Dies ist aber dem allgemeinen Verständnis nach eine temporäre Diagnose, die im weiteren Verlauf entweder in eine CU oder einen MC geändert wird. In unserem Kollektiv wurden Patienten mit einer Colitis Indeterminata ausgeschlossen. Anhand dieser Daten kann gezeigt werden, dass es wichtig ist, die Diagnose einer CED zu reevaluierten, vor allem dann wenn nach Zusammenschau aller relevanten endoskopischen und histologischen Befunde, sowie klinischen Befunde und Symptome eine genaue Festlegung nicht gelingt⁴⁷.

4.9 Stärken und Schwächen

Unsere Evaluationsstudie hat klare Stärken und auch Schwächen. Sie ist nach unserem Wissen die einzige Studie in Deutschland, die sich mit diesem Thema auseinandersetzt. Ein Patientenkollektiv von 386 Patienten wurde relativ schnell und kosteneffizient untersucht. Die erhobenen Daten geben erstmals Auskunft über Faktoren die zu einer verzögerten Diagnosestellung einer CED führen, welche sowohl auf Patientenseite als auch auf Arztseite liegen. In unserer Studie erfragten wir im Vergleich zu anderen Studien sehr genau nach einer Vielzahl von verschiedenen Symptomen. Im Vergleich zu den genannten ähnlichen Studien aus der Schweiz (Vavricka et al.) und Frankreich (Nahon et al.) fragten wir in unserer Studie gezielt nach

13 verschiedenen Symptomen (inklusive verschiedene EIM) und gaben die Möglichkeit zur Beantwortung weiterer Symptome in Prosaform. Die schweizer Studie fragte ebenso wie die französische Studie nach dem Vorhandensein einer EIM und letztere nach 3 klassischen CED-Symptomen (Durchfall/ Bauchschmerzen und perianalem Blutabgang). Aufgrund des zu geringen Patientenkollektivs schlossen wir Patienten mit einer Colitis Indeterminata aus unserer Auswertung aus und schlossen Patienten mit MC und CU in unsere Studie ein. In unserer Studie fragten wir im Gegensatz zu den Genannten nicht nur nach Familienanamnese, sondern auch nach dem Wissensstand vor der Erkrankung. Die SIBDCS fragte nach einem Alter $>$ und $<$ 40 Jahren, die Studie aus Frankreich nach 3 Altersbereichen ($<$ 17 J., 18-39 J. und $>$ 40 J.). Wir fragten nach dem genauen Alter bei Befragung und bei Diagnosestellung. Wir fragten ebenso wie die SIBDCS nach dem genauen Darmbefall. Des Weiteren fragten wir zusätzlich nach dem Schweregrad der Erkrankung bei Diagnosestellung, der sich als signifikanter Risikofaktor herausstellte.

Nachteil unserer Studie ist, dass die Daten teilweise Jahrzehnte zurückliegen und die Qualität der erfragten Daten von verschiedenen Faktoren und Einflüssen abhängig ist. Beispielsweise kann es zu fehlenden Werten/ fehlerhaften Daten durch fehlerhafte Erinnerung (=Recall Bias) kommen. Zum anderen lag bei unserer Kohorte bzw. den erhobenen Daten keine Normalverteilung vor, weshalb für die Signifikanztestung der Man-Whitney-U-Test für die univariate Auswertung gewählt wurde. In den genannten vergleichbaren europäischen Studien waren die Daten ebenfalls nicht normalverteilt. Eine weitere Schwäche der Studie ist die nahezu alleinige Rekrutierung des Patientenkollektivs in den CED-Spezial-Sprechstunden der Berliner Universitätsklinik also Tertiärzentren und es wurden keine Patientendaten von ambulant geführten CED-Patienten aus gastroenterologischen Praxen erhoben. Es bleibt also auch unklar ob es Unterschiede zwischen dem bewerteten Patientenkollektiv und dem Kollektiv, das von ambulanten Praxen betreut wird, gibt. Gegebenenfalls liegt hier eine Ursache für einen statistischen Bias. Eine Aussage über Unterschiede der Patienten deutschlandweit kann daher auch nur begrenzt getroffen werden. Zwar wohnten 29% der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung nicht in Berlin, dennoch ist das Patientenkollektiv dadurch nicht aussagekräftig für Gesamtdeutschland. Dies könnte eventuell im Rahmen einer Studierweiterung in Gesamtdeutschland weiter untersucht werden. Ein weiterer restriktiver Faktor unserer Studie waren die allgemein bekannte Problematik mit Fragebögen, wie zum Beispiel, dass Patienten mit Seh- sowie anderen Behinderungen,

sowie ausländische Patienten mit eingeschränkten Deutschsprachkenntnissen nicht an der Studie teilnehmen konnten⁴⁸.

4.10 Ökonomie und Auswirkungen auf das Gesundheitssystem

Chronische Erkrankungen wie die CU und der MC sind Erkrankungen mit schwer einschätzbaren Verläufen, möglichen Operationen im Krankheitsverlauf und Komplikationen im Rahmen des Krankheitsprogresses, die nicht nur die Lebensqualität der Patienten negativ beeinflussen sondern auch zu krankheitsbedingter Arbeitsunfähigkeit führen oder sogar eine frühzeitige Berentung erforderlich machen. Dadurch sind CED, mit den im Krankheitsverlauf verbundenen entstehenden Kosten, von großer ökonomischer Bedeutung für das Gesundheitssystem. Laut Gesundheitsberichterstattung des Bundes mit Blick auf den Gesamtmarkt der GKV-Rezepte mit Fertigarzneimitteln in Deutschland befinden sich hinter den Antidiarrhoika auf Platz 2, dicht gefolgt mit 13% aller Arzneimittelausgaben die Gesamtkosten für Immunsuppressiva mit 27,1 Milliarden Euro (Stand 2011)³³. Auch wenn diese Medikamente nicht nur von Patienten mit CED eingenommen werden, konnten wir in unserer Studie zeigen, dass 12 % der CU- und 25% der MC-Patienten mit einer längeren Wartezeit (3 Mo. und 6,1 Mo.) bei Erstdiagnose bereits mit Infliximab behandelt wurden. Die errechneten Jahrestherapiekosten belaufen sich bei einer Verabreichung alle 2 Monate bei Patienten mit einem Körpergewicht von 60 Kg auf ca. 12600 Euro und bei Patienten mit einem Körpergewicht von 80 Kg auf entsprechende ca. 16800 Euro^{49 50}. Es wird angenommen, dass die behandelnden Ärzte in unserem Patientenkollektiv (12% der CU- und 25% der MC-Patienten) aufgrund einer verzögerten Diagnosestellung und der damit verbundenen erhöhten Krankheitsaktivität, eine initiale Therapie mit Biologicals begannen. Die Kosten für Immunsuppressiva haben sich im Rahmen einer höheren Nachfrage bei höherem Verbrauch im Vergleich der Jahre 2009 und 2011 sogar verdoppelt. Grund dafür sind zum einen die steigende Erfahrungen der jeweiligen Patienten und Ärzte mit Immunsuppressiva aber auch die mangelnden wirksamen Alternativen. In der heutigen Zeit besteht nicht nur in der Wirtschaft, sondern auch in der Medizin in Krankenhäusern und in der ambulanten medizinischen Versorgung immer mehr der Anspruch ökonomisch mit den vorhandenen Ressourcen umzugehen und gleichzeitig die bestmögliche medizinische Versorgung zu gewährleisten. In diesem Kontext zeigen diverse Studien und Statistiken aus

Deutschland sowie internationale Studien, dass eine frühzeitige Therapie mit Biologicals bei Patienten mit Morbus Crohn schwere Krankheitsverläufe mit Komplikations- und Folgeerkrankungen operativen Eingriffen verhindern können.^{25,51,52} Diese Folgen und schweren Krankheitsverläufe können enorm durch die zeitnahe leitliniengerechte Therapie beeinflusst werden durch die zeitnahe leitliniengerechte Therapie. Das kann nicht nur die Compliance der Patienten verbessern, sondern auch Kosten im Gesundheitssystem einsparen²⁹. Im Vergleich zu anderen Erkrankungen in der Kontrollgruppe konnte bei MC-Patienten gezeigt werden, dass diese signifikant früher eine Erwerbsunfähigkeitrente im Rahmen einer krankheitsbedingten Arbeitsunfähigkeit in Anspruch nehmen mussten, sodass auch hier kritisch bewertet werden muss, welche sozioökonomischen Auswirkungen eine verzögerte und späte Diagnosestellung des Morbus Crohn haben kann³⁴⁻³⁶.

4.11 Aussicht

Das Management von CEDs erfordert eine gute interdisziplinäre Zusammenarbeit von Hausärzten, Gastroenterologen, Pädiatern, Radiologen, Rheumatologen, Gynäkologen, Viszeralchirurgen und Proktologen, um die Diagnose einer CED zeitgerecht stellen zu können. Ein breites Publizieren oder eine größere Medienpräsenz wie etwa beim Kolonkarzinom im Sinne der Bevölkerung wäre hilfreich. Zu diskutieren ist allerdings, wie sinnvoll oder effektiv dies in Bezug auf eine seltene Erkrankung wie die CED ist. Wäre das Verständnis in der Bevölkerung größer, so liegt vom Zeitpunkt des Arztkontaktes, der mutmaßlich früher stattfindet, eine leitliniengerechte Diagnostik und die sofortige Einleitung einer Diagnose- Befalls- und Aktivitätsgerechten Therapie auf Seiten des Arztes. Nur so können Komplikationen wie eine erhöhte Operationsrate, ein erhöhtes Krebsrisiko und ein insgesamt komplikationsbehafteter Krankheitsverlauf und auch erhöhte Kosten im Gesundheitssystem verhindert oder zumindest vermindert werden. Für den Arzt würden wir einen Diagnoseleitfaden bzw. einen Kriterienkatalog für die Erkennung einer CED und im Speziellen aufgrund der diagnostischen Herausforderung ganz besonders für den Morbus Crohn empfehlen. Die Schwierigkeit besteht hierbei sicherlich darin, die häufig angegebenen unspezifischen Symptome, wie Bauchschmerzen, so stark zu gewichten, dass sie in Verbindung der anderen vom Patienten angegebenen Beschwerden auf eine CED hinweisen. Eine schnellere Diagnosestellung hat positive Auswirkungen auf die Patientenzufriedenheit und

dadurch eine bessere Patientenbindung und Compliance. Bei verzögerter Diagnosestellung sind möglicherweise aufgrund des fortgeschritteneren Krankheitsprozesses die Behandlungsmöglichkeiten schlechter und die Ausgangsposition zur Behandlung und Remission und deren Erhaltung eine Schlechtere.

5 Zusammenfassung

Diese Studie eruiert als erste deutsche Untersuchung Risikofaktoren, die zu einer verzögerten Diagnosestellung einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung führen. Trotz der vielen Fortschritte in der Medizin sowie der Verbesserung der endoskopischen Diagnostik (z.B. Möglichkeit zur endoskopischen Gewinnung von Biopaten) stellt die Diagnostik von Colitis ulcerosa und Morbus Crohn weiterhin eine große interdisziplinäre Herausforderung dar, die von einer Vielzahl von Einfluss- und Risikofaktoren abhängig ist.

463 Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen wurden an den drei Campi der Universitätskliniken der Charité Berlin und des Waldfriedekrankenhaus in Zehlendorf in Berlin rekrutiert. Die Studienteilnehmer wurden hinsichtlich ihrer Wartezeit und Gesamtdiagnosezeit und auch nach diversen demographischen, wie auch vielen weiteren krankheitsspezifischen Faktoren befragt. 386 Probanden wurden in die Evaluationsstudie eingeschlossen. Die Diagnose des MC wurde mit einer Verzögerung von 12 Monaten gestellt, für CU betrug die Diagnosezeit 4 Monate. Es konnte gezeigt werden, dass die Diagnostik einer CED von vielen Einflussfaktoren abhängig ist. In dieser Studie konnten nicht nur patienten- sondern auch arztabhängige und weitere diagnoseabhängige Risikofaktoren für eine verzögerte Diagnosestellung, aber auch einige Präventivfaktoren für eine schnellere Diagnosestellung eruiert werden. So zeigte sich, dass die Diagnose MC sowie die angegebenen Symptome Blähungen, Bauchschmerzen, Gelenkbeschwerden sowie die Abdomensonographie als diagnostisches Werkzeug und auch paradoxerweise ein Vorwissen über CED zu einer deutlichen Diagnoseverzögerung führten wohingegen die Diagnose CU und die angegebenen Symptome Abgeschlagenheit und Fieber, Fistelöffnung, Übelkeit mit Erbrechen, sowie der angegebene starke Symptomschweregrad der Beschwerden zu einer schnellen Diagnosestellung beitragen.

Das Ergebnis zeigt, dass Patienten nicht nur von einer besseren Aufklärung profitieren, sondern, dass die Erkenntnisse dieser Studie für alle Bereiche von großer Relevanz sind. Zum einen für Patienten, als auch für Ärzte und nicht zuletzt auch in Hinblick auf die entstehenden Kosten im Gesundheitssystem.

6 Literaturverzeichnis

1. Wallace KL, Zheng LB, Kanazawa Y, Shih DQ. Immunopathology of inflammatory bowel disease. *World journal of gastroenterology* : WJG 2014;20:6-21.
2. Khor B, Gardet A, Xavier RJ. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 2011;474:307-17.
3. Karlinger K, Gyorke T, Mako E, Mester A, Tarjan Z. The epidemiology and the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *European journal of radiology* 2000;35:154-67.
4. Lewis JD. A review of the epidemiology of inflammatory bowel disease with a focus on diet, infections and antibiotic exposure. *Nestle Nutrition Institute workshop series* 2014;79:1-18.
5. Buller HA. Problems in diagnosis of IBD in children. *The Netherlands journal of medicine* 1997;50:S8-11.
6. Ott C, Obermeier F, Thielers S, et al. The incidence of inflammatory bowel disease in a rural region of Southern Germany: a prospective population-based study. *European journal of gastroenterology & hepatology* 2008;20:917-23.
7. Saro C. Inflammatory bowel diseases: A disease (s) of modern times? Is incidence still increasing? *World Journal of Gastroenterology* 2008;14:5491.
8. Angelucci E, Orlando A, Ardizzone S, et al. Internet use among inflammatory bowel disease patients: an Italian multicenter survey. *European journal of gastroenterology & hepatology* 2009;21:1036-41.
9. Perminow G, Frigessi A, Rydning A, Nakstad B, Vatn MH. Incidence and clinical presentation of IBD in children: comparison between prospective and retrospective data in a selected Norwegian population. *Scandinavian journal of gastroenterology* 2006;41:1433-9.
10. Petritsch W, Fuchs S, Berghold A, et al. Incidence of inflammatory bowel disease in the province of Styria, Austria, from 1997 to 2007: a population-based study. *Journal of Crohn's & colitis* 2013;7:58-69.
11. Neumann H, Neurath MF, Mudter J. New endoscopic approaches in IBD. *World journal of gastroenterology* : WJG 2011;17:63-8.
12. Tontini GE, Vecchi M, Neurath MF, Neumann H. Advanced endoscopic imaging techniques in Crohn's disease. *Journal of Crohn's & colitis* 2013.

13. Vind I, Riis L, Jess T, et al. Increasing incidences of inflammatory bowel disease and decreasing surgery rates in Copenhagen City and County, 2003-2005: a population-based study from the Danish Crohn colitis database. *The American journal of gastroenterology* 2006;101:1274-82.
14. Kim YG, Jang BI. The role of colonoscopy in inflammatory bowel disease. *Clinical endoscopy* 2013;46:317-20.
15. Leighton JA, Gralnek IM, Cohen SA, et al. Capsule Endoscopy is Superior to Small-Bowel Follow-Through and Equivalent to Ileocolonoscopy in Suspected Crohn's Disease. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2013.
16. Hommes DW, van Deventer SJ. Endoscopy in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2004;126:1561-73.
17. Kiesslich R, Neurath MF. What new endoscopic imaging modalities will become important in the diagnosis of IBD? *Inflammatory bowel diseases* 2008;14 Suppl 2:S172-6.
18. Vavricka SR, Spigaglia SM, Rogler G, et al. Systematic evaluation of risk factors for diagnostic delay in inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases* 2012;18:496-505.
19. Nahon S, Lahmek P, Lesgourgues B, et al. Diagnostic delay in a French cohort of Crohn's disease patients. *Journal of Crohn's & colitis* 2014;8:964-9.
20. Schirbel A, Reichert A, Roll S, et al. Impact of pain on health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease. *World journal of gastroenterology : WJG* 2010;16:3168-77.
21. Altschuler A, Collins B, Lewis JD, et al. Gastroenterologists' attitudes and self-reported practices regarding inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases* 2008;14:992-9.
22. Tan M, Holloway RH, Lange K, Andrews JM. General practitioners' knowledge of and attitudes to inflammatory bowel disease. *Internal medicine journal* 2012;42:801-7.
23. Hein R, Koster I, Bollschweiler E, Schubert I. Prevalence of inflammatory bowel disease: estimates for 2010 and trends in Germany from a large insurance-based regional cohort. *Scandinavian journal of gastroenterology* 2014;49:1325-35.
24. Henderson P, Hansen R, Cameron FL, et al. Rising incidence of pediatric inflammatory bowel disease in Scotland. *Inflammatory bowel diseases* 2012;18:999-1005.

25. Ricart E, Garcia-Bosch O, Ordas I, Panes J. Are we giving biologics too late? The case for early versus late use. *World journal of gastroenterology* : WJG 2008;14:5523-7.
26. Schoepfer AM, Dehlavi MA, Fournier N, et al. Diagnostic Delay in Crohn's Disease Is Associated With a Complicated Disease Course and Increased Operation Rate. *The American journal of gastroenterology* 2013.
27. Galandiuk S, Kimberling J, Al-Mishlab TG, Stromberg AJ. Perianal Crohn disease: predictors of need for permanent diversion. *Annals of surgery* 2005;241:796-801; discussion -2.
28. Billeter AT, Polk HC, Jr., Hohmann SF, et al. Mortality after elective colon resection: the search for outcomes that define quality in surgical practice. *Journal of the American College of Surgeons* 2012;214:436-43; discussion 43-4.
29. Gapasin J, Van Langenberg DR, Holtmann G, Hetzel DJ, Andrews JM. Potentially avoidable surgery in inflammatory bowel disease: what proportion of patients come to resection without optimal preoperative therapy? A guidelines-based audit. *Internal medicine journal* 2012;42:e84-8.
30. Park KT, Crandall WV, Fridge J, et al. Implementable strategies and exploratory considerations to reduce costs associated with anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases* 2014;20:946-51.
31. Gecse KB, Khanna R, van den Brink GR, et al. Biosimilars in IBD: hope or expectation? *Gut* 2013;62:803-7.
32. Megerlin F, Lopert R, Taymor K, Trouvin JH. Biosimilars and the European experience: implications for the United States. *Health affairs* 2013;32:1803-10.
33. Bundesberichterstattung der GKV durch die Senatsverwaltung für Gesundheit und Soziales Berlin. (Hrsg). (Stand 2011) Online im Internet: URL: <http://www.gsi-berlin.info> (Stand 07.02.2015)
34. Busch K, Sonnenberg A, Bansback N. Impact of inflammatory bowel disease on disability. *Current gastroenterology reports* 2014;16:414.
35. Sonnenberg A. Disability and need for rehabilitation among patients with inflammatory bowel disease. *Digestion* 1992;51:168-78.
36. Sonnenberg A. Disability from inflammatory bowel disease among employees in West Germany. *Gut* 1989;30:367-70.

37. Lai KK, Horvath B, Xie H, et al. Risk for colorectal neoplasia in patients with inflammatory bowel disease and mucosa indefinite for dysplasia. *Inflammatory bowel diseases* 2015;21:378-84.
38. Neumann H, Vieth M, Langner C, Neurath MF, Mudter J. Cancer risk in IBD: how to diagnose and how to manage DALM and ALM. *World journal of gastroenterology : WJG* 2011;17:3184-91.
39. Best WR, Becktel JM, Singleton JW, Kern F, Jr. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology* 1976;70:439-44.
40. Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *The New England journal of medicine* 1994;330:1841-5.
41. Colombel JF, Reinisch W, Mantzaris GJ, et al. Randomised clinical trial: deep remission in biologic and immunomodulator naive patients with Crohn's disease - a SONIC post hoc analysis. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2015;41:734-46.
42. Burgmann T, Clara I, Graff L, et al. The Manitoba Inflammatory Bowel Disease Cohort Study: prolonged symptoms before diagnosis--how much is irritable bowel syndrome? *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2006;4:614-20.
43. Pimentel M, Chang M, Chow EJ, et al. Identification of a prodromal period in Crohn's disease but not ulcerative colitis. *The American journal of gastroenterology* 2000;95:3458-62.
44. Broome U, Lofberg R, Lundqvist K, Veress B. Subclinical time span of inflammatory bowel disease in patients with primary sclerosing cholangitis. *Diseases of the colon and rectum* 1995;38:1301-5.
45. Timmer A, Behrens R, Buderus S, et al. Childhood onset inflammatory bowel disease: predictors of delayed diagnosis from the CEDATA German-language pediatric inflammatory bowel disease registry. *The Journal of pediatrics* 2011;158:467-73 e2.
46. Angelberger S, Vogelsang H, Novacek G, et al. Public awareness of Crohn's disease and ulcerative colitis: A national survey. *Journal of Crohn's & colitis* 2009;3:157-61.
47. Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, et al. Change of diagnosis during the first five years after onset of inflammatory bowel disease: results of a prospective follow-up study (the IBSEN Study). *Scandinavian journal of gastroenterology* 2006;41:1037-43.
48. Edwards P. Questionnaires in clinical trials: guidelines for optimal design and administration. *Trials* 2010;11:2.

49. Seiderer Julia; Schnitzler FB, Stephan; Tillack, Cornelia; Göke, Burkhard; Ochsenkühn, Thomas. Infliximab zur Therapie chronisch entzündlicher Darmerkrankungen. Deutsches Ärzteblatt 2005:A-828 / B -698 / C-51.
50. Medizinfuchs GmbH, Medikamentenpreisvergleich,. (Stand 2015) Online im Internet <http://www.medizinfuchs.de/preisvergleich/inflectra-100-mg-pulver-f.e.konz.z.her.e.inf.-lsg.-1-st-orifarm-gmbh-pzn-11174128.html> (Stand 29.10.2015)
51. Rencz F, Pentek M, Bortlik M, et al. Biological therapy in inflammatory bowel diseases: access in Central and Eastern Europe. World journal of gastroenterology : WJG 2015;21:1728-37.
52. Tamboli CP, Doman DB, Patel A. Current and future role of biomarkers in Crohn's disease risk assessment and treatment. Clinical and experimental gastroenterology 2011;4:127-40.

7 **Abbildungsverzeichnis**

Abb. 1: Rekrutierungszentren und Ablauf der Studie.

Die Rekrutierung der Patienten beginnt in den 3 Standorten der Charité Campus Virchow Klinikum, Campus Mitte, Campus Benjamin Franklin und im Krankenhaus Waldfriede in Berlin Zehlendorf. Nach Prüfung der Einschlusskriterien (siehe auch Tab.1-2) werden 386 in die Studie inkludiert und nach fragebogenbasierter Befragung der Datenauswertung mittels SPSS 22.0 zugeführt. **15**

Abb. 2: Definition der Zeitintervalle von Erstsymptomatik bis zur Diagnosestellung.

Darstellung der Zeitintervalle Wartezeit (WZ) in rot, Arzt Diagnosezeit (ADZ) in grün und Gesamtdiagnosezeit (GDZ) in blau. Die Wartezeit beginnt mit Symptombeginn und endet mit dem erstmaligen Arztkontakt. Die ADZ beginnt mit dem 1. Arztkontakt und endet mit der Diagnosestellung. Die GDZ beginnt mit Symptombeginn und endet mit der Diagnosestellung. **17**

Abb. 3: Kaplan-Meier-Kurven (Cox-Regression)

Darstellung der Zeitintervalle und ihrer Wahrscheinlichkeit (Y-Achse) zu einer bestimmten Zeit (in Monaten, X-Achse) einzutreffen. Dies entspricht einer Ereigniszeitanalyse und im Rahmen der Cox-Regression einer nichtparametrischen Schätzung. Die rote Linie markiert den zeitlichen Verlauf für die Wahrscheinlichkeit einzutreffen bei Crohn-Patienten. Die blaue Linie stellt den Verlauf von Colitis-Patienten dar. Je eine Graphik steht für ein Zeitintervall (s.a. Abb. 2 zur Definition der Zeitintervalle). **23**

Abb. 4: Zeitintervalle in Abhängigkeit des Alters bei Diagnosestellung..... 25

Dargestellt sind die Zeitintervalle (WZ rot, ADZ grün und GDZ blau). **25**

Unterschieden wird entsprechende der Diagnosen MC oder CU. **26**

Abb.5: Wohnort bei Diagnosestellung

Dargestellt wird der Wohnort zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. Unterschieden wird farblich in Berlin-Zentrum (22,3%) und Randbezirke (44,6%), Diagnostik in einer anderen Großstadt (7,5%), Mittelstadt (8,8%), Kleinstadt (8,3%) und in einem Dorf (6%). 2,5% der Patienten erhielten die Diagnose einer CED im Ausland oder konnten keinen Wohnort zum Zeitpunkt der Diagnosestellung angeben. Diese wurden unter „Andere“ zusammengefasst. **27**

Abb. 6: Führendes Symptom bei Diagnosestellung.

Dargestellt werden alle führenden Symptome in Abhängigkeit der Diagnosen CU und MC. Die Angabe der Symptome werden in % angegeben. 31

Abb. 7: Schweregrad (CDAI und CAI) bei Erkrankungsbeginn

Dargestellt wird der Schweregrad von MC und CU in Abhängigkeit von den Zeitintervallen WZ, ADZ und GDZ. Unterschieden wird die Remission einer CED (CDAI < 150, CAI < 5) von einer mittelschweren, entzündlichen Aktivität (CDAI 150-450, CAI = 5-10) oder einer schweren Krankheitsschub (CDAI > 450, CAI ≥ 10)..... 33

Abb.8 Krankheitslokalisierung in Abhängigkeit der Diagnosestellung (Angaben in %). ... 34

Abb. 9: Diagnosestellung in Abhängigkeit der Fachrichtung und Diagnose

(Angaben in %). Am häufigsten wurde die Diagnose einer CU (45,6%) von Gastroenterologen gestellt. Die Diagnose des MC (45%) am häufigsten nach Krankenhauseinweisung. 35

Abb. 10: Diagnosestellende Fachrichtung

Dargestellt ist diagnosestellende Fachrichtung in Abhängigkeit der Zeitintervalle WZ, ADZ und GDZ (in Monaten). Die schnellste GDZ erfolgte durch Hausarzt und nach Krankenhauseinweisung innerhalb von 6 Monaten. 36

Abb. 11: Diagnosestellendes Instrument in Abhängigkeit der gestellten Diagnose

(Angaben in %). Am häufigsten erfolgte die Diagnosestellung mittels Koloskopie (MC: 78,5%; CU: 96,2%). 37

Abb. 12: Diagnosestellendes Verfahren in Abh. der Zeitintervalle WZ, ADZ und GDZ..... 38

Abb. 13: Zeitintervalle in Abhängigkeit von der Familienanamnese

Angabe in Monaten und in Abhängigkeit zur gestellten Diagnose 41

Abb. 14: Diagnoseänderung im Verlauf der Erkrankung. Zeitintervalle (in Monaten) 41

Abb. 15: Wissensstand bei Diagnosestellung

Zeitintervalle (in Monaten) in Abh. Vom Wissensstand und der Diagnose 42

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einschlusskriterien.....	14
Tabelle 2: Ausschlusskriterien	14
Tabelle 3: Übersicht des Fragebogens	18
Tabelle 4: Crohn's Disease Activity Index (CDAI)	19
Tabelle 5: Colitis ulcerosa Activity Index (CAI)	20
Tabelle 6: Übersicht der Studienteilnehmer nach Rekrutierungszentrum / Diagnose.	21
Tabelle 7: Zeitintervalle (in Monaten). Die Angabe erfolgt im Median des jeweiligen Zeitintervalls und der gestellten Diagnose	22
Tabelle 8: Zeitintervalle (in Monaten) im Geschlechtervergleich. Die signifikanten Unterschiede sind nochmals hervorgehoben und mit * markiert.	24
Tabelle 9: Alter der Patienten (in Jahren) bei Befragung und bei Diagnosestellung. Alle Werte werden im Median (M), mit Standardabweichung (SD) und Range (R) angegeben.....	25
Tabelle 10: Alter bei Diagnosestellung	26
Tabelle 11: Zeitintervalle in Abh. vom Diagnosejahr (in Monaten).....	26
Tabelle 12:Zeitintervalle (in Monaten) in Abhängigkeit vom Wohnort.	28
Tabelle 13: Symptome bei Diagnosestellung (in %).....	28
Tabelle 14 a-c Symptome, welche die Zeitintervalle WZ (in 14a), ADZ (in 14b) und GDZ (in 14c) signifikant beeinflussen. Es wird die Hazard Ratio (HR) angegeben und das Konfidenzintervall, sowie das Signifikanzniveau p. Eine HR > 1 bedeutet ein signifikant kürzeres Zeitintervall. Ist die HR < 1 hat dies ein signifikant längeres Zeitintervall zur Folge.	29

Tabelle 15: Endpunkt Wartezeit, Führende Symptome. Zur Darstellung kommen Symptome, welche die WZ der Patienten signifikant beeinflusste. Die Angabe erfolgt mittels Hazard Ratio (HR), dem Konfidenzintervall (KI) und unter Angabe von p.	30
Tabelle 16: Endpunkt Arzt Diagnosezeit, Führende Symptome. Zur Darstellung kommen Symptome, welche die ADZ signifikant beeinflussen. Dies erfolgt unter Angabe der HR, dem KI und unter Angabe von p.	30
Tabelle 17: Endpunkt Gesamtdiagnosezeit. Führende Symptome.....	31
Tabelle 18: Schweregrad der Symptome und Zeitintervalle (in Monaten)	32
Tabelle 19: Lokalisation CED und Zeitintervalle (in Monaten)	35
Tabelle 20: Zeitintervalle in Abhängigkeit des diagnosestellenden Arztes/ Einrichtung ..	37
Tabelle 21: Medikation in Abhängigkeit der Wartezeit. Angabe erfolgt in Abhängigkeit der Diagnose in Monaten und im Median	39

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Annalena Degen, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Evaluation von Gründen für die verzögerte Diagnosestellung von 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 kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, 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.“

Datum Berlin, 18.11.15

Unterschrift

Prof. Dr. med. A. Sturm
Unterschrift, Datum und Stempel

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Lebenslauf

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

Danksagung

Zu besonderem Dank bin ich meiner Betreuerin Frau Dr. Anja Schirbel mit ihren unzähligen Ideen und wissenschaftlichen, sowie themenbezogenen Hinweisen verpflichtet, die mir immer einen positiven Anstoß gegeben haben.

In mindestens ebensolchem Ausmaß, danke ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Sturm. Ohne den wertvollen akademischen Rat und die positiven Anregungen, wäre diese Arbeit nicht in der jetzigen Form möglich gewesen

Hiermit möchte Ich mich noch bei allen weiteren beteiligten Ärzten in den Ambulanz-Spezialsprechstunden der Charité bedanken. Sie waren immer ein wichtiger Teil dieser Studie und haben mir unzählige schöne gemeinsame Stunden beschert.

Zum guter Letzt gilt mein Dank allen Ambulanzschwestern. Hier ganz besonders zu nennen sind Schwester Carola und Caroline am Standort Mitte, Schwester Gudrun am Standort in Steglitz und Studienschwester Bianca am Krankenhaus Waldfriede.

Legende - Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ADZ	Arztdiagnosezeit
Anti-TNF	Anti-Tumor-Nekrose-Faktor
CAI	Colitis Activity Index
CDAI	Crohn's Disease Activity Index
CED	Chronisch entzündliche Darmerkrankungen
CU	Colitis ulcerosa
CT	Computertomographie
ED	Erstdiagnose
EIM	Extraintestinale Manifestation (einer CED)
Et. al.	et alii
EU	Erwerbsunfähigkeit
FA	Familienanamnese
GDZ	Gesamtdiagnosezeit
GIT	Gastrointestinaltrakt
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
KKS	Koordinationszentrum klinische Statistik
M	Median
MC	Morbus Crohn
MRT	Magnetresonanztomographie
MVA	Multivariatanalyse
QOL	Quality of Life
R	Range
SIBDCS	Swiss IBD Cohort Study
SD	Standardabweichung
SPSS	Superior Performing Software System
Tab.	Tabelle
UVA	Univariatanalyse
WZ	Wartezeit

9. Wie lange hat es gedauert von Ihren ersten Symptomen bis zur Diagnosestellung?	
<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="radio"/> Woche/n <input type="radio"/> Monat/e <input type="radio"/> Jahr/e
10. Wie stark würden Sie Ihre Symptome zu Beginn der Erkrankung einschätzen (bevor die Diagnose gestellt wurde)?	<input type="radio"/> sehr mild <input type="radio"/> mild <input type="radio"/> mäßig <input type="radio"/> stark <input type="radio"/> sehr stark <input type="radio"/> keine Angabe
11. Wie wurde die chronisch entzündliche Darmerkrankung festgestellt? (Nur eine Antwort auswählen)	<input type="radio"/> Koloskopie (Darmspiegelung) <input type="radio"/> Gastroskopie (Magenspiegelung) <input type="radio"/> Abdomensonographie (Ultraschall des Bauches) <input type="radio"/> Computertomographie (CT) <input type="radio"/> Magnetresonanztomographie (MRT) <input type="radio"/> Keine Angabe
12. Welcher Abschnitt des Darmes ist bei Ihnen betroffen? (Mehrfachantwort möglich)	
a. Speiseröhre/Magen	<input type="checkbox"/>
b. Dünndarm	<input type="checkbox"/>
c. Übergang Dünndarm-Dickdarm (terminales Ileum)	<input type="checkbox"/>
d. Dickdarm	<input type="checkbox"/>
e. Enddarm (Rektum)	<input type="checkbox"/>
13. Hat man bei Ihnen nach Diagnosestellung die Diagnose nochmal geändert? <input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein <input type="radio"/> Keine Angabe	
14. Mit welchen Medikamenten sind Sie zu Beginn behandelt worden? (Mehrfachantwort möglich)	
a. Mesalazin/Salofalk	<input type="checkbox"/>
b. Budenosid, Budenofalk	<input type="checkbox"/>
c. Kortison	<input type="checkbox"/>
d. Azathioprin	<input type="checkbox"/>
e. Methotrexat	<input type="checkbox"/>
f. Remicade (Infliximab)	<input type="checkbox"/>
g. Humira (Adalimumab)	<input type="checkbox"/>
h. Lokal mit Schaum oder Einläufen	<input type="checkbox"/>
i. Andere Medikamente	⇒ <input type="text"/>
15. Hat jemand aus Ihrer Familie auch eine chronisch entzündliche Darmerkrankung?	
Wenn ja, wer? (Mehrfachantwort möglich)	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein <input type="radio"/> Keine Angabe
a. Eltern	<input type="checkbox"/>
b. Geschwister	<input type="checkbox"/>
c. Tante/Onkel	<input type="checkbox"/>
d. Großeltern	<input type="checkbox"/>
e. Andere	⇒ <input type="text"/>
16. Hatten Sie von dieser Erkrankung schon einmal gehört?	
Wenn ja, wie haben Sie davon erfahren? (Mehrfachantwort möglich)	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein <input type="radio"/> Keine Angabe
Durch...	
a. betroffene Verwandte/Bekannte/Freunde	<input type="checkbox"/>
b. die Presse (Radio, Fernsehen, Zeitung)	<input type="checkbox"/>
c. das Internet	<input type="checkbox"/>
d. andere, bitte benennen	⇒ <input type="text"/>

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!

Anhang B: Patienteninformation



CHARITÉ · D-10098 BERLIN

Zertifiziert als Trainingszentrum für
Gastroenterologie vom
European Board of Gastroenterology



Zertifiziert von der
Deutschen Krebsgesellschaft e.V.

Patienteninformation

zur vorliegenden Befragung

Evaluation von Gründen für die verzögerte Diagnosestellung von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen

Medizinische Klinik m. S.
Hepatology und Gastroenterologie &
Interdisziplinäres Stoffwechsel-Centrum:
Endokrinologie, Diabetes und Stoffwechsel
Augustenburger Platz 1
D-13353 Berlin
Direktor: Prof. Dr. B. Wiedenmann
Telefon (030) 450 553 022
Telefax (030) 450 553 902

Studienärzte:
Prof. Daniel C. Baumgart
Dr. Anja Schirbel

23.04.2012

Version Berlin, den 23.04.2012

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

die Diagnose einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung wird im Durchschnitt 3,1 Jahre verspätet gestellt. Patienten erleben in dieser Zeit eine Phase von Unsicherheit, Angst und leiden häufig unbehindert an den Symptomen. Nur wenig ist bekannt, warum die Diagnose auch in Industrieländern erst so spät gestellt wird.

Zweck der Befragung

Dieser Fragebogen wurde entwickelt, um Gründe und Risikofaktoren zu identifizieren, die zu einer verzögerten Diagnosestellung führen. So können künftig Patienten identifiziert werden, die zu einer Risikogruppe gehören, die mit höherer Wahrscheinlichkeit an einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung leiden. Eine schnellere Erkennung der Erkrankung kann in Zukunft zu einer schnelleren, optimierten Behandlung führen.

Ablauf des Projektes

Der von Ihnen gemachten Angaben im vorliegende Fragebogen werden statistisch ausgewertet. Der Zeitaufwand zum Ausfüllen des Fragebogens beträgt etwa 10–15 min. Die Teilnahme an dieser Erhebungsstudie ist nicht mit zusätzlichen Befragungen, Untersuchungen oder Probenentnahmen verbunden. Die Daten werden gespeichert.

Datenschutz

Die Datenauswertung erfolgt pseudonymisiert. Das bedeutet, dass die Studienärzte Prof. Daniel C. Baumgart und Dr. Anja Schirbel Ihre personenbezogenen Daten für Zwecke der Verwaltung und Durchführung der Studie verwenden und diese, einem Pseudonym zugeordnet, für Zwecke der Forschung und statistischen Auswertung verwenden.

Sekretariat des Klinikdirektors - R. Blecher
Tel.: (030) 450 - 553022
Fax: (030) 450 - 553902

Forschungsssekretariat
M. Szott-Emus
Tel.: (030) 450 - 553042
Fax: (030) 450 - 553942

Sekretariat ENETS - E. Zach
Tel.: (030) 450 - 553096
Fax: (030) 450 - 553902

Sekretariat für Klinische Studien
Neuroendokrine Tumoren-Sprechstunde
Prof. Dr. M. Pavel
A. Lischewsky
Tel.: (030) 450 - 553142/553032
Fax: (030) 450 - 553970

Neuroendokrine Tumoren Studienzentrale
Prof. Dr. M. Pavel
A.-K. Ruhmer/S. Steglich
Tel.: (030) 450 - 553779
Fax: (030) 450 - 553977

Gastroenterologische Onkologie
Prof. Dr. B. Wiedenmann
Tel.: (030) 450 - 553032
Fax: (030) 450 - 553902

Hepatologische Poliklinik
PD Dr. E. Schott
Sekretariat - S. Niederhausen
Tel.: (030) 450 - 553071
Fax: (030) 450 - 553903

Chronisch entzündliche
Darmerkrankungen/
Prof. Dr. D. C. Baumgart
Tel.: (030) 450 - 553277
Fax: (030) 450 - 553983

Kurzdarm-Sprechstunde
Dr. U.-F. Pape
Tel.: (030) 450 - 55 31 03
Fax: (030) 450 55 39 42

Gastrointestinale Motilitäts-
und Funktionsstörungen
Dr. I. van der Voort
Tel.: (030) 450 - 553640
Fax: (030) 450 - 553943

Endokrinologie und Stoffwechsel/
Diabetes - Tagesklinik
PD Dr. U. Plöckinger
Tel.: (030) 450 - 553814
Fax: (030) 450 - 553944
Prof. Dr. M. Pavel
Tel.: (030) 450 - 553304
Fax: (030) 450 - 553950

Zentrale Interdisziplinäre Endoskopie
Dr. W. Veltzke-Schleker
Tel.: (030) 450 - 553479
Fax: (030) 450 - 553902

Gastroenterologisches Forschungslabor

AG Signaltransduktion
und Zellzyklusaktivierung
Dr. K. Detjen
Tel.: (030) 450 - 559649
Fax: (030) 450 - 559949

AG Molekulare Bildgebung
Dr. C. Grötzinger
Tel.: (030) 450 - 559488
Fax: (030) 450 - 559997

CHARITÉ - UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN

Gemeinsame Einrichtung von Freier Universität Berlin und Humboldt-Universität zu Berlin

Körperschaft des Öffentlichen Rechts

Schumannstr. 20/21 • D-10117 Berlin • Telefon: 030/450-50 • Internet: www.charite.de

Die Studienärzte geben während der Studie erhobene studienbezogene Daten an das Koordinierungszentrum für Klinische Studien der Charite (KKS), Anschrift Campus Virchow Klinikum, Augustenburger Platz 1, Ostring 1, 13353 Berlin weiter, welches weitere Untersuchungen insbesondere statistische Auswertungen hierzu durchführt. Die an den vorgenannten Empfänger weitergegebenen studienbezogenen Daten enthalten nicht Ihren Namen, Geburtsdatum oder Ihre Adresse. Stattdessen versehen die o.g. Studienärzte die Studiendaten mit einer Codenummer (Pseudonymisierung der Daten). Auf den Codeschlüssel, der es erlaubt, die studienbezogenen Daten mit Ihnen in Verbindung zu bringen, haben nur die o.g. Studienärzte und seine Mitarbeiter Zugriff.

Die bei den genannten Stellen vorhandenen Daten werden für die Zeit von 10 Jahren gespeichert und danach gelöscht/vernichtet. Die in der Krankenakten befindlichen Aufzeichnungen, welche in Bezug zur o.g. Studie stehen, werden 30 Jahre aufbewahrt und danach mit dieser vernichtet.

Freiwilligkeit der Teilnahme

Durch die Teilnahme an der Befragung entstehen Ihnen keine Nachteile oder Kosten. Die Teilnahme an dieser Befragung ist freiwillig und kann jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne nachteilige Folgen zurückgezogen werden. Sie haben jederzeit das Fragerecht gegenüber den Studienärzten Prof. Daniel C. Baumgart oder Dr. Anja Schirbel über alle Angelegenheiten, welche die Befragung betreffen. Sie haben auch das Recht auf Berichtigung unrichtiger personenbezogener Daten. In diesen Fällen wenden Sie sich bitte an Ihren Studienarzt. Die Adresse und Telefonnummer der Studienverantwortlichen/Studienärzte finden Sie am Ende dieser Patienteninformation.

Bitte beachten Sie, dass die Ergebnisse der Studie in der medizinischen Fachliteratur veröffentlicht werden können, wobei Ihre Identität jedoch anonym bleibt.

Das Studienzentrum können Sie innerhalb der Dienstzeiten (Mo-Fr: 8.00-16.00 Uhr) über die Telefonnummer (030) 450553836, außerhalb der Dienstzeiten über den diensthabenden Gastroenterologen (030) 450653572 erreichen.

Anhang C: Einwilligungserklärung



CHARITÉ · D-10098 BERLIN

Zertifiziert als Trainingszentrum für
Gastroenterologie vom
European Board of Gastroenterology



Zertifiziert von der
Deutschen Krebsgesellschaft e.V.



Einwilligungserklärung zur vorliegenden Befragung

Evaluation von Gründen für die verzögerte Diagnosestellung von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen

Medizinische Klinik m. S.
Hepatology und Gastroenterologie &
Interdisziplinäres Stoffwechsel-Centrum:
Endokrinologie, Diabetes und Stoffwechsel
Augustenburger Platz 1
D-13353 Berlin
Direktor: Prof. Dr. B. Wiedenmann
Telefon (030) 450 553 022
Telefax (030) 450 553 902

Studienärzte:
Prof. Daniel C. Baumgart
Dr. Anja Schirbel

23.04.2012

Version Berlin, den 23.04.2012

Hiermit erkläre ich,

Vorname, Name:

Adresse:

Geburtsdatum des/der Teilnehmers/in:

Patientencode-Nr:,

dass ich durch
(Name des/der Studienarzt/Studienärztin),

mündlich und schriftlich über das Wesen, die Bedeutung, Tragweite und Risiken der wissenschaftlichen Untersuchung im Rahmen der o.g. Studie informiert wurde und ausreichend Gelegenheit hatte, meine Fragen hierzu in einem Gespräch mit dem/der Studienarzt/Studienärztin zu klären.

Ich habe insbesondere die mir vorgelegte Teilnehmerinformation (Versionsdatum 23.04.12) verstanden und eine Ausfertigung derselben und dieser Einwilligungserklärung erhalten.

Mir ist bekannt, dass ich meine Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne nachteilige Folgen für mich zurückziehen und einer Weiterverarbeitung meiner Daten und Proben jederzeit widersprechen und ihre Löschung bzw. Vernichtung verlangen kann.

Sekretariat des Klinikdirektors - R. Blecher
Tel.: (030) 450 - 553022
Fax: (030) 450 - 553902

Forschungsssekretariat
M. SzobEmus
Tel.: (030) 450 - 553942
Fax: (030) 450 - 553942

Sekretariat ENETS - E. Zach
Tel.: (030) 450 - 553096
Fax: (030) 450 - 553902

Sekretariat für Klinische Studien
Neuroendokrine Tumoren-Sprechstunde
Prof. Dr. M. Pavel
A. Lischewsky
Tel.: (030) 450 - 553142/553032
Fax: (030) 450 - 553970

Neuroendokrine Tumoren Studienzentrale
Prof. Dr. M. Pavel
A.-K. Ruhmen/S. Steglich
Tel.: (030) 450 - 553779
Fax: (030) 450 - 553977

Gastroenterologische Onkologie
Prof. Dr. B. Wiedenmann
Tel.: (030) 450 - 553032
Fax: (030) 450 - 553902

Hepato-logische Poliklinik
PD Dr. E. Schott
Sekretariat - S. Niederhausen
Tel.: (030) 450 - 553071
Fax: (030) 450 - 553903

Chronisch entzündliche
Darmerkrankungen/
Prof. Dr. D.C. Baumgart
Tel.: (030) 450 - 553277
Fax: (030) 450 - 553983

Kurzdarm-Sprechstunde
Dr. U.-F. Pape
Tel.: (030) 450 - 55 31 03
Fax: (030) 450 55 39 42

Gastrointestinale Motilitäts-
und Funktionsstörungen
Dr. I. van der Voort
Tel.: (030) 450 - 553640
Fax: (030) 450 - 553943

Endokrinologie und Stoffwechsel/
Diabetes - Tagesklinik
PD Dr. U. Plöckinger
Tel.: (030) 450 - 553814
Fax: (030) 450 - 553944
Prof. Dr. M. Pavel
Tel.: (030) 450 - 553304
Fax: (030) 450 - 553950

Zentrale Interdisziplinäre Endoskopie
Dr. W. Veltzke-Schleker
Tel.: (030) 450 - 553479
Fax: (030) 450 - 553902

Gastroenterologisches Forschungslabor

AG Signaltransduktion
und Zellzyklusaktivierung
Dr. K. DeJen
Tel.: (030) 450 - 559649
Fax: (030) 450 - 559949

AG Molekulare Biologie
Dr. C. Gröttinger
Tel.: (030) 450 - 559488
Fax: (030) 450 - 559997

CHARITÉ - UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN
Gemeinsame Einrichtung von Freier Universität Berlin und Humboldt-Universität zu Berlin
Körperschaft des Öffentlichen Rechts
Schumannstr. 20/21 • D-10117 Berlin • Telefon: 030/450-50 • Internet: www.charite.de

Ich bin bereit, an der wissenschaftlichen Untersuchung im Rahmen der o.g. Studie teilzunehmen.

Einwilligungserklärung zur Datenerhebung- und Datenverarbeitung

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Studie mich betreffende personenbezogene Daten/Angaben durch den Studienarzt erhoben pseudonymisiert auf elektronischen Datenträgern aufgezeichnet und verarbeitet werden dürfen. Ich bin auch damit einverstanden, dass die Studienergebnisse in anonymer Form, die keinen Rückschluss auf meine Person zulassen, veröffentlicht werden.

Auch erkläre ich mich einverstanden, dass meine vorgenannten Daten in pseudonymisierter Form an das Koordinierungszentrum für Klinische Studien der Charite – KKS Charite (Sitz Campus Virchow Klinikum, Augustenburger Platz 1, Ostring 1, 13353 Berlin) zum Zweck der o.g. Studie übermittelt werden dürfen.

Berlin, den

Unterschrift des/der Teilnehmers/in

Hiermit erkläre ich, den/die o.g. Teilnehmer/in am über Wesen, Bedeutung, Tragweite und Risiken der o.g. Studie mündlich und schriftlich aufgeklärt und ihm/ihr eine Ausfertigung der Information sowie dieser Einwilligungserklärung übergeben zu haben.

Berlin, den

Unterschrift des/der aufklärenden Prüfarztes/-ärztin

Versionsdatum 23.04.2012