

**Diplomarbeit**

**Morbidität und Mortalität von kritisch kranken  
Patient:innen mit rheumatologischen/autoimmunen  
Grunderkrankungen  
Eine retrospektive Observationsstudie auf der Intensivstation**

eingereicht von

**Katharina Theres Reichel**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde  
(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Innere Medizin**

unter der Anleitung von

**Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr.med.univ. MBA Philipp Eller**

und

**Univ. FA Priv.-Doz. Dr.med.univ. Dr.scient.med. Alexander Christian Reisinger**

Graz, am 01.07.2024

*Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am 01.07.2024*

*Katharina Reichel e. h.*

## Vorwort

In den letzten Jahren sind zahlreiche neue Medikamente zur Behandlung von rheumatologischen Erkrankungen eingeführt worden. Diese verbessern oft die Symptome der rheumatologischen Grunderkrankung, begünstigen andererseits die Entstehung opportunistischer Infektionen, die eine Behandlung auf der Intensivstation erfordern können. Deshalb wird in dieser Diplomarbeit die Morbidität und Mortalität von kritisch kranken Patient:innen mit rheumatologischer/autoimmuner Erkrankung charakterisiert und mit den Daten von kritisch kranken Patient:innen ohne eine rheumatologische/autoimmune Grunderkrankung verglichen. Dies geschieht im Rahmen einer retrospektiven Observationsstudie, welche sich über den Zeitraum von etwa drei Jahren erstreckte. Im Vordergrund der Datenerhebung stehen die Krankheitsschwere in Form des SOFA-Scores und Organersatzverfahren, die Mortalität und die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation und im Krankenhaus. Zusätzlich werden die Art der rheumatologischen Grunderkrankung, der exakte Aufnahmegrund und die klinischen und laborchemischen Charakteristika bei der Aufnahme auf die Intensivstation erfasst. Das Ziel dieser Studie ist es, die Unterschiede zwischen den beiden Patient:innenkohorten genauer zu identifizieren, damit zukünftig in der Behandlung von kritisch kranken rheumatologischen/autoimmunen Patient:innen gezieltere Anpassungen und Verbesserungen vorgenommen werden können.

## Danksagungen

Von ganzem Herzen bedanken möchte ich mich an dieser Stelle bei meinem Diplomarbeitsbetreuer Herrn Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr.med.univ. MBA Philipp Eller für die tatkräftige Unterstützung von Beginn an bis hin zur Fertigstellung dieser Arbeit. Ich weiß es wirklich sehr zu schätzen, dass Sie sich stets Zeit genommen und jegliche Fragen mit mir besprochen haben.

Ebenfalls bedanken möchte ich mich bei Herrn Univ. FA Priv.-Doz. Dr.med.univ. Dr.sci.ent.med. Alexander Christian Reisinger für die Hilfe bei der statistischen Auswertung und für die Begutachtung meiner Diplomarbeit.

Ein ganz besonderes Dankeschön geht an meine Familie, insbesondere an meinen Vater und meine Stiefmutter, die immer an mich geglaubt, mich unterstützt und mir mit Rat und Tat zur Seite gestanden haben und diesen Weg mit mir gegangen sind.

Ein großes Danke geht auch an meine Mama, welche mir von klein auf Warmherzigkeit, Disziplin und Durchhaltevermögen beigebracht hat.

Zu guter Letzt möchte ich mich bei meinen Freunden bedanken, ohne euch wäre diese Zeit im Leben nicht so unvergesslich geworden. Danke, dass ihr immer so mitgefiebert habt, mit mir gefeiert und auch die ein oder andere Träne getrocknet habt. Es wäre die schweißtreibende Lernerei sonst nur halb so erträglich gewesen.

# Zusammenfassung

## Hintergrund

Bereits frühere Forschungsarbeiten haben auf die Unterschiede zwischen kritisch erkrankten Patient:innen mit und ohne einer rheumatischen/autoimmunen Grunderkrankung hingewiesen. Das Ziel dieser Diplomarbeit ist es daher, diese Unterschiede aus aktueller Sicht umfassend zu analysieren und die Morbidität und Mortalität im Detail zu charakterisieren. Dadurch soll das Management und Outcome für kritisch kranke Patient:innen mit rheumatischen/autoimmunen Erkrankungen nachhaltig verbessert werden.

## Methoden

Im Zeitraum vom 02.01.2021 bis zum 01.08.2023 wurde auf der Allgemeinen Intensivstation der Univ.-Klinik für Innere Medizin am LKH Graz eine retrospektive Observationsstudie durchgeführt. Bei der Datenerhebung wurden vor allem die ICU-Mortalität, die Krankenhausmortalität, die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation und im Krankenhaus, die Krankheitsschwere in Form des SOFA-Scores und Organersatzverfahren von kritisch kranken Patient:innen mit einer rheumatischen/autoimmunen Grunderkrankung erfasst. Diese Parameter wurden im nächsten Schritt mit denen von kritisch kranken Patient:innen ohne rheumatische/autoimmune Grunderkrankungen verglichen. Die studienrelevanten Patient:innendaten wurden über das krankenhausträgerspezifische Arbeitsprogramm Medocs und die Fieberkurve in Papierform erhoben. Die statistische und tabellarische Aufbereitung erfolgte mit Hilfe von Microsoft Excel und dem Statistikprogramm SPSS.

## Ergebnis

Auf der Allgemeinen Medizin-Intensivstation der Univ.-Klinik für Innere Medizin wurden im Beobachtungszeitraum insgesamt 53 Patient:innen mit rheumatologischen/autoimmunen Grunderkrankungen behandelt. Patient:innen mit rheumatologischen/autoimmunen Grunderkrankungen hatten bei Aufnahme auf die Intensivstation einen signifikant höheren SAPS3-Score (59 vs. 52;  $p = 0,015$ ) und einen deutlich höheren medianen SOFA-Score (6 vs. 4;  $p = 0,003$ ) im Vergleich zum Kontrollkollektiv. Parallel dazu waren bei Patient:innen mit rheumatologischen/autoimmunen Grunderkrankungen auch die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation und im Krankenhaus länger und die ICU-Mortalität höher ( $p = 0,002$ ).

Die Krankenhausmortalität von rheumatisch/autoimmun erkrankten Studienteilnehmern:innen betrug 32 % und war somit fast doppelt so hoch wie bei Studienteilnehmer:innen ohne eine rheumatische/autoimmune Vorerkrankung, deren Wert bei 18 % ( $p = 0,015$ ) lag.

Auch bei den Laborparametern am Tag der Aufnahme auf die Intensivstation fanden sich signifikante Unterschiede. So waren bei Patient:innen mit rheumatologischen/autoimmunen Grunderkrankungen insbesondere die Serum-Kreatinin-Werte signifikant erhöht (1,42 mg/dL vs. 1,05 mg/dL;  $p = 0,002$ ).

### **Diskussion**

Diese klinische Studie zeigt deutlich, dass bereits bei der Aufnahme auf die Intensivstation erhebliche Unterschiede zwischen kritisch erkrankten Patient:innen mit rheumatologischen/autoimmunen Grunderkrankungen und solchen ohne diese Vorerkrankungen bestehen. Erstere wiesen nicht nur eine höhere Morbidität, sondern auch eine doppelt so hohe Mortalität im Vergleich zur Kontrollgruppe auf. Daher erfordert die intensivmedizinische Behandlung dieser kritisch kranken Patient:innen eine besondere Aufmerksamkeit und interdisziplinäre Zusammenarbeit in der Diagnostik und Therapie. Dadurch können etwaige Komplikationen frühzeitig erfasst und zeitnahe behandelt werden. Prospektive multizentrische Untersuchungen sind notwendig, um die vorliegenden Ergebnisse dieser retrospektiven monozentrischen Analyse zu untermauern.

# Abstract

## Introduction

Previous research has already highlighted the differences between critically ill patients with and without an underlying rheumatic/autoimmune disease. The aim of this diploma thesis is therefore to analyse these differences in an up-to-date and comprehensive manner and to characterise morbidity and mortality in detail. The aim is to sustainably improve the management and outcome of critically ill patients with rheumatic/autoimmune diseases.

## Methods

A retrospective observational study was conducted over the period from 2 January 2021 to 1 August 2023 in the General Intensive Care Unit of the University Clinic for Internal Medicine at Graz University Hospital. This data collection primarily recorded ICU mortality, hospital mortality, length of stay in the intensive care unit and in hospital, disease severity in the form of the SOFA score and organ replacement procedures for critically ill patients with an underlying rheumatic/autoimmune disease. As a next step, these parameters were compared with those of critically ill patients without underlying rheumatic/autoimmune diseases. The patient data relevant to the study was collected via the hospital-specific Medocs work programme and the existing fever curve in paper form. The statistical and tabular processing was carried out using Microsoft Excel and the SPSS statistics programme.

## Results

A total of 53 patients with underlying rheumatological/autoimmune diseases were treated in the General Medicine Intensive Care Unit of the University Department of Internal Medicine during the observation period. Patients with underlying rheumatological/autoimmune diseases had a significantly higher SAPS3 score (59 vs. 52;  $p = 0.015$ ) and a significantly higher median SOFA score (6 vs. 4;  $p = 0.003$ ) on admission to the intensive care unit compared to the control group. At the same time, patients with underlying rheumatological/autoimmune diseases also had longer ICU and hospital stays and higher ICU mortality ( $p = 0.002$ ). At 32%, hospital mortality in study participants with rheumatic/autoimmune diseases was almost double that of study participants without a previous rheumatic/autoimmune disease, which was 18% ( $p = 0.015$ ).

There were also significant differences in the laboratory parameters on the day of admission to the intensive care unit. Serum creatinine levels in particular were significantly higher in

patients with underlying rheumatological/autoimmune diseases (1.42 mg/dL vs. 1.05 mg/dL;  $p = 0.002$ ).

### **Discussion**

This clinical study clearly shows that there are already significant differences between critically ill patients with underlying rheumatological/autoimmune diseases and those without this pre-existing condition on admission to the intensive care unit. Patients with underlying rheumatological/autoimmune diseases not only had a higher morbidity rate, but also twice the mortality rate compared to the control group. Therefore, the intensive medical treatment of these critically ill patients requires special attention and interdisciplinary cooperation in diagnostics and therapy in order to detect any complications at an early stage and treat them promptly. Prospective multicentre studies are necessary to substantiate the results of this retrospective monocentric analysis.

# Inhaltsverzeichnis

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1	<i>Definition rheumatoider Erkrankungen.....</i>	1
1.2	<i>Diagnostik.....</i>	9
1.3	<i>Säulen der Therapie.....</i>	10
1.4	<i>Grundlagen von Autoimmunkrankheiten .....</i>	11
1.5	<i>Gründe für die Aufnahme auf eine Intensivstation.....</i>	11
1.6	<i>Aufzeigen der Kenntnis- und Forschungslücken.....</i>	12
1.7	<i>Begründung der Fragestellung .....</i>	12
1.8	<i>Zielsetzung und Einschränkungen / Abgrenzungen .....</i>	12
<b>2</b>	<b>Material und Methoden .....</b>	<b>13</b>
<b>3</b>	<b>Ergebnisse / Resultate mit graphischen Darstellungen.....</b>	<b>14</b>
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>20</b>
4.1	<i>Antworten auf die Forschungsfragen .....</i>	20
4.2	<i>Schlussfolgerungen.....</i>	22
4.3	<i>Kritische Reflexion und Einschränkungen zu Inhalt und Methode.....</i>	23
4.4	<i>Implikationen für Theorie und Praxis.....</i>	23
4.5	<i>Ausblick und Anregungen für weiterführende Arbeiten .....</i>	23
	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>24</b>

## Abkürzungsverzeichnis

AAV	ANCA-assoziierte Vaskulitis
ACR	American College of Rheumatology
AIH	autoimmune Hepatitis
AK	Antikörper
ALT	Alaninaminotransferase
ANA	antinukleäre Antikörper
ANCA	Anti-Neutrophile cytoplasmatische Antikörper
Anti- $\beta$ 2GP1-IgG	Anti-Beta-2-Glykoprotein-Antikörper
Anti-CCP-AK	Antikörper gegen zyklische zintrullinierte Peptide
Anti-C1q	Autoantikörper gegen C1q
ARA	American Rheumatism Association
AS	Ankylosierende Spondylitis
ASAS	Assessment of Spondyloarthritis International Society
AST	Aspartataminotransferase
BMI	Body-Mass-Index
BSG	Blutsenkung
C3	Komplementfaktor C3
C4	Komplementfaktor C4
Ca	Kalzium
CED	chronisch entzündliche Darmerkrankungen
CK	Kreatinkinase
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CRP	C-reaktives Protein
dcSSc	diffuse kutane systemische Sklerose
DMARD	disease modifying anti-rheumatic drugs
dsDNA	doppelsträngige Desoxyribonukleinsäure
EGPA	eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis
EK	Ethikkommission
EULAR	European League Against Rheumatism
GCS	Glasgow Coma Scale
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
GPA	Granulomatose mit Polyangiitis

histol.	histologisch
HLA-B27	Human Leukocyte Antigen-B27
ICU	intensive care unit
IgA	Immunglobulin A
IgG	Immunglobulin G
IL	Interleukin
INR	international normierte Ratio
JAK	Januskinase
K	Kalium
lcSSc	limitierte kutane systemische Sklerose
LDH	Laktatdehydrogenase
LE	Lupus Erythematodes
LKH	Landeskrankenhaus
MCTD	Mischkollagenose-Sharp-Syndrom
MPA	mikroskopische Polyangiitis
Na	Natrium
NSAR	nicht-steroidale Antirheumatika
OI	Oxygenierungsindex
PBC	primär biliäre Cholangitis
PCT	Procalcitonin
PO4	Phosphat
RA	rheumatoide Arthritis
RF	Rheumafaktor
SAPS3	Simplified Acute Physiology Score 3
SSc	systemische Sklerose
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
TISS28	Therapeutic Intervention Scoring System 28
TNF	Tumornekrosefaktor
Univ.-Klinik	Universitäts-Klinik
VEDOSS	very early diagnosis of systemic sclerosis
vs	versus

# Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: ARA-Kriterien zur Diagnostik des systemischen Lupus (4) .....</i>	<i>4</i>
<i>Abbildung 2: EULAR/ACR-Kriterien (4) .....</i>	<i>5</i>
<i>Abbildung 3: Einteilung der primären Vaskulitiden (Chapel-Hill Consensus Conference 2012) (5) .....</i>	<i>8</i>
<i>Abbildung 4: Aufnahmegründe von kritisch kranken Patient:innen mit rheumatischen/autoimmunen Grunderkrankungen auf der Intensivstation .....</i>	<i>14</i>
<i>Abbildung 5: Häufigkeit der rheumatischen/autoimmunen Grunderkrankungen im Kollektiv von kritisch kranken Patient:innen SSc = systemische Sklerose, MPA = mikroskopische Polyangiitis, CED = chronisch entzündliche Darmerkrankungen, RA = rheumatoide Arthritis, SLE = systemischer Lupus erythematoses, GPA = Granulomatose mit Polyangiitis, PBC = primär biliäre Cholangitis, AIH = autoimmune Hepatitis .....</i>	<i>15</i>

## **Tabellenverzeichnis**

<i>Tabelle 1: Klinische Charakteristika der Studienkohorte.....</i>	<i>16</i>
<i>Tabelle 2: Laborchemische Charakteristika der Studienkohorte.....</i>	<i>18</i>

# 1 Einleitung

## 1.1 Definition rheumatoider Erkrankungen

Systemische rheumatische Erkrankungen sind eine heterogene Gruppe von Krankheiten, die chronische Entzündungen, Schmerzen und Gewebeschäden verursachen und verschiedene Arten von Arthritis und systemische Bindegewebserkrankungen umfassen. Die Ätiologie ist meist unbekannt und ein Merkmal dieser Krankheitsbilder ist einerseits die Autoimmunität und andererseits die Autoinflammation, wobei beide Charakteristika auch gemeinsam auftreten können. (1) Der Schweregrad dieser Erkrankungen reicht von leichten systemischen Symptomen bis hin zu schweren organbezogenen oder lebensbedrohlichen Manifestationen, die häufig immunsuppressiver Behandlungen bedürfen. Daher führen sie auch immer wieder zu Krankenhauseinweisungen aufgrund der Grunderkrankung selbst oder der Nebenwirkungen durch die erforderliche medikamentöse Behandlung. (2)

Der rheumatische Formenkreis unterteilt sich in 4 große Sparten:

### 1. Rheumatoide Arthritis

Die rheumatoide Arthritis ist eine langanhaltende, entzündliche Systemerkrankung, die vor allem die Gelenke betrifft. Dabei kommt es zu einer chronischen Entzündung der Gelenkinnenhaut, was wiederum zu einer schleichenden Zerstörung der Gelenke führen kann. (3) Die Prävalenz der rheumatoiden Arthritis liegt bei  $< 1\%$  in der Gesamtbevölkerung und im Alter von  $> 55$  Jahren bei  $2\%$ . Die allgemeinen Symptome dieser Erkrankung sind Abgeschlagenheit, Schwitzen in der Nacht, eventuell subfebrile Temperaturen und Myalgien. Klassische klinische Symptome der rheumatoiden Arthritis sind Polyarthritis, eventuell Tendovaginitis (mit Karpaltunnelsyndrom und Sulcus-ulnaris-Syndrom), Bursitis und der Rheumaknoten. Zusätzlich können sich die Entzündungen außerhalb der Gelenke in anderen Organen und Geweben im Körper manifestieren, was als fakultative, zusätzliche Erscheinungsformen bezeichnet wird.

Mögliche extraartikuläre Manifestationen betreffen:

- Herz: Bei den Manifestationen am Herzen handelt es sich hauptsächlich um eine Perikarditis, Veränderungen der Herzklappen und einer granulomatösen Myokarditis.

- Lunge: COPD und Asthma bronchiale konnten bei Patient:innen mit rheumatoider Arthritis vermehrt festgestellt werden. Der Anteil der interstitiellen Lungenerkrankungen lag bei circa 15 % und die Pleuritis konnte im Rahmen von Autopsien zu 50% erfasst werden.
- Leber: Neben unspezifischen Leberenzym erhöhungen stellt die periportale Fibrose eine weniger häufige extraartikuläre Manifestation dar.
- Niere: In der Niere zeigen sich häufig Nebenwirkungen aufgrund der Medikation und selten kann eine fokale membranöse Glomerulonephritis auftreten.
- Augen: Bei extraartikulären Manifestationen an den Augen handelt es sich um eine Keratoconjunctivitis sicca bzw. Skleritis. Weniger häufig tritt hingegen ein Ulcus corneae auf, welches mit einer erhöhten Mortalität einhergeht.
- Gefäße: Das typische Krankheitsbild an den Gefäßen ist die rheumatoide Vasculitis, welche die digitale Vasculitis, subunguale Blutungen, Vasculitis der Vasa nervorum und eine vorzeitige Arteriosklerose beinhalten kann. (1)

## 2. Spondyloarthritiden

Die Prävalenz von Spondyloarthritiden beträgt in Europa circa 1 %. Sie bilden eine Gruppe von anhaltenden Entzündungsprozessen, die vor allem das Achsenskelett, große Gelenke und Sehnenansätze (Enthesiopathien) beeinträchtigen können. Ihre Assoziation mit HLA-B27 und das Fehlen von Rheumafaktoren können ineinander übergehen, jedoch hat diese Gruppe von Krankheiten folgende Symptome gemein:

- Entzündliche Rückenschmerzen ausgelöst durch eine Sakroiliitis und Befall der Wirbelsäule,
- asymmetrische Oligoarthritis,
- Entzündungen der Sehnenansätze und Bänder (Enthesiopathien),
- extraartikuläre Manifestationen an den Augen (Iritis oder Iridozyklitis) oder der Haut. (1)

Spondyloarthritiden können sich in den folgenden fünf Krankheitsbildern äußern:

- a. Reaktive Arthritis,
- b. ankylosierende Spondylitis (AS = Morbus Bechterew),
- c. enteropathische Arthritiden mit Sakroiliitis bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen,
- d. Psoriasis-Arthritis,
- e. undifferenzierte Spondyloarthritis.

Die Spondyloarthritiden werden mit Hilfe der ASAS(Assessment of Spondyloarthritis International Society)-Klassifikationskriterien in axiale und periphere Spondyloarthritiden eingeteilt. (1)

### **3. Systemische Autoimmunopathien des Bindegewebes (Kollagenosen)**

Diese sind eine Kategorie von chronisch entzündlichen Krankheiten, die hauptsächlich Bindegewebe, Muskulatur und innere Organe betreffen.

Zu diesem Formenkreis der Erkrankungen gehören: (3)

- *Systemischer Lupus erythematoses*

Grundsätzlich kann jedes Organ vom systemischen Lupus erythematoses betroffen sein, insbesondere das Bindegewebe der Gefäße, der Serosa und der Haut. Typisch für den systemischen Lupus erythematoses sind Autoantikörper gegen die native doppelsträngige Desoxyribonukleinsäure (dsDNA) und Nukleosomen. Die klassischen Symptome des systemischen Lupus werden mithilfe der ARA-Kriterien oder der komplexeren EULAR/ACR-Kriterien eingeteilt. Weitere verhältnismäßig häufige Symptome sind Fieber, allgemeine Schwäche, Gewichtsverlust, Myalgie und Muskelschwäche, gastrointestinale Beschwerden, Augenbeteiligung, das Raynaud-Phänomen, Phlebitis, ungeklärte Aborte, Alopezie und pulmonale Symptomatiken.

Eine Unterform des Lupus erythematoses ist der cutane Lupus erythematoses. Bei diesem ist nur die Haut betroffen und eine Beteiligung der übrigen Organe bleibt aus.(4)

Die nachfolgenden zwei Abbildungen zeigen die bereits erwähnten ARA- und EULAR/ACR-Kriterien, welche im Diagnoseverfahren des systemischen Lupus eingesetzt werden.

Im Bezug auf die Anwendung der EULAR/ACR-Kriterien ist folgendes zu beachten:

- Die Kriterien müssen nicht gleichzeitig vorhanden sein.
- In Frage kommen nur Patient:innen, welche ein positives ANA  $\geq 1:80$  aufweisen.
- Das Kriterium mit dem höchsten Wert innerhalb einer Domäne wird für die Berechnung des Gesamtscores verwendet.

- Ein Kriterium wird nicht in die Bewertung einbezogen, wenn es eine alternative mögliche Ursache dafür gibt.
- Ein systemischer Lupus erythematodes kann klassifiziert werden, wenn der Gesamtscore bei 10 oder mehr liegt und mindestens ein klinisches Kriterium vorhanden ist. (4)

Schmetterlingserythem (in ≈ 35 %)	Flaches oder erhabenes Erythem über dem Malarbereich mit Aussparung der nasolabialen Falte
Diskoider Ausschlag (→ Abb. 36.1)	Diskoid-erythematöse Hautveränderungen
Fotosensibilität (in ≈ 30 %)	Hautausschlag als unübliche Reaktion auf Sonnenlicht
Orale Ulzerationen	Orale oder nasopharyngeale Ulzera, meistens schmerzlos (v. a. im Schleimhautbereich des harten Gaumens)
Arthritis (in ≈ 65 %)	Nicht erosive Arthritis mit zwei oder mehr betroffenen peripheren Gelenken
Serositis	Pleuritis: anamnestisch pleuritischer Brustschmerz (in ≈ 17 %), auskultatorisch Reibegeräusch oder Pleuraerguss <b>oder</b> Perikarditis (in ≈ 8 %): dokumentiert durch EKG, Geräusch <b>oder</b> Perikarderguss
Nierenerkrankungen (in ≈ 30 %)	Andauernde Proteinurie (über 0,5 g pro Tag oder mehr als 3+ bei Urinstix) <b>oder</b> zelluläre Zylinder im Sediment
Neurologische Erkrankungen (in ≈ 20 %)	Epileptiforme Anfälle <b>oder</b> Psychose (ohne organische Ursache)
Hämatologische Veränderungen	Hämolytische Anämie <b>oder</b> Leukopenie (unter 4000/μl) bei zwei Messungen <b>oder</b> Lymphopenie (unter 1500/μl) bei zwei Messungen <b>oder</b> Thrombozytopenie (unter 100/nl) ohne Medikamentenvorgeschichte
Immunologische Veränderungen	Positive Antiphospholipid-Antikörper <b>oder</b> Anti-DNA-Antikörper <b>oder</b> Anti-Sm-Antikörper <b>oder</b> falsch positiver Syphilistest (mindestens über 6 Monate)
Antinukleäre Antikörper (ANA)	Positive ANA nach Ausschluss eines medikamenteninduzierten Lupus

*Abbildung 1: ARA-Kriterien zur Diagnostik des systemischen Lupus (4)*

Bereich	Gewichtung
<b>Konstitutionelle Symptome:</b>	
Fieber (> 38°C)	2
<b>Hämatologisch:</b>	
Leukopenie (< 4.000/μl)	3
Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl < 100.000/μl)	4
Autoimmunhämolyse	4
<b>Neuropsychiatrische Symptome:</b>	
Delir	2
Psychose	3
Krampfanfall (generalisiert oder partiell/fokal)	5
<b>Mukokutane Symptome:</b>	
Nichtvernarbende Alopezie	2

Ulzera des Mundes	2
Subakuter kutaner Lupus erythematodes oder diskoider Lupus erythematodes	4
Akuter kutaner Lupus	6
<b>Serös:</b>	
Pleura- oder Perikarderguss	5
Akute Perikarditis	6
<b>Bewegungsapparat:</b>	
Gelenkbeteiligung	6
<b>Niere:</b>	
Proteinurie (>0,5g/24h)	4
Nierenbiopsie Klasse II oder V Lupus-Nephritis	8
Nierenbiopsie Klasse III oder IV Lupus-Nephritis	10
<b>Antiphospholipid AK:</b>	
Antikardiolipin-AK oder Anti-beta2-Glykoprotein-1-AK oder Lupusantikoagulans	2
<b>Komplement-Proteine:</b>	
Niedriges C3 oder niedriges C4	3
Niedriges C3 und niedriges C4	4
<b>SLE-spezifische AK:</b>	
Anti-dsDNA-AK oder Anti-Smith-AK	6

**Abbildung 2: EULAR/ACR-Kriterien (4)**

- *Systemische Sklerose*

Bei der systemischen Sklerose kommt es zu einer überschießenden Bildung von Kollagen und einer fortschreitenden Fibrosierung der Haut und der viszerale Organe, welche letztlich zu Gefäßverschlüssen und einer Minderdurchblutung der Organe führt. (3) Die Prävalenz dieser Erkrankung liegt bei 1 bis 25 pro 100.000 Einwohner:innen pro Jahr, gehäuft auftretend bei Frauen im 3. bis 5. Lebensjahrzent. In der Klinik zeigt sich folgendes Bild:

- a.) Hautveränderungen, welche die drei Stadien Ödem, Induration und Atrophie durchlaufen,

b.) Arthralgien/Arthritis,

c.) Organmanifestationen:

- Gastrointestinaltrakt,
- fibrosierende Alveolitis und Lungenfibrose,
- Herzbeteiligung in Form einer Myokarditis, Myokardfibrose, Rhythmusstörungen und möglicherweise Perikarditis,
- pulmonal-arterielle Hypertonie,
- Nierenbeteiligung.

Fünf mögliche Formen des Verlaufes der systemischen Sklerose können sein:

1. Diffuse kutane systemische Sklerose (dcSSc, ~ 33 %),
2. limitierte kutane systemische Sklerose (lcSSc, ~ 45 %),
3. Overlap-Syndrom (10 %),
4. very early diagnosis of systemic sclerosis (VEDOSS),
5. systemische Sklerose sine scleroderma (< 2 %). (1)

- *Sjögren-Syndrom*

Das Sjögren-Syndrom betrifft vor allem die exokrinen Drüsen und löst chronisch entzündliche Prozesse aus, besonders an den Tränen- und Speicheldrüsen. (3)

Die zwei charakteristischen Symptome sind:

1. Keratoconjunctivitis sicca mit Xerophthalmie (Austrocknung der Augen),
2. verminderte Speichelsekretion mit Xerostomie (Austrocknung des Mundes).

Bezüglich der Ätiologie wird zwischen einer primären Form, deren Ursache nicht bekannt ist, und einer sekundären Form, welche das Sicca-Syndrom darstellt und bei rheumatoider Arthritis und anderen Kollagenosen sowie bei Hepatitis B oder C und primärer biliärer Cholangitis vorkommt, unterschieden.

In der Klinik zeigt sich das Sicca-Syndrom insbesondere durch ausgetrocknete Augen, einen trockenen Mund und der Austrocknung sonstiger Schleimhäute. Die Speichelzusammensetzung kann sich auch verändern und in 60 % der Fälle entsteht Karies. Darüber hinaus leiden 50 % der Betroffenen an einer Parotisschwellung, 40 % am Raynaud-Syndrom und 20 % an einer Lymphadenopathie. Zudem kann eine Ösophagitis entstehen. Die Arthritis, die in 70 % aller Fälle

auftritt, stellt das häufigste Symptom des Sicca-Syndroms dar. Zusätzlich ist auffallend, dass diese Patient:innen 10-mal häufiger an Allergien und Zöliakie leiden. (1)

- *Immunvermittelte Myopathien: Dermatomyositis/Polymyositis, nekrotisierende autoimmune Myopathie*

Bei diesen Erkrankungen finden chronisch entzündliche Prozesse hauptsächlich in der quergestreiften Muskulatur statt und auch die Haut kann entzündlich reagieren. Der Auslöser für die Polymyositis und Dermatomyositis ist nach wie vor unbekannt. Weiters konnte bis jetzt noch keine genaue Charakterisierung der Muskelzerstörung vorgenommen werden. Allerdings dürften Immunreaktionen eine Rolle spielen, da Autoantikörper und intrafaszikuläre, perifaszikuläre und perivaskuläre T-Zell-Infiltrate nachgewiesen werden konnten. In der Klinik treten die Beschwerden zu Beginn meist schleichend in Form von proximal betonter Muskelschwäche auf. Manchmal finden sich im Vorfeld stattgefundene grippale Episoden, das Raynaud-Phänomen und unspezifische Muskel- oder Gelenksbeschwerden. Häufig beklagen sich Patient:innen über muskelkaterartige Myalgien. Hinzu kommen Probleme beim schnellen Gehen, Treppensteigen und beim Aufstehen aus dem Sitzen. Einfache Aufgaben, wie Gegenstände zu tragen oder sich die Haare zu kämmen, bereiten den Betroffenen außergewöhnliche Mühe. Charakteristisch ist die Involvierung der Hals- und Schlundmuskulatur, welche sich durch Beschwerden beim Aufrechthalten des Kopfes, beim Schlucken, beim Sprechen und in der Behinderung der Atmung äußern kann.

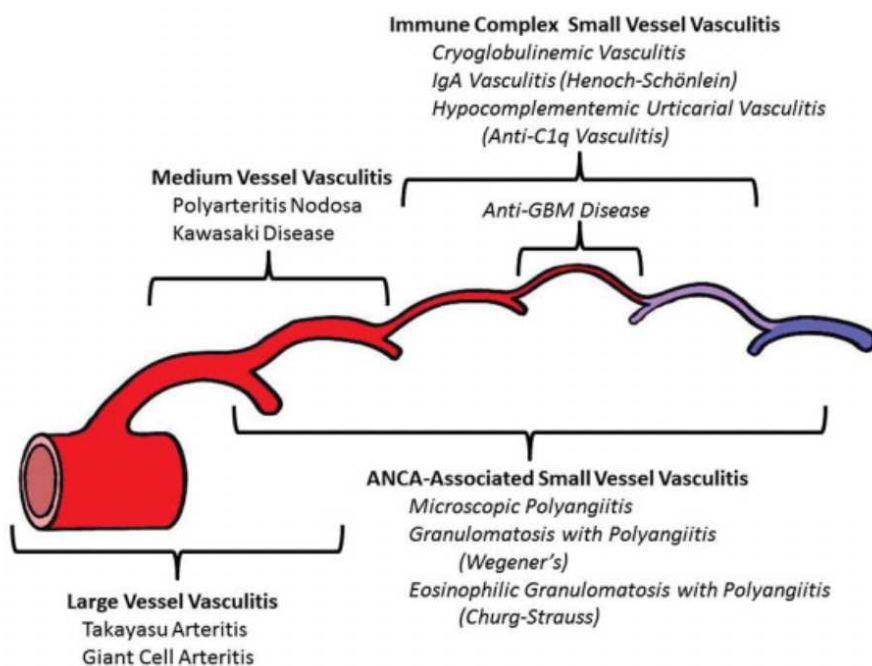
Die nekrotisierende autoimmune Myopathie zeichnet sich durch eine plötzlich beginnende und schnell fortschreitende Muskelschwäche aus, welche sich gehäuft an der unteren Extremität manifestiert. Zusätzlich kommen in 30 % der Fälle Schluckbeschwerden und eine schwache Halsmuskulatur und in circa 65 % eine Beteiligung des Herzens mit Anzeichen einer Herzinsuffizienz hinzu. (3)

- *Mischkollagenose (MCTD) bzw. Sharp-Syndrom*

Bei der Mischkollagenose können sich Symptome der Polymyositis, der systemischen Sklerose, des Raynaud-Phänomens, des systemischen Lupus erythematoses und der rheumatoiden Arthritis überlappen. (3)

#### 4. Primäre Vaskulitiden

Primäre Vaskulitiden sind eine Gruppe persistierender entzündlicher Erkrankungen, die in erster Linie die Blutgefäße betreffen. Diese Erkrankungen manifestieren sich oft durch Entzündungen in den Gefäßwänden und können eine breite Palette von Organen und Geweben im Körper beeinflussen. Häufig sind der Bewegungsapparat sowie innere Organe von den entzündlichen Prozessen betroffen. Der Ursprung der primären Vaskulitiden ist unbekannt. Aktuell wird davon ausgegangen, dass sie aus verschiedenen pathologischen Reaktionen des Immunsystems resultieren. (3)



*Abbildung 3: Einteilung der primären Vaskulitiden (Chapel-Hill Consensus Conference 2012) (5)*

Wie bereits oben in der Abbildung ersichtlich, werden die einzelnen Vaskulitiden anhand der betroffenen Gefäßgröße in kleine, mittelgroße und große Gefäße eingeteilt.

Vaskulitiden der kleinen Gefäße werden unterteilt in ANCA-assoziierte Vaskulitiden und solche, die nicht mit ANCA assoziiert sind.

Zu den ANCA-assoziierten Vaskulitiden zählen:

- Granulomatose mit Polyangiitis (Morbus Wegener),
- mikroskopische Polyangiitis,
- eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (Churg-Strauss-Syndrom).

### Zu den nicht-ANCA-assoziierten Vaskulitiden zählen:

- IgA-Vaskulitis (Purpura Schönlein-Henoch),
- kryoglobulinämische Vaskulitis,
- hypokomplementämische Urtikaria-Vaskulitis (Anti-C1q-Vaskulitis).

Die Riesenzellarteriitis und die Takayasu-Arteriitis sind andererseits Beispiele für eine Vaskulitis der großen Gefäße, und die klassische Panarteriitis nodosa und das Kawasaki-Syndrom für die der mittelgroßen Gefäße. (5)

## **1.2 Diagnostik**

In der Diagnostik rheumatoider Erkrankungen stellt die ausführliche Schmerzanamnese den zentralen Faktor dar. In weiterer Folge wird auch nach vorausgegangenen Infekten, Symptomen an Augen, Haut, Gastrointestinal- oder Urogenitaltrakt, Herz und Lunge gefragt, da diese oft den ausschlaggebenden Hinweis für eine Diagnose geben. Zudem sollte die Familienanamnese berücksichtigt werden, da sie Rückschlüsse auf genetische Dispositionen zulässt.

Rheumatische Erkrankungen stellen oft Systemerkrankungen dar. Deswegen muss eine Untersuchung des gesamten Körpers vorgenommen werden, welche folgende Punkte beinhaltet:

- Inspektion,
- Palpation,
- Gelenkfunktion.

Auch im Labor könnten, abhängig von der Krankheitsaktivität, verschiedene Veränderungen wie die Erhöhung der Akute-Phase-Proteine (C-reaktives Protein, Alpha-2-Globuline), die Beschleunigung der Blutsenkung (BSG) und die Vermehrung der Blutplättchen (Thrombozytose) festgestellt werden. Ein weiterer zentraler Punkt ist die Immundiagnostik und die damit einhergehende Suche nach Autoantikörpern, genetischen Markern sowie anderen Veränderungen, die Hinweise auf ein aktiviertes Immunsystem geben. Bei der Betrachtung der Synovialflüssigkeit wird ein Augenmerk auf das Aussehen (klar, eitrig, trüb), die Viskosität, die Leukozytenzahl (Norm:  $< 200/\mu\text{l}$ , Reizerguss  $< 1000/\mu\text{l}$ , rheumatoide Arthritis  $> 2000/\mu\text{l}$ , bakterielle Entzündung  $> 20.000/\mu\text{l}$ ) und die Differenzierung der Leukozyten gelegt. Darüber hinaus ist der Nachweis von Kristallen und Bakterien essenziell, da beispielsweise ein eitriges Gelenkerguss eine Notfallsituation darstellt. Zusätzlich kann anhand von gewissen Immunphänomenen auch auf einzelne Krankheiten geschlossen werden. Bei der

rheumafaktor-positiven oder auch seropositiven rheumatoiden Arthritis liegen etwa der Rheumafaktor (RF) und Antikörper gegen zyklische zitrullinierte Peptide (Anti-CCP-AK, ACPA) vor.

Spondyloarthritis weisen hingegen das Human Leukocyte Antigen B27 (HLA-B27) auf. Für die reaktive Arthritis spricht eine Infektserologie, während in Falle von primären Vasculitiden häufig ANCA nachgewiesen werden können. (3)

### 1.3 Säulen der Therapie

Die Therapie der rheumatologischen Erkrankungen ist multimodal und umfasst eine symptomatische (Schmerz-)Therapie, eine von der spezifischen Grunderkrankung abhängige Immunmodulation/-suppression und nicht zuletzt auch eine gezielte Physiotherapie.

Die wichtigsten Säulen dieser Therapie beinhalten:

- Entzündungshemmung, um das Gewebe zu schützen und die Schmerzen zu lindern. Dabei werden NSAR und Glukokortikoide verordnet.
- Immunmodulation/-suppression: Je nach Krankheitsaktivität gelangen folgende Wirkstoffe zur Anwendung:
  - Sulfasalazin,
  - Chloroquin/Hydroxychloroquin,
  - Methotrexat,
  - Leflunomid,
  - Azathioprin,
  - Mycophenolat,
  - JAK-Inhibitoren,
  - Zytokin-Inhibitoren (Anti-TNF und löslicher TNF-Rezeptor, Anti-IL-1 $\beta$ /IL-1-Rezeptorantagonist, Anti-IL-6-Rezeptor, Anti-IL-17, Anti-IL-12/23),
  - Kostimulationsblockade (Abatacept),
  - B-Zelldepletion (Rituximab),
  - Cyclophosphamid.
- Physiotherapie und physikalische Maßnahmen, welche einer Muskelatrophie und Bewegungseinschränkungen vorbeugen und die Funktion der Gelenke verbessern sollen. (3)

## 1.4 Grundlagen von Autoimmunkrankheiten

Eine Autoimmunkrankheit entsteht, wenn das Immunsystem nicht mehr zwischen körpereigenem Gewebe und fremden Substanzen unterscheiden kann und körpereigenes Gewebe anzugreifen beginnt. Normalerweise verteidigt das Immunsystem den Wirt vor schädlichen Mikroorganismen, ohne eigenes Gewebe zu schädigen. Dabei kontrollieren verschiedene Mechanismen der Regulation die Autoreaktivität und stellen somit sicher, dass das Immunsystem tolerant gegenüber körpereigenen Strukturen bleibt.

Kommt es nun beispielsweise durch eine genetische Disposition des Wirts sowie durch epigenetische und umweltbedingte Faktoren zum Versagen dieser intrinsischen und extrinsischen Mechanismen zur Regulierung der Immunzellen, kann dies den Zusammenbruch der Toleranz und damit die Entwicklung einer Autoimmunerkrankung bewirken.

Bei autoimmunen rheumatischen Erkrankungen wie zum Beispiel der rheumatoiden Arthritis und dem systemischen Lupus erythematodes werden durch eine gestörte Immunregulation autoreaktive T-Zellen und B-Zellen aktiviert, welche sich vermehren und zu schädlichen pathogenen T-Zellen und Plasma-B-Zellen differenzieren, die autoreaktive Antikörper bilden und zu Entzündungen und Gewebeschäden im Körper führen. Im Falle der rheumatoiden Arthritis werden unter dieser fehlenden Selbsttoleranz Autoantikörper wie der Rheumafaktor und anticitrullinierte Protein-Antikörper gebildet. (6)

Laut gegenwärtigem Forschungsstand sind Autoimmunkrankheiten nicht heilbar, jedoch gibt es fortschrittliche Behandlungen mit Immunsuppressiva wie DMARDs, Steroiden oder Biologika, die zum Abbau der B- Zellen oder Entzündungshemmung führen. (6)

## 1.5 Gründe für die Aufnahme auf eine Intensivstation

In der Literatur gibt es große Unterschiede in der Beschreibung der Zusammensetzung von rheumatologischen Kohorten, die auf der Intensivstation aufgenommen und behandelt werden. In einer Reihe von Studien wurde berichtet, dass systemische Bindegewebserkrankungen am häufigsten vorkommen. In der Studie von Bernal-Macias et al. aus dem Jahr 2015 beispielsweise war die häufigste rheumatologische Erkrankung auf einer internistischen Intensivstation der systemische Lupus erythematodes (46 %), gefolgt von der systemischen Sklerose (20 %) und der rheumatoiden Arthritis (18 %). In anderen Studien hingegen wurden Patient:innen mit rheumatoider Arthritis als größte Gruppe unter den kritisch kranken Patient:innen mit rheumatologischen Grunderkrankungen auf Intensivstationen genannt (7,

8). Häufige Ursachen für die Aufnahme auf Intensivstationen sind einerseits die Manifestationen der Grunderkrankungen selbst, andererseits auch die Infektionen unter der laufenden Immunsuppression. (2) Die Gründe für die Aufnahme auf eine Intensivstation variieren somit deutlich je nach Zusammensetzung der Studienkohorten.

## **1.6 Aufzeigen der Kenntnis- und Forschungslücken**

Aus der oben genannten heterogenen Studienlage ergibt sich die Notwendigkeit, eine aktuelle Übersicht über die Verteilung der einzelnen rheumatologischen Grunderkrankungen auf der Intensivstation herzustellen und die damit verbundenen Aufnahmegründe systematisch zu erfassen.

## **1.7 Begründung der Fragestellung**

Durch die rasante Weiterentwicklung der pharmazeutischen Möglichkeiten im Bereich der Immunsuppression sind immer mehr Patient:innen mit rheumatologischen Grunderkrankungen über Jahre und Jahrzehnte gut mit einer Immunsuppression führbar. Andererseits steigt damit auch die Gefahr opportunistischer Infektionen. Daher ist es essentiell, eine aktuelle Kohorte von kritisch kranken Patient:innen mit rheumatologischen/autoimmunen Grunderkrankungen auf Intensivstation zu erfassen, um einen umfassenden Überblick über die Morbidität und Mortalität dieser Population zu erhalten und die intensivmedizinische Behandlung anhand dieser Ergebnisse besser auszurichten.

## **1.8 Zielsetzung und Einschränkungen / Abgrenzungen**

Das Ziel dieser retrospektiven Observationsstudie ist die genaue Beschreibung von Morbidität und Mortalität rheumatologischer/autoimmuner Patient:innen auf der internistischen Intensivstation an der Medizinischen Universität Graz in den letzten drei Jahren. Im Detail soll in dieser Studie die Art der rheumatologischen/autoimmunen Grunderkrankung, der exakte Aufnahmegrund, die Krankheitsschwere, die klinischen und laborchemischen Charakteristika bei Aufnahme auf die Intensivstation, die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation und im Krankenhaus und die Mortalität von Patient:innen mit rheumatologischen/autoimmunen Grunderkrankungen systematisch erfasst und in Vergleich zu Patient:innen ohne rheumatologische/autoimmune Grunderkrankungen gestellt werden.

## 2 Material und Methoden

Im Rahmen dieser Diplomarbeit wird eine Kohorte von kritisch kranken Patient:innen mit rheumatologischen/autoimmunen Grunderkrankungen beschrieben, die im Zeitraum vom 02.01.2021 bis zum 01.08.2023 auf der Allgemeinen Intensivstation der Univ.-Klinik für Innere Medizin am LKH Graz behandelt wurde. Diese Kohorte wurde in einer retrospektiven deskriptiven Analyse einem Vergleichskollektiv ohne autoimmune/rheumatologische Grunderkrankungen gegenübergestellt, die im gleichen Zeitraum auf der Allgemeinen Intensivstation der Univ.-Klinik für Innere Medizin behandelt wurde.

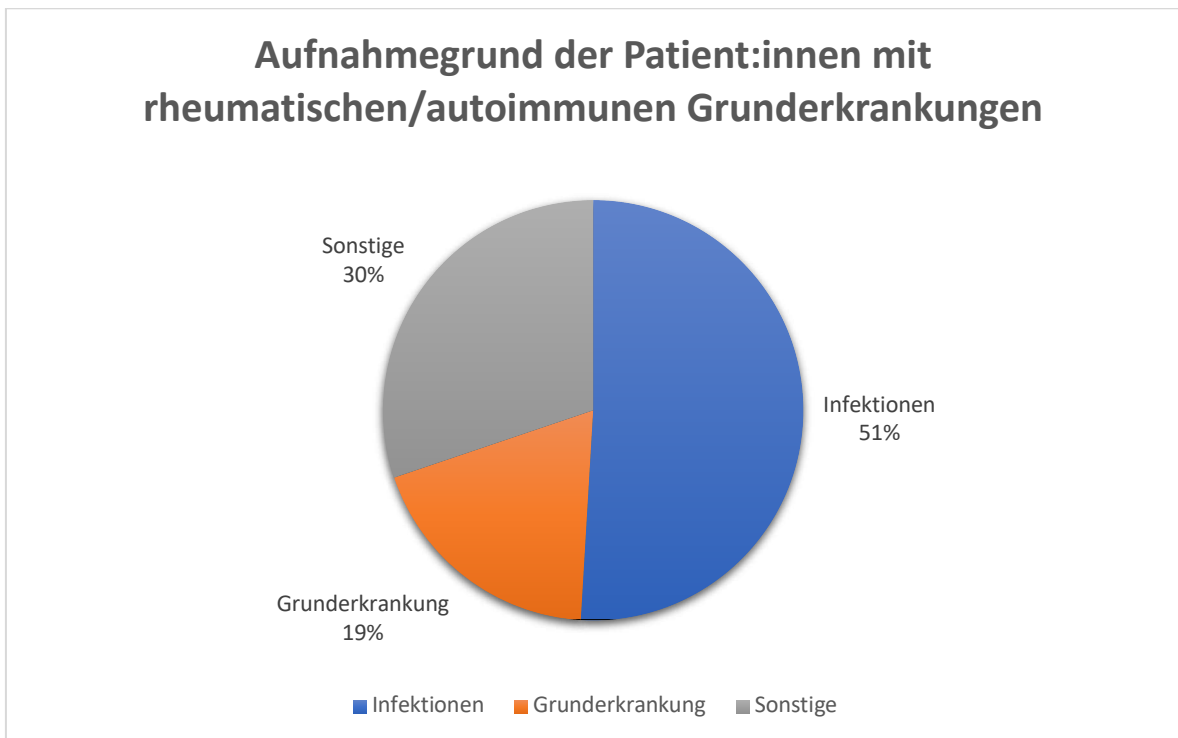
Ziel dieser Diplomarbeit ist es, die Morbidität und Mortalität von kritisch kranken Patient:innen mit rheumatischen/autoimmunen Grunderkrankungen näher zu charakterisieren, um damit letztlich das Management und Outcome dieser Patient:innen nachhaltig zu verbessern. Es handelt sich somit um eine retrospektive Observationsstudie. Sämtliche Variablen wurden im Rahmen der klinischen Routine erhoben. Diese deskriptive Analyse wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz am 15.09.2023 bewilligt (EK-Nummer 35-441 ex 22/23).

Die Datenerhebung wurde pseudonymisiert durchgeführt. Die Pseudonymisierung erfolgte durch die Vergabe einer fortlaufenden Patient:innenzahl. Die studienrelevanten Patient:innendaten wurden einerseits durch das krankenhausträgerspezifische Arbeitsprogramm Meddocs und andererseits durch die Fieberkurve in Papierform erhoben. Mit Hilfe von Microsoft Excel wurden die einzelnen Werte tabellarisch aufbereitet und statistisch durch das Programm SPSS bearbeitet, um die Studienergebnisse adäquat auswerten zu können.

Bei der Datenerhebung wurden vor allem die ICU-Mortalität, die Krankenhausmortalität, die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation und im Krankenhaus, die Krankheitsschwere in Form des SOFA-Scores und Organersatzverfahren berücksichtigt. Zusätzlich dazu wurden auch die Laborwerte bei Aufnahme auf die Intensivstation und patient:innenspezifische Daten wie das Geschlecht, das Alter, das Gewicht, die Größe, die Grunderkrankung und der Grund für die Aufnahme auf die Intensivstation erfasst.

### 3 Ergebnisse / Resultate mit graphischen Darstellungen

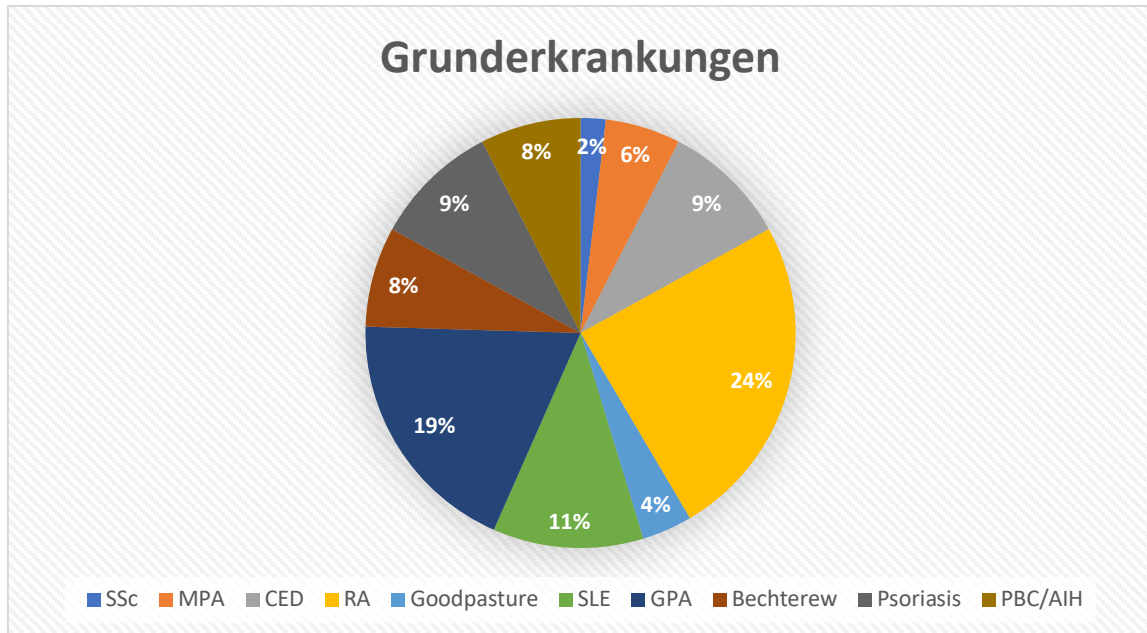
Insgesamt wurden 53 Patient:innen mit rheumatologischen/autoimmunen Grunderkrankungen im Zeitraum vom 02.01.2021 bis zum 01.08.2023 auf der Allgemeinen Medizin-Intensivstation der Univ.-Klinik für Innere Medizin behandelt. In über der Hälfte der Fälle war eine akute Infektion der Aufnahmegrund, der für diese Patient:innen mit rheumatischen/autoimmunen Grunderkrankungen eine Intensivbehandlung notwendig machte. In 19 % der Fälle führte die Grunderkrankung selbst zum Intensivaufenthalt (siehe Abbildung 4).



**Abbildung 4:** Aufnahmegründe von kritisch kranken Patient:innen mit rheumatischen/autoimmunen Grunderkrankungen auf der Intensivstation

Abbildung 5 zeigt die relative Häufigkeit der einzelnen Grunderkrankungen in der untersuchten Kohorte. Den größten Anteil nahmen Patient:innen mit einer rheumatoiden Arthritis ein (24 %), gefolgt von Patient:innen mit einer Granulomatose mit Polyangiitis (19 %). Geordnet nach Häufigkeit folgten die Grunderkrankungen des systemischen Lupus erythematoses (11 %), die Psoriasis (9 %), chronisch entzündliche Darmerkrankungen (9 %), der Morbus Bechterew (8 %), die primär biliäre Cholangitis/autoimmune Hepatitis (8 %) und die

mikroskopische Polyangiitis (6 %). Es befanden sich lediglich zwei Patienten mit Goodpasture-Syndrom und eine Patientin mit einer systemischen Sklerose in der untersuchten Kohorte.



**Abbildung 5: Häufigkeit der rheumatischen/autoimmunen Grunderkrankungen im Kollektiv von kritisch kranken Patient:innen** SSc = systemische Sklerose, MPA = mikroskopische Polyangiitis, CED = chronisch entzündliche Darmerkrankungen, RA = rheumatoide Arthritis, SLE = systemischer Lupus erythematoses, GPA = Granulomatose mit Polyangiitis, PBC = primär biliäre Cholangitis, AIH = autoimmune Hepatitis.

Die klinischen und biochemischen Charakteristika dieser 53 Patient:innen mit rheumatischen/autoimmunen Grunderkrankungen sind in der Tabelle 1 und Tabelle 2 zusammengefasst und wurden mit 349 Intensivpatient:innen ohne rheumatologische/autoimmune Grunderkrankungen aus demselben Zeitraum verglichen.

**Tabelle 1:** Klinische Charakteristika der Studienkohorte

	Gesamte Kohorte (n = 402)	Patient:innen ohne rheumatologische/autoimmune Grunderkrankungen (N = 349, 87 %)	Patient:innen mit rheumatologischer/autoimmuner Grunderkrankung (N = 53, 13 %)	p-Wert
Alter (Jahre)	64 [52–73]	63 [51–73]	65 [55–74]	0,746
weibliches Geschlecht	144 (36 %)	119 (34 %)	25 (47 %)	0,064
Gewicht (kg)	75 [65–85]	75 [65–85]	73 [60–81]	0,154
Größe (m)	1,71 [1,65–1,80]	1,72 [1,66–1,80]	1,70 [1,65–1,75]	<b>0,028</b>
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24 [22–27]	24 [22–27]	24 [21–27]	0,332
GCS	15 [8–15]	15 [10–15]	15 [6–15]	0,745
SAPS3-Score	53 [44–64]	52 [43–63]	59 [49–70]	<b>0,015</b>
TISS28-Score	31 [25–36]	31 [25–35]	32 [26–37]	0,408
SOFA-Score	4 [2–8]	4 [2–8]	6 [4–10]	<b>0,003</b>
ICU-Aufenthaltsdauer (Tage)	3 [2–7]	3 [2–6]	5 [3–10]	<b>0,003</b>
Krankenhaus-Aufenthaltsdauer (Tage)	9 [4–18]	8 [4–16]	14 [5–32]	<b>0,002</b>
ICU-Mortalität	63 (16 %)	47 (14 %)	16 (30 %)	<b>0,002</b>
Krankenhaus-Mortalität	79 (20 %)	62 (18 %)	17 (32 %)	<b>0,015</b>

*Abkürzungen:* BMI = Body-Mass-Index; GCS = Glasgow Coma Scale; ICU = Intensive Care Unit (= Intensivstation); SAPS3 = Simplified Acute Physiology Score 3; SOFA = Sequential Organ Failure Assessment; TISS28 = Therapeutic Intervention Scoring System 28. Statistisch signifikant unterschiedliche p-Werte sind fettgedruckt.

Patient:innen mit rheumatologischen/autoimmunen Grunderkrankungen unterschieden sich im vorliegenden Studienkollektiv hinsichtlich ihres Alters und Körpergewichts nicht von Patient:innen ohne rheumatologische/autoimmune Grunderkrankungen (Tabelle 1). Der leicht höhere Anteil an weiblichen Patient:innen in der Gruppe der Patient:innen mit rheumatologischen/autoimmunen Grunderkrankungen war nicht statistisch signifikant (47 % vs. 34 %;  $p = 0,064$ ). Auffallend war hingegen, dass rheumatologische/autoimmune Patient:innen auf der Intensivstation einen signifikant höheren SAPS3-Score (59 vs. 52;  $p = 0,015$ ) und einen deutlich höheren medianen SOFA-Score hatten (6 vs. 4;  $p = 0,003$ ). Der SAPS3-

Score ist ein Maßstab für die Krankheitsschwere bei Aufnahme auf die Intensivstation, der SOFA-Score ein Maßstab für das Ausmaß des Multiorganversagens. Dazu passt, dass die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation und im Krankenhaus bei Patient:innen mit rheumatologischen/autoimmunen Grunderkrankungen jeweils signifikant länger war als jene im Vergleichskollektiv (5 vs. 3 Tage;  $p = 0,003$  bzw. 14 vs. 8 Tage;  $p = 0,002$ ). Parallel dazu waren auch ICU- und Krankenhausmortalität bei rheumatologischen/autoimmunen Patient:innen auf der Intensivstation signifikant höher. So hatten etwa Patient:innen mit rheumatologischen/autoimmunen Grunderkrankungen eine ICU-Mortalität von 30 %, während Patient:innen ohne rheumatologische/autoimmune Grunderkrankungen eine ICU-Mortalität von 14 % aufwiesen ( $p = 0,002$ ). Die Krankenhausmortalität von kritisch kranken rheumatologischen/autoimmunen Patient:innen betrug in dieser klinischen Studie 32 %, jene der kritisch kranken Patient:innen ohne rheumatologische/autoimmune Grunderkrankungen 18 % ( $p = 0,015$ ). Damit war die Mortalität von kritisch kranken Patient:innen mit rheumatologischen/autoimmunen Grunderkrankungen jeweils in etwa doppelt so hoch wie im Vergleichskollektiv. Diese Unterschiede finden ihren Niederschlag auch in den laborchemischen Messparametern, die bei der Aufnahme auf die Intensivstation erhoben wurden und in Tabelle 2 zusammengefasst sind.

**Tabelle 2:** Laborchemische Charakteristika der Studienkohorte

	Gesamte Kohorte (n = 402)	Patient:innen ohne rheumatologische/autoimmune Grunderkrankungen (N = 349, 87 %)	Patient:innen mit rheumatologischer/autoimmuner Grunderkrankung (N = 53, 13 %)	p-Wert
Leukozyten (G/L)	10,7 [7,5–14,8]	10,7 [7,4–14,8]	10,9 [7,7–16,7]	0,604
Hämoglobin (g/dL)	11,7 [9,4–13,6]	11,9 [9,9–13,8]	9,8 [8,6–12,2]	< <b>0,001</b>
Thrombozyten (G/L)	210 [143–281]	210 [154–276]	208 [99–293]	0,737
CRP (mg/L)	23 [5–104]	19 [4–94]	88 [19–195]	< <b>0,001</b>
PCT (ng/mL)	0,37 [0,09–1,59]	0,27 [0,07–1,39]	1,11 [0,43–4,11]	< <b>0,001</b>
Na (mmol/L)	138 [134–141]	138 [134–141]	137 [133–140]	0,491
K (mmol/L)	4,2 [3,8–4,6]	4,2 [3,8–4,7]	4,4 [3,8–4,6]	0,587
Ca (mmol/L)	2,22 [2,09–2,30]	2,22 [2,10–2,30]	2,17 [2,08–2,27]	0,231
PO <sub>4</sub> (mmol/L)	1,17 [0,94–1,47]	1,15 [0,93–1,42]	1,33 [1,02–1,81]	<b>0,003</b>
Kreatinin (mg/dL)	1,11 [0,81–1,71]	1,05 [0,79–1,60]	1,42 [0,90–3,32]	<b>0,002</b>
Harnstoff (mg/dL)	43 [28–74]	42 [27–67]	64 [37–106]	< <b>0,001</b>
Bilirubin (mg/dL)	0,57 [0,35–1,08]	0,56 [0,35–1,01]	0,65 [0,37–1,38]	0,379
GGT (U/L)	47 [24–103]	47 [24–107]	47 [22–90]	0,563
AST (U/L)	37 [22–80]	36 [22–79]	38 [24–101]	0,719
ALT (U/L)	26 [16–45]	27 [17–45]	22 [14–45]	0,206
CK (U/L)	107 [58–294]	120 [63–296]	62 [28–137]	< <b>0,001</b>
LDH (U/L)	245 [185–376]	239 [183–356]	296 [200–550]	<b>0,014</b>
INR	1,06 [0,97–1,23]	1,06 [0,97–1,23]	1,13 [1,02–1,33]	<b>0,013</b>
Protein (g/dL)	6,1 [5,5–6,6]	6,1 [5,6–6,6]	5,7 [5,1–6,1]	< <b>0,001</b>
Albumin (g/dL)	3,3 [2,9–3,8]	3,4 [3,0–3,8]	3,0 [2,5–3,2]	< <b>0,001</b>
Laktat (mmol/L)	1,1 [0,7–1,9]	1,2 [0,7–2,0]	1,0 [0,6–1,6]	0,404
OI (mmHg)	287 [190–391]	292 [190–394]	256 [179–357]	0,127

*Abkürzungen:* CRP = C-reaktives Protein; PCT = Procalcitonin; GGT = Gamma-Glutamyltransferase; AST = Aspartataminotransferase; ALT = Alaninaminotransferase; CK = Kreatinkinase; LDH = Laktatdehydrogenase; INR = International normierte Ratio; Na = Natrium; K = Kalium; Ca = Kalzium, PO<sub>4</sub> = Phosphat; OI = Oxygenierungsindex. Statistisch signifikant unterschiedliche p-Werte sind fettgedruckt.

Bei Patient:innen mit rheumatologischen/autoimmunen Grunderkrankungen waren die systemischen Entzündungszeichen statistisch signifikant erhöht. So waren das C-reaktive Protein (88 mg/L vs. 19 mg/L,  $p < 0,001$ ) und Procalcitonin (1.11 ng/mL vs 0.27 ng/mL;  $p < 0,001$ ) bei kritisch kranken Patient:innen mit rheumatologischen/autoimmunen Grunderkrankungen deutlich höher als im Vergleichskollektiv.

Die Nierenretentionswerte mit Serum-Kreatinin (1,42 mg/dL vs. 1,05 mg/dL;  $p = 0,002$ ), Serum-Harnstoff (64 mg/dL vs. 42 mg/dL;  $p < 0,001$ ) und Serumphosphat (1,33 mmol/L vs. 1,15 mmol/L;  $p = 0,003$ ) waren bei Patient:innen mit rheumatologischen/autoimmunen Grunderkrankungen ebenso signifikant höher als im Vergleichskollektiv. Es fand sich umgekehrt kein signifikanter Unterschied in der Anzahl der Thrombozyten, im Serumbilirubin oder im Oxygenierungsindex zwischen den zwei Vergleichsgruppen. Somit waren die signifikanten Unterschiede im SOFA-Score in erster Linie durch die unterschiedlichen Serumkreatininwerte bedingt.

Patient:innen mit rheumatologischen/autoimmunen Grunderkrankungen hatten zudem eine signifikant erhöhte INR mit 1,13 verglichen mit 1,06 im Vergleichskollektiv ( $p = 0,013$ ). Bemerkenswert war die niedrigere Kreatinkinase bei kritisch kranken Patient:innen mit rheumatologischen/autoimmunen Grunderkrankungen im Vergleich zu Patient:innen ohne rheumatologische/autoimmune Grunderkrankungen (62 U/L vs 120 U/L;  $p < 0,001$ ).

## 4 Diskussion

### 4.1 Antworten auf die Forschungsfragen

Das primäre Ziel dieser retrospektiven Observationsstudie war die genaue Beschreibung von Morbidität und Mortalität rheumatologischer/autoimmuner Patient:innen auf einer internistischen Intensivstation. Zudem wurden diese Parameter in einen breiteren Kontext gestellt und mit Messwerten von Patient:innen ohne rheumatologische/autoimmune Vorerkrankung verglichen. Bereits in früheren Forschungsarbeiten konnte gezeigt werden, dass möglicherweise Unterschiede zwischen kritisch erkrankten Patient:innen mit und ohne rheumatischer/autoimmuner Grunderkrankung bestehen. Ein Beispiel dafür ist eine Studie aus dem Jahr 2019 aus Deutschland verfasst von Keyßer et al. , welche sich mit dem erhöhten Risiko, auf eine Intensivstation aufgenommen zu werden, und der gesteigerten Sterblichkeit von rheumatisch erkrankten Patient:innen beschäftigt hatte. (9) Die vorliegende klinische Studie bestätigt diese Untersuchungen und hinterlegt sie mit exakten und aktuellen Zahlen zur ICU-Mortalität, der Krankenhausmortalität, der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation und im Krankenhaus, der Krankheitsschwere in Form des SOFA-Scores und Angaben zu Organersatzverfahren.

In dem Zeitraum zwischen Januar 2021 und August 2023 wurden auf der Allgemeinen Medizin-Intensivstation der Univ.-Klinik für Innere Medizin insgesamt 53 Patient:innen mit rheumatologischen/autoimmunen Grunderkrankung behandelt. Über die Hälfte dieser Patient:innen mit rheumatologischen/autoimmunen Erkrankungen mussten aufgrund einer Infektion intensivmedizinisch behandelt werden. Zurückzuführen ist diese Häufung an schweren Infektionen in erster Linie auf den mittlerweile breiten Einsatz von Immunsuppressiva in der Behandlung von rheumatischen Erkrankungen. Diese Medikamentengruppe hat einen etablierten Stellenwert in der Behandlung von rheumatologischen Erkrankungen, führt jedoch als Nebenwirkung zu vermehrten Infektionen, die aufgrund der assoziierten Immunschwäche oft kompliziert verlaufen und daher eine intensivmedizinische Behandlung erfordern. Der zweithäufigste Aufnahmegrund war mit 19 % die Erstmanifestation bzw. Exazerbation der Grunderkrankung selbst, die eine Behandlung auf der Intensivstation notwendig machten.

In der vorliegenden Studie stellte die rheumatoide Arthritis mit 24 % die häufigste Erkrankung in der Kohorte von Patient:innen mit rheumatologischen Erkrankungen dar, am zweit-

häufigsten waren Patient:innen mit einer Granulomatose mit Polyangiitis (19 %). Die restlichen 57 % teilten sich auf den systemischen Lupus erythematoses mit 11 %, die Psoriasis mit 9 %, chronisch entzündliche Darmerkrankungen mit ebenfalls anteiligen 9 %, den Morbus Bechterew mit 8 %, die primär biliäre Cholangitis/autoimmune Hepatitis mit 8 % und die mikroskopische Polyangiitis mit 6 % auf. Nur zwei Patienten waren an einem Goodpasture-Syndrom und eine Patientin an einer systemischen Sklerose erkrankt. Diese Krankheitsverteilung spiegelt grob die Prävalenz dieser Erkrankungen in der Gesamtbevölkerung im Einzugsgebiet der Steiermark wider.

Bei einem Vergleich der klinischen und biochemischen Charakteristika dieser kritisch kranken Patient:innen mit rheumatologischen/autoimmunen Grunderkrankungen und einem Kontrollkollektiv ohne rheumatologische/autoimmune Grunderkrankungen zeigte sich kein Unterschied in Hinblick auf das Alter, das Körpergewicht oder die Geschlechterverteilung. Allerdings unterschieden sich einerseits die Krankheitsschwere und andererseits das Ausmaß des Multiorganversagens mit einem signifikant höheren SAPS3-Score (59 vs. 52;  $p = 0,015$ ) und einem deutlichen höheren medianen SOFA-Score (6 vs. 4;  $p = 0,003$ ) bei Patient:innen mit rheumatologischen/autoimmunen Grunderkrankungen. Parallel dazu waren auch die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation und im Krankenhaus länger und die ICU-Mortalität im Vergleich zu Patient:innen ohne rheumatologische/autoimmune Erkrankungen höher ( $p = 0,002$ ). Die Krankenhausmortalität betrug bei rheumatisch/autoimmun erkrankten Studienteilnehmern:innen mit 32 % fast das Doppelte von Studienteilnehmer:innen ohne eine rheumatische/autoimmune Vorerkrankung, deren Wert bei 18 % ( $p = 0,015$ ) lag.

Nicht nur bei Intensivkennzahlen wie dem SOFA-Score oder dem SAPS3-Score konnten Unterschiede dokumentiert werden, sondern auch bei den Laborparametern am Tag der Aufnahme auf die Intensivstation fanden sich signifikante Unterschiede. So waren etwa die systemischen Entzündungszeichen mit dem C-reaktiven Protein ( $p < 0,001$ ) und Procalcitonin ( $p < 0,001$ ) bei Intensivpatient:innen mit rheumatologischen/autoimmunen Grunderkrankungen deutlich höher als bei Intensivpatient:innen ohne diese Grunderkrankungen. Zusätzlich hatten rheumatisch/autoimmun erkrankte Patient:innen eine signifikant höhere INR von durchschnittlich 1,13 verglichen zu 1,06 bei Patient:innen ohne rheumatologische/autoimmune Grunderkrankungen ( $p = 0,013$ ). Serum-Kreatinin (1,42 mg/dL vs. 1,05 mg/dL;  $p = 0,02$ ), Serum-Harnstoff (64 mg/dL vs. 42 mg/dL;  $p < 0,01$ ) und Serumphosphat (1,33 mmol/L vs. 1,15 mmol/L;  $p = 0,003$ ) waren ebenso höher. Insbesondere die erhöhten Serum-Kreatinin-Werte trugen wesentlich zu den erhöhten SOFA-Score-Werten bei Pati-

ent:innen mit rheumatologischen/autoimmunen Grunderkrankungen bei. Auch eine iranische Studie aus dem Jahr 2022 von Arjmand et al., welche sich mit Begleiterkrankungen rheumatisch erkrankter Patient:innen befasste, konnte feststellen, dass besonders Erkrankungen der Niere beziehungsweise die Niereninsuffizienz mit einer erhöhten Sterblichkeitsrate in diesem Patient:innenkollektiv verbunden war. (2)

## 4.2 Schlussfolgerungen

Diese klinische Studie zeigt zweifelsohne, dass kritisch kranke Patient:innen mit rheumatologischen/autoimmunen Grunderkrankungen bereits zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation eine höhere Morbidität und Mortalität im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ohne rheumatologische/autoimmune Erkrankungen aufweisen. Ein Großteil dieser Unterschiede ist auf das vermehrte Auftreten von schweren Infektionen in ersterem Kollektiv zurückzuführen und vermutlich der breiten Verwendung von Immunsuppressiva in dieser Patient:innenpopulation geschuldet. Ähnliche Ergebnisse fanden sich in einer Studie aus Belgien aus dem Jahr 2016 verfasst von Heijnen et al.(10), an welcher 86 Patient:innen mit einer systemisch rheumatischen Erkrankung teilnahmen. Patient:innen, die in den vorangegangenen drei Monaten eine immunsuppressive Therapie erhalten hatten, wiesen eine deutlich höhere Wahrscheinlichkeit auf, aufgrund einer Infektion auf die Intensivstation aufgenommen zu werden, wenn sie mit Patient:innen ohne Immunsuppression verglichen wurden (73 % gegenüber 43 %). Häufige Infektherde waren hierbei unter anderem die unteren Atemwege, die Harnwege und der Gastrointestinaltrakt. Zu den häufigsten infektiösen Organismen gehörten unter anderem Staphylococcus-Arten und gramnegative Stäbchen. Aufgrund der immunsuppressiven Prämedikation bestand bei Patient:innen mit rheumatischen Erkrankungen jedoch auch das Risiko von ungewöhnlichen Infektionen. Deshalb ist die frühzeitige Kontaktaufnahme mit dem mikrobiologischen Labor in der Diagnostik essenziell. (7) Eine im Jahr 2023 von Aydin et al. veröffentlichte Studie aus der Türkei kam zu ähnlichen Ergebnissen. Sie zeigte, dass rheumatisch erkrankte Patient:innen hauptsächlich aufgrund von Infektionen und dem Aufflackern ihrer Grunderkrankung auf die Intensivstation kommen. Die Infektionsrate liegt laut aktueller Literatur zwischen 32 % und 64 %, was die Dringlichkeit einer effektiven frühzeitigen antibiotischen Behandlung dieser Patient:innen unterstreicht. (11)

### **4.3 Kritische Reflexion und Einschränkungen zu Inhalt und Methode**

Eine Limitation dieser klinischen Studie ist das retrospektive Studiendesign. Eine prospektive Studie hätte aber den Rahmen einer Diplomarbeit gesprengt.

### **4.4 Implikationen für Theorie und Praxis**

Der hohe Anteil an schweren Infektionen bei kritisch kranken Patient:innen mit rheumatologischen/autoimmunen Grunderkrankungen impliziert, dass diesen Personen während des Intensivaufenthalts von vornherein viel Aufmerksamkeit, eine gründliche diagnostische Aufarbeitung und eine extensive, möglichst frühzeitige, gezielte antibiotische Therapie bei schweren Infektionen zukommen sollte.

### **4.5 Ausblick und Anregungen für weiterführende Arbeiten**

Die Ergebnisse dieser retrospektiven monozentrischen Analyse müssen in prospektiven multizentrischen Untersuchungen repliziert werden.

## Literaturverzeichnis

1. Herold DmG. Innere Medizin. 50737 Köln: Dr.med. Gerd Herold, Dr. med. Heinz Beckers, Dr.med. Karsten Lehmann; 2023. 1003 p.
2. Arjmand M, Shahriarirad R, Shenavandeh S, Fallahi MJ. Determination of the main causes, outcome, and prognostic factors of patients with rheumatologic diseases admitted to the medical intensive care unit in Southern Iran. *Clin Rheumatol.* 2022;41(12):3859-68.
3. Keikawus Arasthéh H-WB. Innere Medizin. 70469 Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2018. 1532 p.
4. Schmetzer O. BASICS Immunologie (4th Edition): Elsevier GmbH & Fischer Verlag; 2023. 134 p.
5. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65(1):1-11.
6. Pozsgay J, Szekanecz Z, Sármay G. Antigen-specific immunotherapies in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13(9):525-37.
7. Mustafa M, Gladston Chelliah E, Hughes M. Patients with systemic rheumatic diseases admitted to the intensive care unit: what the rheumatologist needs to know. *Rheumatol Int.* 2018;38(7):1163-8.
8. Bernal-Macías S, Reyes-Beltrán B, Molano-González N, Augusto Vega D, Bichernall C, Díaz LA, et al. Outcome of patients with autoimmune diseases in the intensive care unit: a mixed cluster analysis. *Lupus Sci Med.* 2015;2(1):e000122.
9. Keyßer G. [Epidemiology and outcome of patients with rheumatic diseases in the intensive care unit]. *Z Rheumatol.* 2019;78(10):925-31.
10. Heijnen T, Wilmer A, Blockmans D, Henckaerts L. Outcome of patients with systemic diseases admitted to the medical intensive care unit of a tertiary referral hospital: a single-centre retrospective study. *Scand J Rheumatol.* 2016;45(2):146-50.
11. Aydin K, Türk I. The Diagnostic profile and clinical course of patients with rheumatic diseases in the medical intensive care unit. *Turkish Journal of Medical Sciences.* 2023;53(5):1084-93.