

**Aus der Klinik und Poliklinik für
Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie
der Universität Würzburg
Direktor: Prof. Dr. Christoph-Thomas Germer**

**Retrospektive monozentrische Analyse
des Krankheitsverlaufs und Prognosefaktoren
von Patient*innen
mit Ileitis terminalis Crohn**

Inauguraldissertation

**zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg**

vorgelegt von

Robin Eichlinger

aus Heidelberg

Würzburg, August 2023

Referent: Univ.-Prof. Dr. Nicolas Schlegel

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. Alexander Hann

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 04.03.2024

Der Promovend ist Arzt

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Allgemeines zum Krankheitsbild	1
1.1.1	<i>Epidemiologie</i>	1
1.1.2	<i>Klinisches Erscheinungsbild und typische Manifestationsorte</i>	1
1.1.3	<i>Pathogenese</i>	3
1.2	Diagnostik	4
1.3	Therapie	7
1.3.1	<i>Medikamentöse Therapie</i>	7
1.3.2	<i>Chirurgische Therapie</i>	9
1.4	Problemstellung	11
1.5	Fragestellung	14
2	Material und Methoden	15
2.1	Ethikvotum	15
2.2	Datenrecherche	15
2.3	Studiendesign	15
2.3.1	<i>Chirurgische Primärtherapie</i>	17
2.3.2	<i>Medikamentengruppe</i>	18
2.4	Telefoninterview	18
2.5	Begriffsdefinitionen	19
2.5.1	<i>Chirurgischer Rezidiveingriff</i>	19
2.5.2	<i>Dauer des postoperativen Krankenhausaufenthaltes</i>	19
2.5.3	<i>Gewichtsverlust >10% innerhalb von zwölf Monaten präoperativ</i>	19
2.5.4	<i>Histopathologisches Ergebnis</i>	19
2.5.5	<i>Kardiovaskuläre Risikofaktoren (KVRf)</i>	20
2.5.6	<i>Laborparameter</i>	20
2.5.7	<i>Medikamentenanamnese</i>	20
2.5.8	<i>Multifokaler Befall und isolierter Befall</i>	22

2.5.9	<i>Patientencharakteristika</i>	22
2.5.10	<i>Postoperative Komplikationen</i>	22
2.5.11	<i>Re-Intervention</i>	23
2.6	Auswertung und Statistik.....	23
2.7	Publikation.....	23
3	Ergebnisse	24
3.1	Operationstechnik im Zeitverlauf	24
3.2	Anastomosentechnik im Zeitverlauf.....	25
3.3	Studienkollektiv	27
3.3.1	<i>Patientencharakteristika (Studienkollektiv)</i>	28
3.3.2	<i>Operative Charakteristika (Studienkollektiv)</i>	34
3.3.3	<i>Postoperative Ergebnisse (Studienkollektiv)</i>	38
3.4	Subgruppenanalyse	43
3.4.1	<i>Patientencharakteristika (Subgruppenanalyse)</i>	43
3.4.2	<i>Operative Charakteristika (Subgruppenanalyse)</i>	48
3.4.3	<i>Postoperative Ergebnisse (Subgruppenanalyse)</i>	52
4	Diskussion	57
4.1	Versorgungsrealität von Morbus Crohn Erkrankten mit ICR innerhalb der letzten 15 Jahre an einem deutschen Universitätsklinikum	57
4.1.1	<i>Wandel der Operationstechnik</i>	57
4.1.2	<i>Wandel der Technik zur enteralen Passagerekonstruktion</i>	59
4.2	Retrospektiver Vergleich unterschiedlicher operativer und konservativer Therapiealgorithmen	61
4.3	Zwei-Jahresverlauf nach ICR	65
4.4	Limitationen	69
5	Zusammenfassung	70
6	Literaturverzeichnis	71
Appendix		
I. Abkürzungsverzeichnis		

- II. Abbildungsverzeichnis**
- III. Tabellenverzeichnis**
- IV. Danksagung**
- V. Lebenslauf**
- VI. Eigene Veröffentlichungen**

1 Einleitung

1.1 Allgemeines zum Krankheitsbild

1.1.1 *Epidemiologie*

Der Morbus Crohn (MC) gehört zu den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED). Zusammen mit der Colitis ulcerosa stellen sie die wichtigsten Vertreter des Formenkreises der CED dar [1, 2]. Benannt ist der MC nach dem Erstbeschreiber Dr. Burrill B. Crohn im Jahre 1932 [3]. Eine frühere Beschreibung, die ebenfalls auf eine dem MC ähnliche Darmerkrankung hinweist, diesen jedoch nicht belegt, erfolgte bereits im Jahre 1859 durch Sir S. Wilks in seinem Fall: "Morbid appearances in the intestine of Miss Bankes" [4, 5]. Der MC kommt weltweit vor. In Industrienationen wie der USA und in Europa jedoch häufiger als im restlichen Teil der Welt, wobei die Inzidenz in den Entwicklungsländern eine steigende Tendenz aufweist [6, 7]. Jährlich erkranken in Deutschland im Durchschnitt 6,6 Personen pro 100000 Einwohner bei einer Prävalenz von ca. 100 -200 Personen pro 100000 Einwohner [8-10]. Das mediane Erkrankungsalter liegt bei 33 Jahren. Ein großer Anteil, ca. 19% aller MC Patient*innen, erkranken bereits im Kindes- und Jugendalter [11]. Die Erkrankung manifestiert sich also in der Zeit der beruflichen Ausbildung und während des Berufslebens [12, 13]. Ein krankheitsbedingter Ausfall der an MC Erkrankten erzeugt zusätzlich zu den medizinischen (direkten) Kosten, wirtschaftlich relevante, indirekte Kosten. Dem MC kommt demnach eine hohe medizinische und auch sozioökonomische Bedeutung zu [14, 15].

1.1.2 *Klinisches Erscheinungsbild und typische Manifestationsorte*

Charakteristisch für den MC sind ein schubförmiger Verlauf mit Phasen der verminderten bzw. erhöhten Krankheitsaktivität und eine Entzündung, die ein diskontinuierliches Verteilungsmuster des gesamten Gastrointestinaltraktes sowie eine transmurale Beteiligung aller Darmwandschichten aufweist [1, 2, 15-17]. Makroskopisch ist ein kopfsteinpflasterartiges Relief der Darmschleimhaut

auffallend [12, 13]. Histopathologisch lassen sich bei einem Viertel der Patient*innen Granulome nachweisen. Während diese jedoch nicht pathognomonisch für den MC sind, finden sich häufiger Infiltrate von Lymphozyten, Plasmazellen, Granulozyten und eine gestörte Kryptenarchitektur [16, 18-20]. Die Montreal Klassifikation bietet die Möglichkeit, den MC und den individuellen Krankheitsverlauf einer Kategorie zuzuordnen [15, 16]. Klinisch präsentiert sich der MC zumeist mit Inflammation, Fibrosierung/Stenosierung und/oder Penetration/Fistulierung. Diese können ineinander übergehen oder parallel vorliegen [1, 15, 16, 20]. Die Erkrankung beginnt meist mit einer mukosalen Inflammation des Darmes, die im Verlauf zu einer Fibrosierung und Stenosierung führt. Die im Unterschied zur Colitis ulcerosa typische transmurale Entzündung führt zu einer Ausbildung von Fisteln beim MC. Die Fistelmorphologie und der klinische Verlauf variieren hierbei individuell sehr stark und reichen von einem asymptomatischen klinischen Verlauf bis zu einer Abszedierung mit Ausbildung eines septischen Krankheitsbildes. Bezüglich des Fistelverlaufes sind inter-enterische, entero-cutane, retroperitoneale aber auch Verläufe zu anderen Organen wie Harnblase und Vagina beschrieben [1, 2, 16, 17, 20].

Der MC kann alle Abschnitte des Gastrointestinaltraktes befallen. Am häufigsten liegt ein gleichzeitiger Befall des terminalen Ileums und des Kolons (ca. 50% der Fälle) vor [16, 20]. Zum Befall der Ileozökalregion liegen je nach Quelle unterschiedliche Angaben bezüglich der Häufigkeit vor. Im Review von Feuerstein et al. sind 50% aller Patient*innen betroffen, in de Groof et al. ca. 30%, und in Vernier-Massouille et al. 63% [16, 21, 22]. Etwas weniger als ein Drittel aller an MC Erkrankten haben einen isolierten Dünndarmbefall. Zu einem isolierten Befall des Kolons kommt es ca. in einem Fünftel der Fälle. Etwa jede*r vierte Patient*in entwickelt zusätzlich zu dem Befall des Darmes einen perianalen Befall. In weniger als 10% der Fälle ist ebenfalls der obere Gastrointestinaltrakt (OGIT) betroffen [16, 17, 20, 22]. Der Schweregrad der Erkrankung ist sehr variabel und reicht von milden bis sehr schweren klinischen Verläufen mit Ausbildung septischer Komplikationen und/oder Mangelernährung. Typische klinische Symptome von MC Patient*innen sind je nach Krankheitsaktivität

und -ausbreitung Erbrechen, Übelkeit, Gewichtsverlust, Diarrhoe, abdominelle Schmerzen bis hin zu Fieber und Zeichen einer Sepsis [1, 2, 16, 17, 23]. Gesondert zu dem intestinalen Beschwerdebild kann es bei MC Erkrankten zu extraintestinalen Manifestationen kommen [24, 25]. Hierbei sind neben dem muskuloskelettalen System (Arthralgien/Arthritiden) auch sämtliche Organe involviert, angefangen von den Augen (Uveitis) über die Haut (Erythema nodosum und Pyoderma gangraenosum) bis hin zur Leber (primär sklerosierende Cholangitis) und Lunge [15, 16, 24, 25]. Die inflammatorisch bedingte Schädigung der Darmmukosa kann vor allem bei einem chronischen Verlauf zu einer eingeschränkten intestinalen Resorptionsfähigkeit führen, was schlussendlich zu einer Mangelernährung einhergehend mit kachektischem Ernährungszustand und Anämie führt. Im Kindes- und Jugendalter kann es zudem zu einer erheblichen Wachstumsretardierung kommen [1, 2, 12, 13, 16, 17].

1.1.3 Pathogenese

Die Pathogenese des MC ist bisher noch nicht eindeutig verstanden und kann als multifaktoriell betrachtet werden. In den bisher existierenden Erklärungsansätzen wird eine Schädigung der Barrierefunktion der Darmwand diskutiert, die mit einer Dysbalance des Darmmikrobioms einhergeht [6, 26]. Obwohl es bisher nur Theorien zur Entstehung des MC gibt, liegen einige gesicherte Risikofaktoren vor, die einen Ausbruch der Erkrankung begünstigen können [27]. Es werden genetische Faktoren von Umwelteinflüssen unterschieden [7]. Der wichtigste umweltbedingte Risikofaktor ist das Rauchen. Das Erkrankungsrisiko ist bei Rauchern etwa doppelt so hoch wie bei Nichtrauchern [28-30]. Weitere Risikofaktoren für das spätere Auftreten eines MC stellen eine positive Eigenanamnese für eine infektiöse Enteritis und eine Appendektomie dar [31-33]. Hier wird allerdings diskutiert, ob die Appendektomie selbst ursächlich für den Krankheitsausbruch ist oder ob bereits zum Zeitpunkt der Appendektomie ein mutmaßlich nicht diagnostizierter MC bestanden hat [34]. Die Therapie mit nicht-steroidalen Antirheumatika und der Einsatz von Antibiotika in frühen Lebensabschnitten stehen ebenfalls im Verdacht einen MC bedingen

zu können [35, 36]. Hierzu liegen jedoch keine ausreichend belegenden Studien vor [16]. Orale Kontrazeptiva und eine hormonelle Ersatztherapie bei Frauen sind einigen Studien zufolge als potenzielle Risikofaktoren für CED anzusehen [16, 27, 37]. Welchen Einfluss die Ernährung auf die Entstehung des MC hat, ist noch nicht abschließend untersucht [16]. Eine fleisch-, fett- und zuckerreiche Ernährung soll einen Anstieg des Erkrankungsrisikos bewirken. Eine Risikoabnahme wird bei regelmäßigem Verzehr von Kohlenhydraten, Gemüse und Obst postuliert [38, 39]. Vom genetischen Aspekt betrachtet wurden bereits zahlreiche Gene entdeckt, die mit dem Auftreten des MC assoziiert sind [40-42]. Die bekannteste Genmutation ist die NOD2/CARD15-Mutation auf Chromosom 16. [43, 44]. Dass die genetische Prädisposition eine wichtige Rolle bei der Entstehung des MC spielt, konnte ebenso in Zwillingsstudien gezeigt werden [28, 45, 46]. Das Erkrankungsrisiko variiert zusätzlich in den Genpools verschiedener Bevölkerungsgruppen [7]; so wird bei Patient*innen mit Ashkenazi-jüdischer Herkunft ein Auftreten der Erkrankung gehäuft beobachtet [7, 47]. Laut Feuerstein et al. sind als Risikofaktoren für einen schweren Krankheitsverlauf ein junges Erkrankungsalter unter 30 Jahren, ein ausgeprägter anatomischer Befall, eine perianale Beteiligung, tiefe Ulzerationen, ein chirurgischer Eingriff in der Vorgeschichte, das Auftreten von Stenosen sowie eine Fistulierung identifiziert [16, 48].

1.2 Diagnostik

Die Vielfalt der klinischen Symptome und die unterschiedlichen Ausprägungen der Erkrankung gestalten die Diagnose MC oftmals sehr schwierig und komplex [16, 20]. Diagnostische Verfahren werden zu verschiedenen Zeitpunkten im Krankheitsverlauf des MC benötigt. So z. B. bei Stellung der Erstdiagnose, zur Beurteilung des Krankheitsverlaufes anhand der klinischen Aktivität und zur postoperativen Kontrolle nach erfolgter Ileozökalresektion (ICR). Entsprechend des Zeitpunktes und der Lokalisation des MC gelten unterschiedliche Anforderungen und Empfehlungen. Bei Erstdiagnose sollten z. B. alle Abschnitte des Gastrointestinaltraktes auf einen Befall untersucht werden, um betroffene Areale nicht zu übersehen [13, 49, 50]. Treten klinische Warnsignale wie etwa

blutige Diarrhoe, massiver Gewichtsverlust oder eine Anämie einhergehend mit unspezifischen abdominellen Beschwerden auf, sollte der MC in der Differentialdiagnostik frühzeitig berücksichtigt werden. Differentialdiagnostische Überlegungen sollten, bei Auftreten von Crohn-typischen Symptomen, eine akute Infektion, eine Appendizitis, die Colitis ulcerosa sowie die Zöliakie mit einbeziehen [16]. Akute Infektionen mit darmpathogenen Keimen, wie Campylobacter oder Salmonellen, die eine ähnliche Symptomatik verursachen können, sollten sowohl in der Erstdiagnostik als auch in der Verlaufsbeurteilung, im Falle eines schweren oder therapierefraktären Schubs, mittels Stuhluntersuchung ausgeschlossen werden [51]. Für die Diagnostik des MC ist aktuell kein Verfahren etabliert, das als Goldstandard dient. Eine Zusammenschau aus Klinik, Endoskopie, Histologie/Pathomorphologie, laborchemischer Diagnostik und bildgebender Verfahren führt in der Regel zur Diagnose [13, 20, 23]. Eine Diagnosestellung alleinig begründet auf den Werten der Laborparameter C-reaktives-Protein (CRP) und Calprotectin ist ohne weitere diagnostische Verfahren nicht möglich [13, 16]. Beide Laborparameter sind nicht spezifisch für den MC und können auch bei diversen anderen Erkrankungen wie z. B. der infektiösen Gastroenteritis erhöht sein [13, 52-54]. Weisen beide Parameter niedrige Werte auf und besteht klinisch nur ein geringer Verdacht auf das Vorliegen eines MC, ist eine Differenzierung zu Patient*innen mit vorliegendem Reizdarmsyndrom möglich [55]. In der Verlaufskontrolle und bei der Therapieentscheidung können CRP und Calprotectin wiederum hilfreich sein [53, 56]. Zur Aktivitätsbeurteilung und Verlaufskontrolle ist Experten zufolge eine Messung von CRP und Calprotectin vor Einsatz weiterführender invasiver, diagnostischer Verfahren sinnvoll [13]. Der Grund hierfür ist die hohe Sensitivität und Spezifität sowie die gute Korrelation beider Laborparameter mit der endoskopisch gemessenen Krankheitsaktivität [56-58]. Da das CRP einen niedrigen negativ prädikativen Wert aufweist [56], sollten bei klinischem Verdacht und niedrigen CRP-Werten weitere Verfahren zur Verlaufskontrolle und Bestimmung der Krankheitsaktivität angewendet werden [13, 17]. Von den bildgebenden Verfahren sind die abdominelle Sonographie, die kontrastmittelgestützte Sonographie (CEUS), die Endoskopie, die

Kapselendoskopie, die Magnetresonanztomographie (MR-Sellink) und die Computertomographie zur Diagnostik des MC geeignet [13, 17, 59]. In der abdominalen Sonographie und CEUS sind die meisten Darmabschnitte einsehbar, zudem kann in der Hand eines erfahrenen Untersuchers eine vorliegende Entzündung der Darmwand mit großer Sicherheit detektiert werden [13, 60-63]. Experten empfehlen deshalb den Einsatz von abdominaler Sonographie und CEUS sowohl in der Erstdiagnostik sowie in der Verlaufsbeurteilung [13, 62-65]. Die Endoskopie ist ein primäres Element in der Erstdiagnostik, der Verlaufsbeurteilung und der postoperativen Kontrolle [66]. Neben den makroskopisch sichtbaren Befunden ist durch die Auswertung der endoskopisch gewonnenen Biopsien eine pathomorphologische Bestätigung der Diagnose MC möglich [67, 68]. Ein Vorteil der Endoskopie gegenüber nichtinvasiven bildgebenden Verfahren ist die Möglichkeit der direkten Intervention, z. B. beim Vorliegen von Stenosen und Strikturen [69, 70]. Eine endoskopische Kontrolle nach erfolgter ICR wird gemäß Leitlinien nach 6-12 Monaten postoperativ empfohlen [13]. Dadurch kann die neu entstandene Anastomose begutachtet und ein mögliches Rezidiv frühzeitig erkannt werden [71]. Bei 30% der an MC Erkrankten liegt ein isolierter Dünndarmbefall vor [22], der mittels Endoskopie nicht zu diagnostizieren ist [13, 69]. In diesem Fall kann bei unauffälliger Magnetresonanztomographie (MR-Sellink), welche gemäß Leitlinienempfehlung die Methode der Wahl darstellt, die Kapselendoskopie erwogen werden. Bezüglich der Sensitivität und Spezifität gegenüber anderen bildgebenden Verfahren ist dieses diagnostische Verfahren als gleichwertig zu betrachten [12, 13, 72, 73]. Nach aktuellen Empfehlungen spielt die Kapselendoskopie jedoch nur bei unklarer Diagnosestellung des MC mit isoliertem Dünndarmbefall sowie unauffälligen, vorausgegangen diagnostischen Untersuchungen (z. B. Endoskopie und MR-Sellink) und starkem klinischen Verdacht eine Rolle. In der Verlaufsbeurteilung und der postoperativen Kontrolle findet sie keine Beachtung, da gemäß Leitlinien andere diagnostische Verfahren, wie die Sonographie, CEUS, die Endoskopie und die Magnetresonanztomographie, zum Einsatz kommen sollen [12, 13, 17].

1.3 Therapie

Die Erkrankung des MC ist, wie im Kapitel 1.1.2 dargestellt, sehr komplex. Die Diversität des Befalls im Gastrointestinaltrakt und des Schweregrades sowie die fehlende Option der Heilung verleihen der Therapie des MC eine essentielle Bedeutung. Therapeutische Möglichkeiten bieten sowohl die konservative, medikamentöse Therapie sowie die chirurgische Therapie [2, 15-17]. Das gemeinsame Ziel beider Therapieoptionen ist, eine möglichst lange rezidivfreie Zeit zu erreichen [74, 75]. Ein besonderer Fokus liegt bei allen Überlegungen auf dem Erhalt und der Verbesserung der Lebensqualität [76]. Im Folgenden werden beide Therapieoptionen betrachtet.

1.3.1 *Medikamentöse Therapie*

Die medikamentöse Therapie stand bis zur Aktualisierung der deutschen Leitlinie im Jahr 2022 im Vordergrund der therapeutischen Behandlung beim MC [12, 13]. Ziele der medikamentösen Therapie sollen die Eindämmung der Krankheitsaktivität während eines akuten Schubes, gefolgt von einer möglichst steroidfreien Remission im Sinne einer mukosalen Heilung sein [13, 16, 76]. Zum Einsatz kommen dabei Antikörper-basierte und/oder nicht Antikörper-basierte Therapien (klassische Crohn-Medikation) [16]. Abhängig vom Schweregrad stehen zahlreiche medikamentöse Therapiestrategien zur Verfügung, zum Beispiel (z. B.) als Einzel- oder Kombinationstherapie [13, 16, 76]. Die gängigen Vertreter der jeweiligen Substanzklasse mit Indikation sind in Tabelle 1 dargestellt.

Bei der Wahl der Medikation ist zu beachten, ob eine Therapie des akuten Schubes mit Remissionsinduktion oder eine medikamentöse Erhaltungstherapie angestrebt werden soll. Zum Einsatz im akuten Schub eignen sich durch ihren raschen Wirkeintritt und der entzündungshemmenden Wirkung besonders Glukokortikoide (GKK) [16, 17, 77]. Das breite Nebenwirkungsprofil einer GKK-Langzeittherapie mit Nebennierenrindeninsuffizienz, Störung des Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels, Osteoporose sowie das deutlich erhöhte Infektionsrisiko beschränken den Einsatz auf einen kurzen Zeitraum. [13, 16, 78]. Liegt ein

steroidrefraktärer Verlauf vor, so können nach der aktuellen deutschen Leitlinie Methotrexat und eine Antikörper-basierte Therapie unterstützend zur Remissionsinduktion angewendet werden. Nach Überwindung des akuten Schubes sollte zur Remissionserhaltung die Therapie mit GKK zugunsten einer anderen Medikamentenklasse verlassen werden [12, 13, 17, 20].

Mittel der Wahl für die Erhaltungstherapie ist die Antikörper-basierte Therapie, insbesondere bei vorliegendem moderatem und schwerem Krankheitsverlauf [13, 16, 76]. Bevorzugt eingesetzt werden dabei Medikamente aus der Klasse der Tumor-Nekrose-Faktor- α -Blocker (TNF- α -Blocker) sowie Ustekinumab und Vedolizumab [20, 23, 79]. Ein großer Nachteil der Therapie mit TNF- α -Blockern, ist das deutlich erhöhte Risiko für das Auftreten einer Infektion mit opportunistischen Erregern aufgrund der starken immunsuppressiven Wirkung. Vor Therapiebeginn mit TNF- α -Blockern sollte deshalb jede*r MC Patient*in auf das Vorliegen einer Infektion mit Hepatitis B und Tuberkulose gescreent werden [13, 16, 17, 79, 80]. Das Nebenwirkungsprofil der TNF- α -Blocker umfasst weiterhin das begünstigte Auftreten maligner Melanome, Infusionsreaktionen, das postulierte erhöhte Risiko für das Auftreten postoperativer Komplikationen sowie die Bildung von TNF- α -Blocker spezifischen Antikörpern [13, 80-82]. Ist Letzteres der Fall, so ist ein Wechsel des eingesetzten Antikörpers oder eine Kombinationstherapie mit einer klassischen Crohn-Medikation sinnvoll [13, 16, 48]. Findet eine medikamentöse Kombinationstherapie Anwendung, so addieren sich die Nebenwirkungsprofile der verwendeten Substanzen und limitieren gegebenenfalls die Therapieoptionen [16, 20].

Tabelle 1: Substanzklassen mit gängigen Vertretern und Indikation [13, 16]

Abkürzungen: TNF = Tumor-Nekrose-Faktor; 1 Datenlage nicht eindeutig; 2 bei steroidrefraktärem Verlauf; 3 bei Unverträglichkeit gegen Thiopurine

Substanzklasse	Vertreter	Indikation
Klassische Medikation		
Glukokortikoide	Prednisolon, Budesonid	Remissionsinduktion
5-Aminosalicylate	Mesalazin	Remissionsinduktion gegebenenfalls postoperative Remissionserhaltung ¹
Methotrexat	Methotrexat	Remissionsinduktion ² Remissionserhaltung ³
Thiopurine	Azathioprin, 6-Mercaptopurin	Remissionserhaltung
Antikörper-basierte Therapie		
TNF- α -Blocker	Infliximab, Adalimumab, Certolizumab	Remissionsinduktion ² Remissionserhaltung
Interleukin-Inhibitoren	Ustekinumab	
Adhäsionsmolekül- Inhibitoren	Vedolizumab	

1.3.2 Chirurgische Therapie

Der Stellenwert der Chirurgie beim MC bestand in der vorherigen deutschen S3-Leitlinie in der Beseitigung krankheitsassoziierter Komplikationen (z. B. Fisteln und Stenosen), welche im Krankheitsverlauf auftreten und durch eine medikamentöse Therapie nicht verhindert werden können. Die chirurgische

Therapie wurde nicht in der Primärbehandlung des MC berücksichtigt, sondern erst nach langem Krankheitsverlauf in Betracht gezogen. Die aktualisierte S3-Leitlinie von 2022 wird dem Stellenwert der Chirurgie als wichtige Säule der Therapie des MC gerecht [12, 13].

Die Indikationen zur operativen Therapie bei MC Erkrankten sind zahlreich. Darunter fallen im Krankheitsverlauf auftretende Komplikationen wie Stenosen und Strikturen, septische Geschehen (z. B. Abszesse und Fisteln) sowie ein perianaler Befall mit Abszess- und/oder Fistelbildung. Dabei handelt es sich um irreversible Prozesse, die durch eine medikamentöse Therapie nicht behandelbar sind [13, 16, 83, 84]. Gemäß der aktualisierten deutschen S3-Leitlinie soll bei einem Therapieversagen mit Medikamenten (Antikörper-basierte Therapie, GKK etc), neu aufgetretenen Komplikationen und Änderungen im Krankheitsverlauf stets geprüft werden, ob die/der Patient*in von einer chirurgischen Therapie profitieren kann [13].

Ein Sonderfall stellt hierbei die ICR bei isolierter Ileitis terminalis Crohn dar. Nach neuesten Leitlinien und wissenschaftlichen Erkenntnissen (Ausführung siehe Kapitel 1.4) soll bereits zu Beginn der Erkrankung des MC, noch vor der Einleitung einer medikamentösen Therapie, die Option und die möglichen Vorteile einer frühen chirurgischen Therapie im Sinne einer primären ICR mit der*em Patient*in ausführlich besprochen und eine gemeinsame Therapieentscheidung getroffen werden [13].

Operativ stehen zwei Verfahrenstechniken zur Auswahl: die Laparotomie und die minimalinvasive Chirurgie. Die minimalinvasive Chirurgie umfasst die Laparoskopie und robotisch-assistierte Eingriffe [12, 13, 84, 85]. Vorteile der minimalinvasiven Chirurgie sind ein geringeres operatives Trauma aufgrund der kleinen Schnittgröße, eine geringere Komplikationsrate, eine schnellere Patientenrekonvaleszenz sowie ein kosmetisch ansprechenderes Ergebnis [12, 13, 83, 84, 86-88]. Bei intraoperativen Komplikationen oder anatomischen Schwierigkeiten, wie zum Beispiel ausgeprägter entzündlicher Adhärenzen, kann eine Konversion zu einer Laparotomie notwendig sein [85]. Die Laparoskopie und die Laparotomie gelten jedoch bezüglich der operativen Sicherheit als

gleichwertig [12, 13, 84, 89]. In den letzten 10-15 Jahren hat sich ein Wechsel der favorisierten Operationstechnik von offen zu laparoskopisch vollzogen [85]. Aufgrund oben genannter Vorteile wird bei unkomplizierten Routineeingriffen, wie der ICR, die Laparoskopie bevorzugt [12, 13, 84, 90].

1.4 Problemstellung

Wie in Abschnitt 1.3.2 erwähnt wurde in vorherigen Leitlinien die Chirurgie oftmals nach zahlreichen gescheiterten medikamentösen Therapieversuchen erst am Ende eines langen Krankheitsverlaufes in Betracht gezogen. Dies mag unter anderem an der damaligen Zielsetzung der medikamentösen Therapie gelegen haben, einen chirurgischen Eingriff möglichst lange zu vermeiden [12, 16, 17, 91]. Ein weiterer Grund mag die Angst der an MC Erkrankten vor einem operativen Eingriff sein [92-94]. Auftretende postoperative Komplikationen, die Ungewissheit über das chirurgische Ergebnis sowie die Frage nach der Lebensqualität im Anschluss an die Operation mögen bei vielen Patient*innen zur Entstehung und Aufrechterhaltung der Angst vor einer Operation beitragen [12, 16, 92, 95, 96].

Mit zunehmendem Krankheitsprozess des MC sind bei vielen Erkrankten die konservativen Maßnahmen ausgeschöpft und es kommt zu einer Verschlechterung des Allgemein- und Ernährungszustands. Dies führt zu einer hohen Krankheitslast und einer eingeschränkten Lebensqualität [1, 2, 12, 13, 16, 20, 82, 95, 97]. In der Literatur zeigt sich, dass trotz neuer medikamentöser Therapieoptionen und der Einführung der Antikörper-basierten Therapien, innerhalb von fünf Jahren nach Diagnosestellung ca. 30% der Erkrankten eine Operation benötigen. Nach 20 Jahren Krankheitsverlauf sind es sogar 80% der MC Patient*innen [1, 15, 16, 20, 91].

Wie bei der medikamentösen Therapie sind auch bei der Chirurgie verfahrensbedingte Nebenwirkungen bzw. postoperative Komplikationen möglich. Hierzu zählen vor allem Anastomoseninsuffizienzen, Wundheilungsstörungen und Passagestörungen. Gemäß Literaturangaben werden als unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten postoperativer

Komplikationen ein schlechter perioperativer Ernährungsstatus, häufige Rezidive, eine präoperative Anämie, das präoperative Vorhandensein von Fisteln und Abszessen sowie eine lange Operationsdauer angesehen. Hierbei ist zu beachten, dass die Risikofaktoren bedingt durch den Krankheitsverlauf des MC auftreten und somit ein direkter Zusammenhang zwischen dem postoperativen Risiko für das Auftreten von Komplikationen und dem Krankheitsverlauf selbst besteht [97-99]. Brouquet et al. postuliert zudem, dass die präoperative Einnahme bestimmter immunsuppressiver Medikamente (z. B. des TNF- α -Blocker Infliximab) das postoperative Risiko für das Auftreten von Komplikationen erhöhen soll [82]. Zusammengefasst leiden die MC Patient*innen nach einem langen chronischen Verlauf unter der Krankheit selbst, den möglichen Nebenwirkungen der medikamentösen Therapie und einer daraus folgend eingeschränkten Lebensqualität, kombiniert mit einer hohen Operationsbedürftigkeit und einem erhöhten Risiko für das Auftreten postoperativer Komplikationen [16, 96-99]. Angesichts dessen kommt die Frage auf, ob eine operative Therapie nicht schon früher im Krankheitsverlauf sinnvoll wäre.

Die Übersichtsarbeit von Flemming et al. beschreibt den aktuellen Stellenwert der Chirurgie in der Behandlung des MC und gibt einen Überblick über die aktuelle Datenlage [100]. Hier wird deutlich, dass die Empfehlungen der länderspezifischen Leitlinien differieren. So stellt in der deutschen und europäischen Leitlinie die Chirurgie zur Behandlung des MC in gewissen Fällen (z. B. bei Stenosen) eine Therapieoption dar, wohingegen in amerikanischen Empfehlungen die Chirurgie zugunsten der medikamentösen Therapie verlassen wird [12, 13, 101-103]. Die Heterogenität der Empfehlungen fußt auf der uneinheitlichen und zum Teil eingeschränkten Datenlage [12, 13, 100-102]. Einen Sonderfall stellt die isolierte Ileitis terminalis Crohn dar. Erste Studien aus den Jahren 2007 und 2009 legen diesbezüglich die Vermutung nahe, dass eine primäre Operation bei einer isolierten Ileitis terminalis Crohn mit einer längeren rezidivfreien Zeit einhergeht, ein möglicherweise geringerer Bedarf an medikamentöser immunsuppressiver Therapie im postoperativen Verlauf von bis zu zehn Jahren besteht und die Zeit bis zu einer erneuten Operation deutlich

verlängert ist im Vergleich zu Fällen, die erst später eine chirurgische Therapie erhalten [100, 104, 105]. Anzuführen sind hier vor allem Daten aus dem LIR!C Trial, welcher in einem prospektiven Setting die initiale chirurgische Therapie mit der Gabe einer medikamentösen TNF- α Therapie (Infliximab) in Fällen mit isoliertem Befall der Ileozökalregion vergleicht [95]. Nach im Median vier Jahren Follow-up benötigen 37% der Patient*innen aus der Infliximabgruppe eine chirurgische Therapie. Die Patient*innengruppe mit primärer chirurgischer Therapie benötigt nur in einem Viertel der Fälle eine postoperative medikamentöse Therapie mit TNF- α -Blockern. Die prospektive Studie zeigt zudem eine ähnliche Komplikationsrate in beiden Gruppen, wobei insgesamt eine Verbesserung der Lebensqualität nach initial chirurgischer Therapie anzunehmen ist [95, 100]. Im Jahr 2018 erfolgte eine weitere Auswertung der Daten des LIR!C Trials durch Stevens et al. [106]. Retrospektiv wurde ermittelt, ob wiederholte oder neue chirurgische Interventionen im Verlauf seit Beginn des LIR!C Trials erfolgt sind und wie der Bedarf an medikamentöser Therapie in beiden Studienarmen ist. Zudem wurde die therapiefreie Zeit in beiden Gruppen untersucht. Es zeigen sich deutliche Unterschiede zugunsten der primären chirurgischen Therapie: ein erneuter operativer Eingriff ist in keinem der Fälle notwendig und lediglich jede*r vierte Patient*in erhält neu eine immunsuppressive Therapie mit TNF- α -Blockern [106]. In der Gruppe, welche initial mit Infliximab therapiert wurde, findet in der Hälfte aller Fälle (48%) eine chirurgische Therapie im Sinne einer Resektion statt, die andere Hälfte setzt die begonnene Therapie mit Infliximab fort oder benötigt einen Wechsel der Substanzklasse bis hin zu einer Eskalation der medikamentösen Therapie [106]. Einen Unterschied bezüglich der rezidivfreien Zeit findet sich im Kollektiv des LIR!C Trials nicht [100, 106]. Wie in Flemming et al. beschrieben, findet aktuell ein Umdenken „weg vom primären Endpunkt operationsfreies Überleben hin zur Lebensqualität des Patienten“ statt [100]. Die primäre ICR bei isoliertem Befall der Ileozökalregion wird immer mehr als gleichwertige Therapieoption in Betracht gezogen, was sich bereits in der aktualisierten S3-Leitlinie widerspiegelt [13].

1.5 Fragestellung

Die oben ausgeführte Problemstellung war der Anlass das Kollektiv der MC Erkrankten, welche am Universitätsklinikum Würzburg eine ICR erhielten, in einer retrospektiven Analyse zu untersuchen und folgende Fragen zu beantworten:

- Wie stellt sich die Versorgungsrealität in einem deutschen Universitätsklinikum über den Verlauf der letzten 15 Jahre dar?
- Retrospektiver Vergleich unterschiedlicher operativer und konservativer Therapiealgorithmen.
- An diesem Patientenkollektiv Untersuchung der Hypothese, ob eine (frühzeitige) operative Sanierung der Ileitis terminalis Crohn im kurzfristigen und langfristigen Verlauf Vorteile bringt.

2 Material und Methoden

2.1 Ethikvotum

Für die hier vorliegende Studie erfolgte ein positives Ethikvotum der Ethikkommission der Universität Würzburg mit dem Aktenzeichen 66/19-sc.

2.2 Datenrecherche

Die Erhebung der Patientendaten erfolgte im Patientendokumentationssystem SAP® mittels Durchsicht von Arztbriefen, Laborparametern, Operationsbefunden, Prämedikationsberichten und im Archiv enthaltenen Dokumente von extern behandelnden Zentren. Die Vorauswahl der MC Patient*innen erfolgte nach ICD-10 und dem Operationen- und Prozedurenschlüssel. Zusammengetragen wurden die retrospektiv erfassten Daten in Microsoft Excel 2016 und für die Auswertung in die Datenbank des Programms IBM®SPSS Statistics Version 25 überführt.

2.3 Studiendesign

Mit Hilfe des am Universitätsklinikum Würzburg verwendeten Patientendokumentationssystems SAP® wurde eine Liste von Patient*innen generiert, welche nach ICD-10 K.50- an MC erkrankt sind und im Zeitraum 2006 bis 2017 eine ICR am Universitätsklinikum Würzburg erhielten. Anhand der so erhaltenen Startpopulation wurde zunächst die Versorgungsrealität der MC Patient*innen am Universitätsklinikum Würzburg in den letzten 15 Jahren analysiert. Für die retrospektive Analyse der unterschiedlichen Therapiealgorithmen und zur Beantwortung der Hypothese, ob eine (frühzeitige) operative Sanierung der Ileitis terminalis Crohn im kurzfristigen und langfristigen Verlauf Vorteile bringt, war es notwendig, die Startpopulation der MC Patient*innen weiter einzugrenzen und Kriterien für das Studienkollektiv festzulegen. Folgende Ausschlusskriterien eines Falles wurden definiert: fehlende Einwilligung zur Studienteilnahme, postoperativer Verlauf < zwei Jahre, vorausgegangene Darmoperation. Das Studienkollektiv wurde in zwei Arme

aufgeteilt: die Gruppe mit chirurgischer Primärtherapie (ChirPth) und die Medikamentengruppe. Die Medikamentengruppe wurde noch einmal unterteilt in Fälle mit multifokalem Befall und in Fälle mit isolierter Ileitis terminalis. In einer Subgruppenanalyse wurden die Fälle der Medikamentengruppe mit isolierter Ileitis terminalis und die Gruppe mit chirurgischer Primärtherapie verglichen. Der Beobachtungszeitraum im Studienkollektiv und der Subgruppenanalyse wurde als 24 Monate postoperativ definiert. Im Studienkollektiv und der Subgruppenanalyse wurden folgende Punkte analysiert: die Primärtherapie des MC, die operativen Charakteristika, der Bedarf einer Crohn-spezifischen Medikation innerhalb von zwei Jahren postoperativ, der Bedarf eines chirurgischen Rezidiveingriffes und/oder einer Re-Intervention innerhalb von zwei Jahren postoperativ, die rezidivfreie Zeit nach erfolgter ICR, (gemessen an der Zeit postoperativ ohne medikamentöse Therapie und/oder chirurgischem Rezidiveingriff/Re-Intervention), der Bedarf einer medikamentösen Therapieeskalation, die Frage nach einem möglichen Zusammenhang zwischen der Inflammation im Histologiepräparat und der Medikation innerhalb von zwei Jahren postoperativ und die mit dem Eingriff in Zusammenhang stehenden Komplikationen 30 Tage postoperativ (Definition siehe Kapitel 2.5.10).

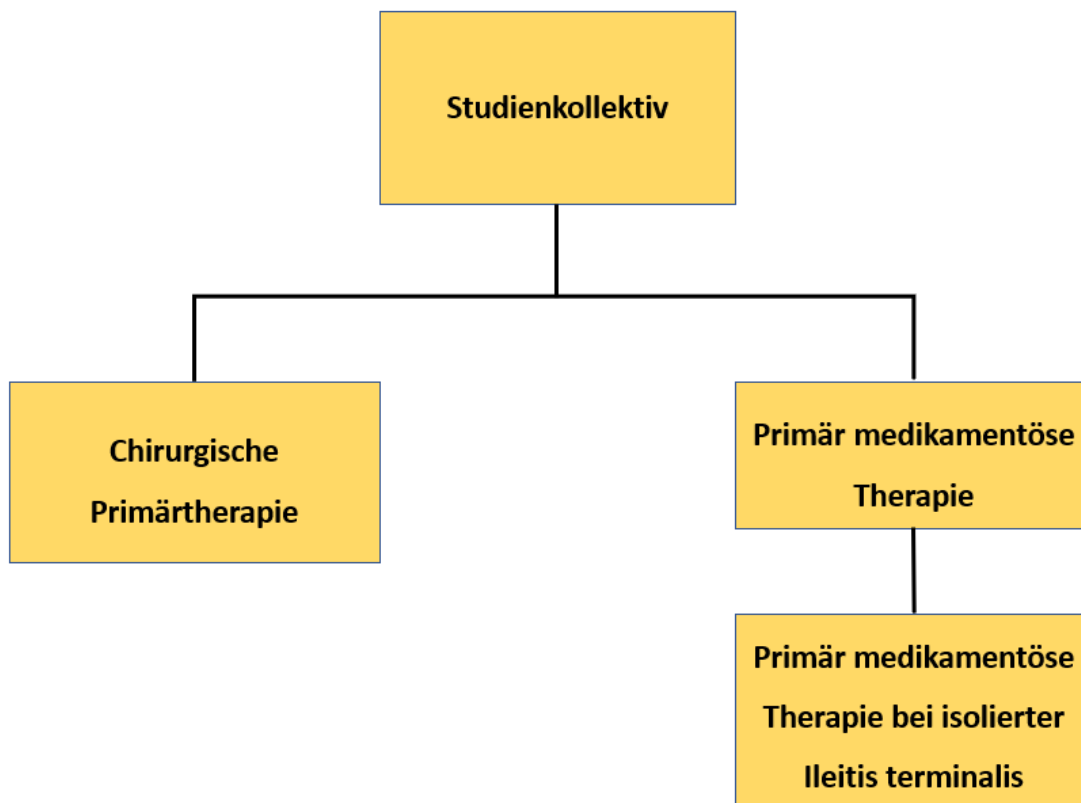


Abbildung 1: Studiendesign

Modifiziert nach Kelm et al. [107]

2.3.1 Chirurgische Primärtherapie

Fälle wurden der Gruppe „chirurgische Primärtherapie“ zugeordnet, wenn nachfolgende Punkte erfüllt waren:

- a) Keine chirurgische Therapie in der Vorgeschichte und
- b) in der Vorgeschichte wurde nie eine Crohn-spezifische Medikation als Therapie eingesetzt oder
- c) eine Crohn-spezifische Medikation hat zu dem Zeitpunkt der Operation bestanden; diese wurde jedoch erstmalig innerhalb von drei Monaten präoperativ begonnen.

2.3.2 Medikamentengruppe

Fälle wurden der Medikamentengruppe zugeordnet, wenn nachfolgende Punkte erfüllt waren:

- a) Präoperativ bestand eine medikamentöse Therapie, welche vor dem präoperativen Zeitraum von drei Monaten begonnen wurde oder stattgefunden hat und
- b) Keine CED-spezifische chirurgische Therapie in der Vorgeschichte.

2.4 Telefoninterview

Um den Datensatz zu vervollständigen und das postoperative Follow-Up zu erweitern, wurde nach Auswertung der bisher erhobenen Daten ein Telefoninterview mit 81 Patient*innen geführt.

Das Telefoninterview fand im Zeitraum 08-09/2019, nach der Genehmigung des Ethikantrages mit dem Aktenzeichen 66/19-sc, statt. Vor Beginn des Telefoninterviews erhielten die Patient*innen schriftliche Informationen zu der Studie und eine Einwilligungserklärung per Post zugesandt. Nach Eingang der unterschriebenen Einwilligung am Universitätsklinikum Würzburg wurden die Patient*innen telefonisch kontaktiert. (Siehe Anhang VI).

2.5 Begriffsdefinitionen

2.5.1 *Chirurgischer Rezidiveingriff*

Als chirurgischer Rezidiveingriff wurde ein erneuter chirurgischer Eingriff in offener oder laparoskopischer Operationstechnik definiert. Endoskopische Interventionen (z. B. die Ballondilatation) wurden **nicht** als chirurgischer Rezidiveingriff gewertet.

2.5.2 *Dauer des postoperativen Krankenhausaufenthaltes*

Die Dauer des postoperativen Krankenhausaufenthaltes kann je nach Schwere der Grunderkrankung und gegebenenfalls auftretenden Komplikationen variieren [108, 109].

2.5.3 *Gewichtsverlust >10% innerhalb von zwölf Monaten präoperativ*

Der Gewichtsverlust wurde während der Recherche entweder unter dem Punkt Anamnese eines Arztbriefes beschrieben oder konnte anhand des dokumentierten Gewichtes im zeitlichen Behandlungsverlauf am Universitätsklinikum Würzburg innerhalb von zwölf Monaten präoperativ festgestellt werden.

2.5.4 *Histopathologisches Ergebnis*

Nach erfolgter ICR ist es makroskopisch schwierig exakt zu bestimmen, ob der entzündete Darmabschnitt vollständig reseziert wurde oder ein Entzündungsrest im Situs verbleibt. Eine genaue Aussage liefert die histologische Untersuchung. Hierzu wurden die Resektatränder des histologischen Präparates nach Zeichen einer Inflammation untersucht. Sind die Resektatränder beidseits entzündungsfrei, so spricht man von einem negativen Resektatrand. Reicht hingegen die Entzündung auf einer Seite bis in das Ende des Präparates hinein, so wird dies als positiver Resektatrand bezeichnet [110]. In dieser Studie wurde analysiert, wie häufig ein positiver bzw. negativer Resektatrand innerhalb der einzelnen Gruppen (ChirPth und Medikamente) vorlag und ob ein Zusammenhang zwischen dem histologischen Ergebnis und der Medikation

innerhalb von zwei Jahren postoperativ bestand. Zusätzlich wurden diese Daten auf mögliche Unterschiede zwischen den Gruppen untersucht.

2.5.5 Kardiovaskuläre Risikofaktoren (KVRf)

Die kardiovaskulären Risikofaktoren wurden gemäß der allgemeingültigen Definition der European Society of Cardiology ermittelt, jedoch in modifizierter Form [111, 112]. Rauchen ist ein unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung eines MC und wurde als eigenständiger Punkt gezählt [28-30]. Diabetes mellitus ist ein bekannter Risikofaktor für postoperative Komplikationen, wie z. B. Wundheilungsstörungen und wurde deshalb separat betrachtet [113]. Weiterhin wurden bereits aufgetretene Folgeschäden der kardiovaskulären Risikofaktoren, wie die Arteriosklerose, die koronare Herzkrankheit und der Myokardinfarkt ebenfalls zu dem Punkt KVRf gezählt.

Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) und Asthma bronchiale stehen in Zusammenhang mit dem Auftreten von postoperativen pulmonalen Komplikationen und wurden unter einem eigenen Punkt erfasst [114, 115].

2.5.6 Laborparameter

In dieser retrospektiven Analyse wurden folgende präoperative Laborparameter untersucht: Hämoglobin [g/dl], Serum-Albumin [g/l], Leukozyten [$n \cdot 1000/\mu\text{L}$] und der Serumspiegel des C-reaktiven Proteins [mg/l]. Mithilfe dieser Parameter sollte beurteilt werden, ob und in welchem Maße, laborchemische Inflammationszeichen bzw. Zeichen eines chronischen Krankheitsverlaufes präoperativ aufgrund des MC bestanden.

2.5.7 Medikamentenanamnese

Als perioperativ wurde eine Medikation bezeichnet, die im Rahmen der Operation fortgeführt oder begonnen, jedoch innerhalb eines Zeitraumes von drei Monaten postoperativ beendet wurde. Sie stand also nur in Zusammenhang mit der Operation und wurde aus der Berechnung der Medikation innerhalb von zwei Jahren Follow-up ausgeschlossen.

Als Medikation im Beobachtungszeitraum von zwei Jahren postoperativ wurde gewertet, wenn folgende Kriterien erfüllt waren:

- a) eine Medikation wurde perioperativ begonnen oder fortgeführt und hat über den perioperativen Zeitraum von drei Monaten postoperativ hinaus weiterbestanden oder
- b) eine Medikation wurde nach dem perioperativen Zeitraum von drei Monaten postoperativ und innerhalb des postoperativen Beobachtungszeitraumes von zwei Jahren begonnen.
- c) Eine Medikation, die erst nach dem zweijährigen Beobachtungszeitraum erfolgt ist, wurde aus den Berechnungen ausgeschlossen.

Folgende Medikamentenklassen fanden dabei Anwendung:

- a) **GKK:** Die Medikamentenklasse Glukokortikoide umfasste sowohl systemisch als auch lokal applizierte Therapieformen.
- b) **Antikörper-basierte Therapie:** die in dieser Studie erwähnten Antikörper-basierten Therapien sind Vedolizumab, Ustekinumab, Infliximab, Adalimumab, Certolizumab (siehe Tabelle 1: Substanzklassen mit gängigen Vertretern und Indikation [13, 16]).
- c) **Andere:** Die Medikamentenklasse „Andere“ wurde definiert als ein Zusammenschluss der Medikamentenklassen Aminosalicylate, Thiopurine und Methotrexat.

Als „Therapieeskalation“ wurde definiert, wenn im Beobachtungszeitraum von zwei Jahren postoperativ:

- a) eine Monotherapie durch ein weiteres Medikament ergänzt wurde und anschließend eine Kombinationstherapie bestand oder
- b) in einer bestehenden Kombinationstherapie ein Substanz- oder Klassenwechsel erfolgte.

2.5.8 Multifokaler Befall und isolierter Befall

Manifestierte sich die Erkrankung MC neben der Ileozökalregion in mindestens einem zusätzlichen Bereich, so wurde dies als multifokaler Befall gewertet. Zu den zusätzlichen Bereichen zählten der OGIT mit Speiseröhre, Magen und Duodenum, der kolorektale Bereich (Colon ascendens, Colon transversum, Colon descendens, Colon sigmoideum, Rektum) sowie eine extraintestinale Beteiligung. War die Ileozökalregion isoliert befallen oder zusätzlich die Perianalregion betroffen, so wurde dies als isolierter Befall definiert.

2.5.9 Patientencharakteristika

Zu den erfassten Patientencharakteristika zählten allgemeine Daten wie das Alter zum Zeitpunkt der Operation in Jahren, das Geschlecht (männlich/weiblich), der Body-Mass-Index (BMI; kg/m²), die Klassifikation der American Society of Anaesthesiologists (ASA-Klassifikation) >2, Raucherstatus, Gewichtsverlust >10% innerhalb von zwölf Monaten präoperativ, die Erkrankungsdauer bis zur Operation in Monaten sowie Vorerkrankungen, Laborparameter und die Manifestation des MC [116, 117].

2.5.10 Postoperative Komplikationen

In dieser retrospektiven Analyse wurden chirurgische und nicht-chirurgische Komplikationen untersucht, die innerhalb des Zeitraumes von 30 Tagen postoperativ auftraten. Zu den chirurgischen Komplikationen wurden die Anastomoseninsuffizienz, der intraabdominelle Abszess, die Wundheilungsstörung und die Passagestörung gezählt. Als nicht-chirurgische Komplikationen wurden die Pneumonie, die Harnwegsinfektion, die Thrombose und das Delir gezählt. Jede Komplikation wurde gemäß der Clavien-Dindo-Klassifikation (CDK) klassifiziert [118]. Für das Studienkollektiv und die Subgruppenanalyse wurde untersucht, in wie vielen Fällen eine oder mehrere postoperative Komplikationen (chirurgisch und nicht-chirurgisch zusammengefasst) gemäß CDK \geq Grad 3a vorlagen. Zusätzlich erfolgte eine

differenzierte Analyse der chirurgischen postoperativen Komplikation, mit $CDK \geq \text{Grad } 3a$.

2.5.11 Re-Intervention

Zu den Re-Interventionen zählten endoskopische Interventionen wie die Ballondilatation und die Versorgung von intraabdominellen Abszessen mittels Computertomographie-gesteuerter Drainage. Laparoskopisch oder offen chirurgisch durchgeführte Eingriffe wurden nicht dazugezählt, sondern unter Punkt 2.5.1 erfasst.

2.6 Auswertung und Statistik

Die Auswertung der Daten erfolgte sowohl mit Microsoft Excel als auch mit IBM®SPSS Statistics Version 25 Deutschland. Dargestellt wurden die Ergebnisse in Häufigkeitstabellen und Balkendiagrammen, welche sowohl mit Microsoft Excel, Microsoft Powerpoint und SPSS Statistics Version 25 erstellt wurden. Zur Signifikanzberechnung der Parameter im Studienkollektiv und in der Subgruppenanalyse wurden der Chi-Quadrat-Test und der exakte Fisher-Test eingesetzt. Die Varianzanalyse erfolgte mittels ANOVA. Das Signifikanzniveau wurde als $p \leq 0,05$ definiert. Bei der Auswertung der Daten, welche im Paper „Early Ileocecal Resection Is an Effective Therapy in Isolated Crohn’s Disease“ von Kelm et al. [107] bereits veröffentlicht wurden, erfolgte die freundliche Unterstützung und Beratung durch Friedrich Anger und Matthias Kelm. Die Auswertung der noch nicht veröffentlichten Daten erfolgte eigenständig.

2.7 Publikation

Ein Teil der Ergebnisse dieser Promotionsarbeit wurden bereits im Paper „Early Ileocecal Resection Is an Effective Therapy in Isolated Crohn’s Disease“ von Kelm et al. [107] veröffentlicht (siehe Anhang VI).

3 Ergebnisse

3.1 Operationstechnik im Zeitverlauf

Im Rahmen der chirurgischen Therapie des MC gibt es zwei verschiedene operative Vorgehensweisen: offen und minimalinvasiv (u.a. laparoskopisch). Im Laufe der Zeit änderte sich die Präferenz der angewandten Operationstechnik von offen zu minimalinvasiv (siehe Kapitel 1.3.2). Dieser Wandel spiegelt sich auch in unserem Kollektiv wider und ist in Abbildung 2 dargestellt.

Im Zeitraum von 2006 bis 2017 wurden insgesamt 169 Ileozökalresektionen aufgrund des Befalls der Ileozökalregion bei bestehendem MC durchgeführt. Die Anzahl der Operationen pro Jahr nahm im zeitlichen Verlauf zu und erreichte im Jahr 2016 ein Maximum mit 25 durchgeführten Ileozökalresektionen. Im Jahr 2006 wurden die wenigsten Ileozökalresektionen (vier Operationen) des gesamten Betrachtungszeitraums durchgeführt. Der orange-graue Balken in Abbildung 2 stellt alle Fälle eines Jahres dar, in denen offen operiert wurde. Der orange Anteil beschreibt die offen operierten Fälle ohne Voroperation (VorOP), der graue Anteil die offen operierten Fälle mit VorOP im bisherigen Krankheitsverlauf. Von 2006 bis 2012 dominierte die offene Operationstechnik. In den Jahren 2013 und 2014 sank die Zahl stark ab, es wurde insgesamt nur in vier Fällen offen operiert. Von 2015 bis 2017 stieg die Zahl der offenen Operationen wieder auf sieben Fälle im Jahr 2015 und elf Fälle im Jahr 2017 an. Unterscheidet man in den offen operierten Fällen danach, ob eine VorOp in der Vorgeschichte stattgefunden hat, so dominierten bis zum Jahr 2011 die Fälle ohne VorOP, im Jahr 2012 war die Zahl mit jeweils sechs Fällen angeglichen. Ab dem Jahr 2013 stiegen die Fälle mit VorOP zunächst von zwei Fällen 2013 bis sechs Fälle im Jahr 2017 an und dominierten gegenüber den offen operierten Fällen ohne VorOP. Die laparoskopische Operationstechnik (in Abbildung 2 als blaue Balken dargestellt) wurde im betrachteten Zeitraum erstmals im Jahr 2008 angewandt, insgesamt zwei Fälle. Im Zeitraum von 2008 bis 2010 blieb die Anzahl der laparoskopisch durchgeführten Ileozökalresektionen konstant bei zwei Fällen pro Jahr. Ab dem Jahr 2011 (fünf Fälle) stieg die Zahl der

laparoskopisch durchgeführten Ileozökalresektionen pro Jahr kontinuierlich an. Im Jahr 2015 wurde bei 14 (64%) von insgesamt 22 Fällen laparoskopisch operiert. Zuletzt war die Zahl der laparoskopisch durchgeführten Operationen rückläufig. Im Jahr 2017 war nur in sieben Fällen laparoskopisch operiert worden. Ein intraoperativer Wechsel (Konversion) der Operationstechnik (in Abbildung 2 als gelbe Balken dargestellt), von laparoskopisch zu offen, wurde im Jahr 2009 das erste Mal durchgeführt. Die Zahl der durchgeführten Konversionen pro Jahr blieb im gesamten Betrachtungszeitraum nahezu konstant. In den Jahren 2014 (vier Fälle) und 2016 (drei Fälle) war ein geringgradiger Anstieg der Konversionen zu verzeichnen.

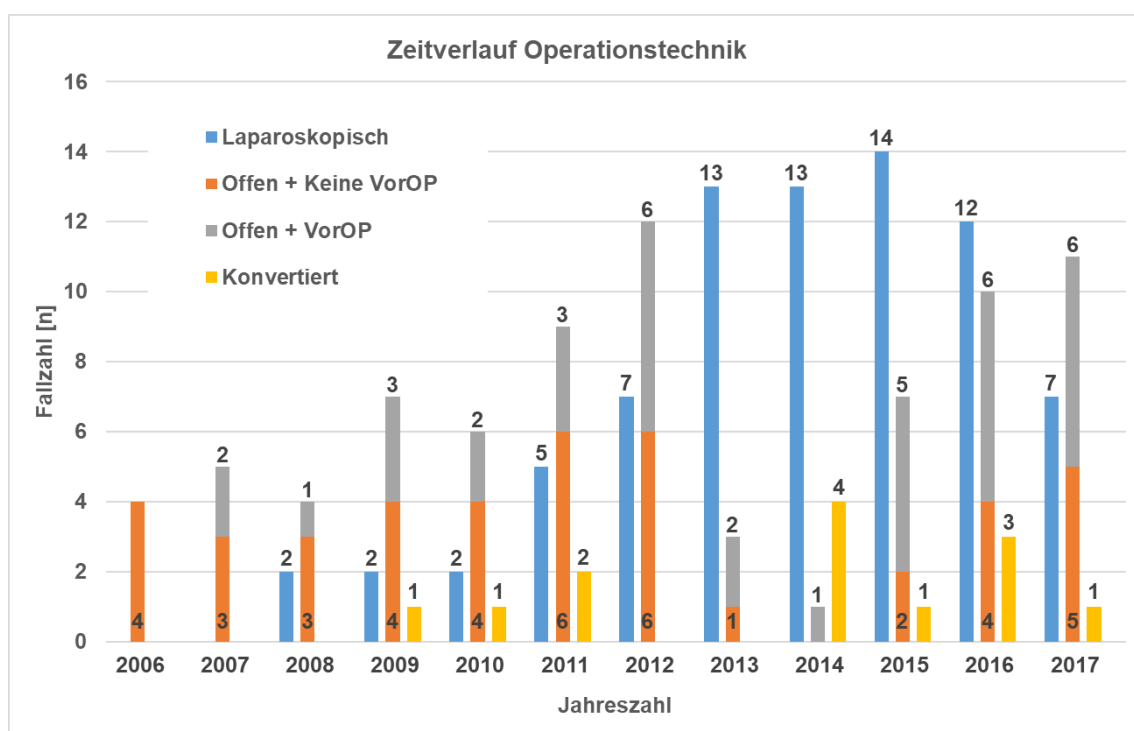


Abbildung 2: Zeitverlauf der Operationstechnik

Abkürzung: n = Anzahl; VorOP = Voroperation

3.2 Anastomosentechnik im Zeitverlauf

Nach einer ICR bei MC gibt es unterschiedliche Anastomosenarten, zwischen denen gewählt werden kann: termino-terminal, termino-lateral oder latero-lateral [2, 84, 119, 120]. Abbildung 3 stellt grafisch den Wandel der angewandten Anastomosenart im Zeitverlauf über die Jahre 2006 bis 2017 am

Universitätsklinikum Würzburg anhand des Patientenkollektives der an MC Erkrankten mit ICR dar.

In den Jahren 2006 bis 2010 dominierte die termino-terminale Anastomosentechnik (blauer Balken in Abbildung 3) mit drei von vier Fällen im Jahr 2006, vier von fünf Fällen im Jahr 2007, fünf von sechs Fällen im Jahr 2008, zehn von zehn Fällen im Jahr 2009 und acht von neun Fällen im Jahr 2010. Eine latero-laterale Anastomosierung erfolgte in diesem Zeitraum nicht. Die Anlage eines Anus praeter erfolgte im Jahr 2006 in einem Fall und wurde dann erst in den Jahren 2016 und 2017, in drei und zwei Fällen, wieder angewandt. Die termino-laterale Anastomosentechnik fand in den Jahren 2007, 2008 und 2010 jeweils in einem Fall statt. Im Jahr 2011 waren die latero-laterale und termino-terminale Anastomosentechniken mit jeweils acht Fällen gleich oft vertreten, eine termino-laterale Anastomose fand in diesem Jahr nicht statt. Ab dem Jahr 2012 war eine Änderung der bevorzugten Anastomosentechnik ersichtlich: so wurde erstmals vermehrt die termino-laterale Anastomosentechnik angewendet (in sieben Fällen); die latero-laterale-Technik war mit neun Fällen häufiger vertreten, wohingegen die termino-terminale Anastomosentechnik nur noch in drei Fällen angewendet wurde. Im Zeitraum 2013 bis 2017 dominierte die termino-laterale Anastomosentechnik. So erfolgte im Jahr 2013 in 100% der Fälle (16 Fälle) die termino-laterale Technik. Die Zahl der Fälle blieb in den Folgejahren konstant hoch, mit 13 Fällen, 19 Fällen, zwölf Fällen und 15 Fällen in den Jahren 2014, 2015, 2016 und 2017. Die termino-terminale Anastomosentechnik erfolgte in diesem Zeitraum jeweils in einem Fall in den Jahren 2016 und 2017. Die latero-laterale Anastomosentechnik war in den Jahren 2014 bis 2016 die zweithäufigste Anastomosentechnik: fünf Fälle, drei Fälle und neun Fälle. Im Jahr 2017 war die termino-terminale Anastomosentechnik bei einem Fall erfolgt. Zusammenfassend dominierte die termino-terminale Anastomosentechnik in der ersten Hälfte des Beobachtungszeitraumes und wurde in der übrigen Zeit durch die termino-laterale und latero-laterale Anastomosentechnik fast vollständig ersetzt.

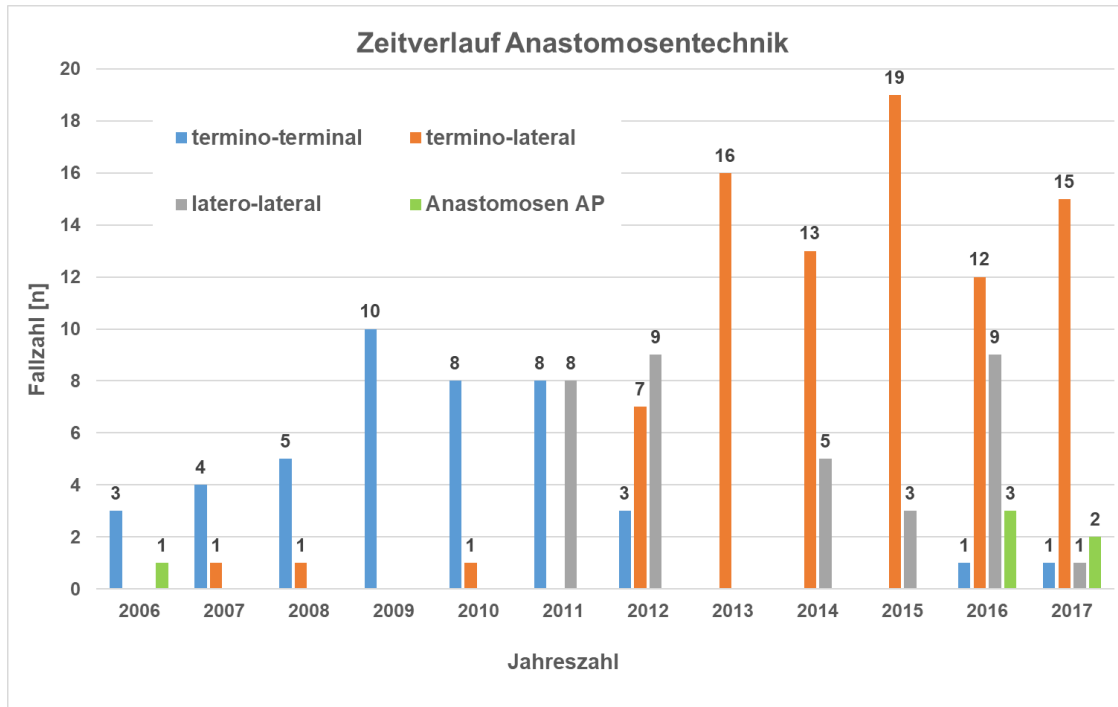


Abbildung 3: Anastomosentechnik im Zeitverlauf

Abkürzungen: AP = Anus praeter; n= Anzahl

3.3 Studienkollektiv

Die retrospektive Recherche zeigte, dass im Zeitraum von 2006 bis 2017 insgesamt 192 Fälle mit ICD-10 K.50- am UKW zur Behandlung gelistet waren. 89 Fälle erfüllten nicht die in Material und Methoden definierten Kriterien und wurden ausgeschlossen. 21 Fälle waren der Patientenliste falsch zugeordnet (z. B. keine ICR, keine MC Erkrankung, doppelte Listung), in zwei Fällen fehlte die Einwilligung zur Studienteilnahme, in 47 Fällen war in der Vergangenheit eine Darmoperation erfolgt und 19 Fälle hatten einen Verlauf < zwei Jahre postoperativ. In die Studie wurden 103 Fälle eingeschlossen, welche das Studienkollektiv bildeten. Unterteilt wurde dieses in die Gruppen chirurgische Primärtherapie (ChirPth) mit 29 Fällen und die Medikamentengruppe mit 74 Fällen. Die Medikamentengruppe wurde weiter unterteilt in 30 Fälle mit isoliertem Befall der Ileozökalregion und in 44 Fälle mit multifokalem Befall.

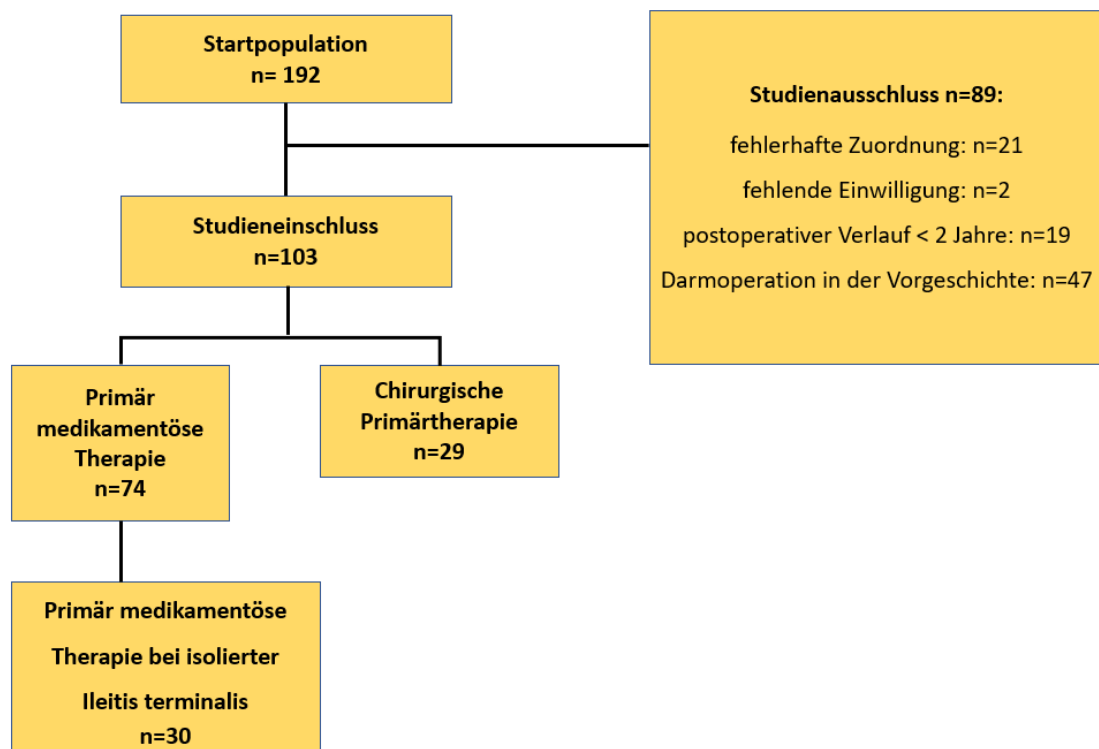


Abbildung 4: Studienkollektiv

Abkürzungen: n = Anzahl

Modifiziert nach Kelm et al. [107]

3.3.1 Patientencharakteristika (Studienkollektiv)

3.3.1.1 Allgemeine Patientendaten

In der Gruppe ChirPth betrug der Median des Alters zum Zeitpunkt der Operation 27 Jahre (Spannweite=14-72 Jahre). In der Medikamentengruppe war der Median 29,5 Jahre (Spannweite=13-61 Jahre). In beiden Gruppen bestand kein signifikanter Unterschied bezüglich dieses Parameters [$p=0,728$].

In der Gruppe ChirPth waren 18 Patient*innen (62,1%) dem männlichen Geschlecht zugehörig. In der Medikamentengruppe waren 39 Patient*innen (52,7%) männlich. Es bestand kein signifikanter Unterschied bezüglich des Geschlechts [$p=0,390$].

In der Gruppe ChirPth betrug der Median des BMI 22,6 kg/m² (Spannweite=16,5-40,4 kg/m²). Der Median des BMI war in der

Medikamentengruppe 21,8 kg/m² (Spannweite=13,5-32,7 kg/m²). Die Werte und Bereiche für den BMI waren in beiden Gruppen ähnlich und nicht signifikant unterschiedlich [p=0,191].

Die ASA-Klassifikation > 2 lag in der Gruppe ChirPth in vier Fällen (13,8%) vor. Die Medikamentengruppe wies in neun Fällen (12,2%) eine ASA-Klassifikation > 2 auf. Es bestand in den Vergleichsgruppen kein signifikanter Unterschied bezüglich der ASA-Klassifikation > 2 [p=0,823].

In der Gruppe ChirPth waren elf Fälle (37,9%) als Raucher vermerkt. 19 Raucher (25,7%) waren der Medikamentengruppe zugehörig. Es bestand kein signifikanter Unterschied bezüglich des Rauchens [p=0,458].

In der Gruppe ChirPth trat in 34,5% der Fälle (10 Fälle) ein Gewichtsverlust >10% innerhalb von zwölf Monaten präoperativ auf. In der Medikamentengruppe war dies in 39,7% der Fälle (29 Fälle) vermerkt. Der Gewichtsverlust war in beiden Gruppen nicht signifikant [p=0,623].

In der Gruppe ChirPth betrug der Median der Erkrankungsdauer bis zur Operation einen Monat (Spannweite=1 – 216 Monate), der Mittelwert war 15,6 Monate (SD=46,6 Monate). Die Medikamentengruppe wies einen Median von 60 Monaten (Spannweite=3 – 456 Monate) auf, der Mittelwert betrug 85,8 Monate (SD=82,73 Monate). Der Unterschied war hoch signifikant [p=<0,001].

Tabelle 2: Allgemeine Patientendaten des Studienkollektives

Abkürzungen: kg = Kilogramm; m = Meter; n = Anzahl; OP = Operation;

SD = Standardabweichung

Modifiziert nach Kelm et al. [107]

Parameter	Chirurgische Primärtherapie n= 29	Medikamente n= 74	p-Wert
Alter zum Zeitpunkt der OP in Jahren [Median; Spannweite]	27.0 (14-72)	29.5 (13-61)	0.728
Geschlecht, männlich [n; %]	18 (62.1)	39 (52.7)	0.390
Body Mass Index [kg/m ²] [Median, Spannweite]	22.6 (16.5-40.4)	21.8 (13.5-32.7)	0.191
ASA-Klassifikation >2 [n; %]	4 (13.8)	9 (12.2)	0.823
Raucher [n; %]	11 (37.9)	19 (25.7)	0.458
Gewichtsverlust >10% innerhalb von zwölf Monaten präoperativ [n; %]	10 (34.5)	29 (39.7)	0.623
Erkrankungsdauer bis zur OP in Monaten [Mittelwert; SD]	15.6±46.6	85.8±82.73	<0.001
Median (Spannweite)	1 (1-216)	60 (3-456)	

3.3.1.2 Vorerkrankungen

In der Gruppe ChirPth wurde in sechs Fällen (20,7%) ein KVRf verzeichnet. In der Medikamentengruppe lag in 21 Fällen (28,4%) ein KVRf vor. Es bestand kein signifikanter Unterschied in beiden Gruppen [p=0,425].

COPD/Asthma bronchiale wurde in der Gruppe ChirPth in zwei Fällen (6,9%) als Vorerkrankung beschrieben. In der Medikamentengruppe war in acht Fällen (10,8%) eine COPD/Asthma in der Vorgeschichte vermerkt. Ein signifikanter Unterschied bestand nicht [p=0,546].

In der Gruppe ChirPth war der Diabetes mellitus in keinem Fall als Vorerkrankung aufgetreten. Zwei Fälle mit Diabetes mellitus (2,7%) waren in der Gruppe Medikament verzeichnet. Es bestand kein signifikanter Unterschied [p=0,371].

Tabelle 3: Vorerkrankungen des Studienkollektives

Abkürzungen: COPD = chronisch obstruktive Atemwegserkrankung; KVRf = kardiovaskulärer Risikofaktor; n = Anzahl

Modifiziert nach Kelm et al. [107]

Vorerkrankung	Chirurgische Primärtherapie n= 29	Medikamente n= 74	p-Wert
KVRf [n; %]	6 (20.7)	21 (28.4)	0.425
COPD/Asthma [n; %]	2 (6.9)	8 (10.8)	0.546
Diabetes mellitus [n; %]	0 (0)	2 (2.7)	0.371

3.3.1.3 Präoperative Laborparameter

Der Hämoglobinspiegel der Gruppe ChirPth betrug im Median 13,0 g/dl (Spannweite=10,4-15,8 g/dl). Der Median des Hämoglobinspiegel war in der Medikamentengruppe 12,9 g/dl (Spannweite=9,5-16,3 g/dl). Es existierte kein signifikanter Unterschied bezüglich des Hämoglobinspiegels in beiden Gruppen [p=0,63].

In der Gruppe ChirPth lag der Median des Albumin-Serumspiegels bei 4,0 g/l, (Spannweite=2,9-4,8 g/l). Der Median des Albumin-Serumspiegels war in der Medikamentengruppe 4,1 g/l (Spannweite=3,3-5,0 g/l). Es wurde ein signifikanter

Unterschied detektiert [$p=0,038$], jedoch waren die Werte des Albumin-Serumspiegels in beiden Gruppen normwertig.

Die Leukozytenzahlen der Gruppe ChirPth betragen im Median $10,1 \cdot 1000/\mu\text{l}$ (Spannweite= $5,2-22,9 \cdot 1000/\mu\text{l}$). Der Median der Leukozytenzahlen in der Medikamentengruppe war $8,2 \cdot 1000/\mu\text{l}$ (Spannweite= $3,3-20,5 \cdot 1000/\mu\text{l}$). Es wurde ein signifikanter Unterschied festgestellt [$p=0,012$]. Insgesamt waren die Mediane der Leukozyten in beiden Gruppen jedoch nahe an der Normwertigkeit.

In der Gruppe ChirPth war der Median des CRP-Serumspiegels $4,4 \text{ mg/l}$ (Spannweite= $0,1-16,6 \text{ mg/l}$). Der Median des CRP-Serumspiegels war in der Medikamentengruppe $1,4 \text{ mg/l}$ (Spannweite= $0,1-22,9 \text{ mg/l}$). Insgesamt waren die CRP-Spiegel im Serum beider Gruppen leicht erhöht, jedoch ohne signifikanten Unterschied [$p=0,139$].

Tabelle 4: Laborparameter präoperativ des Studienkollektives

Abkürzungen: dl = Deziliter; g = Gramm; L = Liter; mg = Milligramm; n = Anzahl; μL = Mikroliter

Laborparameter	Chirurgische Primärtherapie n= 29	Medikamente n= 74	p-Wert
Hämoglobinspiegel [g/dl] [Median, Spannweite]	13.0 (10.4-15.8)	12.9 (9.5-16.3)	0.630
Albumin Serumspiegel [g/L] [Median, Spannweite]	4.0 (2.9-4.8)	4.1 (3.3-5.0)	0.038
Leukozyten [$n \cdot 1000/\mu\text{L}$] [Median, Spannweite]	10.1 (5.2-22.9)	8.2 (3.3-20.5)	0.012
C-reaktives Protein Serumspiegel [mg/L] [Median, Spannweite]	4.4 (0.1-16.6)	1.4 (0.1-22.9)	0.139

3.3.1.4 Manifestation

In der Gruppe ChirPth kam es in 20 Fällen (69,0%) zu einer Striktur- oder Stenosenbildung der Ileozökalregion. In der Medikamentengruppe trat eine Striktur oder Stenose in 63 Fällen (85,1%) auf. In beiden Gruppen bestand ein Unterschied bezüglich des Auftretens einer Stenose/Striktur an der Ileozökalregion. Dieser war nahe am Signifikanzniveau [$p=0,062$].

In der Gruppe ChirPth kam es in insgesamt drei Fällen (10,3%) zu einer Penetration des Darmes. In der Medikamentengruppe waren fünf Fälle (6,8%) von einer Penetration betroffen. Ein signifikanter Unterschied bestand nicht [$p=0,557$].

Zu einer intraabdominellen Fistelbildung kam es in der Gruppe ChirPth insgesamt in 21 Fällen (72,4%). Die Medikamentengruppe wies in weniger als der Hälfte der Fälle (35 Fälle, 47,3%) eine Fistelbildung auf. In der Gruppe ChirPth kam es in signifikant mehr Fällen zu einer intraabdominellen Fistelbildung im Vergleich zur Medikamentengruppe [$p=0,021$].

In der Gruppe ChirPth kam es in zwei Fällen (6,9%) zu einem Befall des OGIT. In der Medikamentengruppe trat in 15 Fällen (20,3%) ein Befall des OGIT auf. Die Medikamentengruppe zählt mehr Fälle mit OGIT-Befall als die Gruppe ChirPth, dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant [$p=0,083$].

In der Gruppe ChirPth kam es in 13 Fällen (44,8%) zu einem Befall des Kolorektums. In der Medikamentengruppe trat in 36 Fällen (48,6%) ein Befall kolorektalen Bereiches auf. Es bestand kein signifikanter Unterschied in den Gruppen [$p=0,727$].

In der Gruppe ChirPth war in zwei Fällen (6,9%) ein perianaler Befall verzeichnet. In der Medikamentengruppe wiesen 20 Fälle (27,0%) eine zusätzliche perianale Manifestation auf. Die Medikamentengruppe wies signifikant mehr Fälle mit zusätzlicher perianaler Beteiligung auf als die Vergleichsgruppe [$p=0,031$].

Ein extraintestinaler Befall des MC lag in der Gruppe ChirPth in einem Fall (3,4%) vor. Die Medikamentengruppe zählte zehn Fälle (13,5%) mit extraintestinaler Beteiligung. Zwischen den Gruppen bestand kein signifikanter Unterschied [$p=0,174$].

Tabelle 5: Manifestation des MC des Studienkollektives

Abkürzungen: OGIT = Gastrointestinaltrakt; MC= Morbus Crohn; n = Anzahl; zus. = zusätzlich
Modifiziert nach Kelm et al. [107]

Manifestation	Chirurgische Primärtherapie n= 29	Medikamente n= 74	p-Wert
Striktur/Stenose [n; %]	20 (69.0)	63 (85.1)	0.062
Penetration [n; %]	3 (10.3)	5 (6.8)	0.557
Fistel [n; %]	21 (72.4)	35 (47.3)	0.021
zus. OGIT [n; %]	2 (6.9)	15 (20.3)	0.083
zus. Kolorectal [n; %]	13 (44.8)	36 (48.6)	0.727
zus. Perianal [n; %]	2 (6.9)	20 (27.0)	0.031
Extraintestinale Crohn Manifestation [n; %]	1 (3.4)	10 (13.5)	0.174

3.3.2 Operative Charakteristika (Studienkollektiv)

Nachfolgend wird die am Universitätsklinikum Würzburg durchgeführte ICR anhand des Studienkollektives ausführlich besprochen.

3.3.2.1 Priorität

In der Gruppe ChirPth wurde in 24 Fällen (82,8%) elektiv operiert, in fünf Fällen (17,2%) war ein notfallmäßiger Eingriff notwendig. 72 elektive Operationen

(97,3%) wurden in der Medikamentengruppe durchgeführt. In zwei Fällen (2,7%) wurde notfallmäßig operiert. In der Gruppe ChirPth wurden signifikant mehr notfallmäßige Eingriffe durchgeführt, wohingegen in der Medikamentengruppe mehr elektive Eingriffe stattgefunden haben [$p=0,018$].

3.3.2.2 OP-Technik

Die Gruppe ChirPth zählte 13 offene Operationen (44,8%), zehn laparoskopisch durchgeführte Eingriffe (34,5%) und sechs Konversionen (20,7%). In der Medikamentengruppe wurde in 22 Fällen (29,7%) eine offene Technik angewendet, die Laparoskopie fand in 48 Fällen (64,9%) statt und in vier Fällen (5,4%) war eine Konversion notwendig. In der Medikamentengruppe wurden signifikant mehr laparoskopische Operationen durchgeführt, wohingegen die offene Operationstechnik und Konversion in der Gruppe ChirPth signifikant häufiger zum Einsatz kam [$p=0,007$].

3.3.2.3 Enterale Passagerekonstruktion

Die Gruppe ChirPth zählte sechs termino-terminale Anastomosen (20,7%), 14 termino-laterale Anastomosen (48,3%) und sieben latero-laterale Anastomosen (24,1%). In der Medikamentengruppe erfolgte in 21 Fällen (28,4%) die termino-terminale Anastomosierung, in 42 Fällen (56,8%) wurde eine termino-laterale Anastomose angelegt und in zehn Fällen (13,5%) erfolgte die Anastomosenanlage in latero-lateraler Technik. Insgesamt bestand eine nicht signifikante Differenz in den Gruppen bezüglich der angelegten Anastomosenart [$p=0,224$]. In der Gruppe ChirPth wurden insgesamt zwei (6,9%) Anastomosenstomata angelegt; protektive oder terminale Stomata waren nicht verzeichnet. Die Medikamentengruppe zählte ein (1,4%) Anastomosenstoma, es wurden zudem drei protektive Ileostoma (4,1%) angelegt. Ein signifikanter Unterschied bestand nicht [$p=0,185$].

In der Gruppe ChirPth wurde in 24 Fällen (82,8%) die Handnaht als favorisierte Nahttechnik angewendet, in drei Fällen (10,3%) kam der Stapler zum Einsatz. Die Handnaht erfolgte in der Medikamentengruppe in 65 Fällen (87,8%), der

Stapler wurde in sieben Fällen (9,5%) verwendet. Es bestand kein signifikanter Unterschied bezüglich der angewandten Nahttechnik [$p=0,600$].

Tabelle 6: Operative Charakteristika des Studienkollektives

Abkürzungen: n = Anzahl; OP = Operation

Modifiziert nach Kelm et al. [107]

Op-Daten	Chirurgische Primärtherapie n= 29	Medikamente n= 74	p-Wert
<i>Priorität [n; %]</i>			0.018
• Elektiv	24 (82.8)	72 (97.3)	
• Notfall	5 (17.2)	2 (2.7)	
<i>OP-Technik [n; %]</i>			0.007
• Laparoskopisch	10 (34.5)	48 (64.9)	
• Offen	13 (44.8)	22 (29.7)	
• Konversion	6 (20.7)	4 (5.4)	
<i>Enterale Passagerekonstruktion [n; %]</i>			0.224
• termino-terminal	6 (20.7)	21 (28.4)	
• termino-lateral	14 (48.3)	42 (56.8)	
• latero-lateral	7 (24.1)	10 (13.5)	
<i>Nahttechnik [n; %]</i>			0.600
• Handnaht	24 (82.8)	65 (87.8)	
• Stapler	3 (10.3)	7 (9.5)	
<i>Stomaanlage [n; %]</i>			0.185
• Anastomosenstoma	2 (6.9)	1 (1.4)	
• Protektives Ileostoma	0 (0)	3 (4.1)	

3.3.2.4 Histopathologisches Ergebnis

Eine aktive Entzündung im Präparat wurde in der Gruppe ChirPth in 27 Fällen (96,4%) nachgewiesen. Die Medikamentengruppe zählte 72 Fälle (97,3%) mit einer aktiven Inflammation im Präparat. Die Werte waren in beiden Gruppen gleich, ein Unterschied war nicht festzustellen [$p=1,0$].

In der Gruppe ChirPth war in 13 Fällen (44,8%) der Resektatrand positiv, in 16 Fällen (55,2%) lag ein negatives Ergebnis vor. In der Medikamentengruppe war in 28 Fällen (38,9%) ein positives Resektatrandergebnis verzeichnet. 45 Fälle (61,1%) wiesen einen negativen Resektatrand auf. Ein signifikanter Unterschied bestand nicht [$p=0,655$].

In der Gruppe ChirPth erhielten sechs Fälle (20,7%) mit positivem Resektatrand eine medikamentöse Therapie innerhalb der ersten zwei postoperativen Jahre. Fälle mit negativem Resektatrand und medikamentöser Therapie innerhalb des Beobachtungszeitraumes wurden insgesamt fünf Mal (17,2%) verzeichnet. Die Medikamentengruppe zählte 22 Fälle (30,1%) mit positivem Resektatrand und einer Medikation innerhalb von zwei Jahren postoperativ. Ein negatives Resektatrandergebnis und gleichzeitig eine Medikation innerhalb des Beobachtungszeitraumes wurde in dieser Gruppe in 35 Fällen (47,9%) gezählt.

Ein signifikanter Unterschied für das gleichzeitige Vorliegen eines positiven Resektatrandes und einer Medikation innerhalb des Zeitraumes von zwei Jahren postoperativ bestand nicht [$p=0,462$]. Bezüglich des gleichzeitigen Vorliegens eines negativen Resektatrandes und einer Medikation innerhalb des Zeitraumes von zwei Jahren postoperativ bestand zwischen den beiden Gruppen ein signifikanter Unterschied $p=0,006$].

Tabelle 7: Histopathologisches Ergebnis zu Studienkollektiv

Abkürzungen: n= Anzahl

Parameter	Chirurgische Primärtherapie n= 29	Medikamente n= 74	p-Wert
Inflammation Resektatrand			
Positiv [n; %]	13 (44.8)	28 (38.4)	0.655
<ul style="list-style-type: none"> Medikamente innerhalb zwei Jahre postoperativ [n; %] 	6 (20.7)	22 (30.1)	0.462
Negativ [n; %]	16 (55.2)	45 (61.6)	0.655
<ul style="list-style-type: none"> Medikamente innerhalb zwei Jahre postoperativ [n; %] 	5 (17.2)	35 (47.9)	0.006
Entzündung im Präparat	27 (96.4)	72 (97.3)	1.000

3.3.3 Postoperative Ergebnisse (Studienkollektiv)

3.3.3.1 Postoperative Komplikationen (30Tage postoperativ)

In der Gruppe ChirPth sind in vier Fällen (13,8%) Komplikationen mit einem CDK \geq Grad 3a aufgetreten. Neun Fälle (12,2%) mit einer Komplikation CDK \geq Grad 3a waren in der Medikamentengruppe verzeichnet. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen [p=1,0].

Die Anastomoseninsuffizienz war in der Gruppe ChirPth in zwei Fällen (6,9%) vertreten. Die Medikamentengruppe zählte sechs Fälle (8,1%) mit Anastomoseninsuffizienz. Es bestand kein statistischer Unterschied [p=1,0].

Ein intraabdomineller Abszess war in der Gruppe ChirPth in zwei Fällen (6,9%) verzeichnet. Die Medikamentengruppe zählte drei Fälle (4,1%) mit einem Abszess. Es bestand kein signifikanter Unterschied [p=0,619].

Jeweils zwei Fälle mit einer Wundheilungsstörung zählten zu den Gruppen ChirPth (6,9%) und Medikamente (2,7%). Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bestand nicht [p=0,315].

Eine Passagestörung mit CDK \geq Grad 3a war in der Medikamentengruppe in zwei Fällen (2,7%) vorhanden. Die Gruppe ChirPth wies keinen Fall mit Passagestörung auf. Der Unterschied war nicht signifikant [p=1,0].

Tabelle 8: Postoperative Komplikationen zu Studienkollektiv

Abkürzungen: CDK = Clavien-Dindo-Klassifikation; n= Anzahl

Modifiziert nach Kelm et al. [107]

Komplikationen 30 Tage postoperativ mit CDK \geq Grad 3a	Chirurgische Primärtherapie n= 29	Medikamente n= 74	p-Wert
<i>Komplikationen insgesamt [n; %]</i>	4 (13.8)	9 (12.2)	1.000
<i>Chirurgisch [n; %]</i>			
Anastomoseninsuffizienz	2 (6.9)	6 (8.1)	1.000
Abszess	2 (6.9)	3 (4.1)	0.619
Wundheilungsstörung	2 (6.9)	2 (2.7)	0.315
Passagestörung	0 (0)	2 (2.7)	1.000

3.3.3.2 Dauer des postoperativen Krankenhausaufenthaltes

Die Gruppe ChirPth wies einen Median von zehn Tagen auf (Spannweite=6-72 Tage). In der Medikamentengruppe war der Median neun Tage (Spannweite=6-51 Tage). Ein signifikanter Unterschied wurde nicht festgestellt [p=0,402].

Tabelle 9: Krankenhausaufenthaltsdauer des Studienkollektives

Abkürzungen: n= Anzahl; postop. KHsdauer = Dauer postoperativer Krankenhausaufenthalt

Modifiziert nach Kelm et al. [107]

	Chirurgische Primärtherapie n= 29	Medikamente n= 74	p-Wert
Postop. KHsdauer in Tagen [Median, Spannweite]	10 (6-72)	9 (6-51)	0.402

3.3.3.3 Postoperativer Krankheits- und Therapieverlauf

In beiden Gruppen erfolgte jeweils eine erneute Darmoperation innerhalb des Beobachtungszeitraumes. Dies entspricht 3,4% der Fälle in der Gruppe ChirPth und 1,4% der Fälle in der Gruppe Medikamente. Insgesamt kommt eine erneute Darmoperation nach stattgehabter ICR selten vor. Ein signifikanter Unterschied in den Gruppen bestand nicht [$p=0,486$].

Eine Re-Intervention erfolgte in der Gruppe ChirPth in zwei Fällen (6,9%). Die Medikamentengruppe verzeichnet vier Fälle (5,4%) mit einer chirurgischen Re-Intervention. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen [$p=0,823$].

Die Zeit bis zum Rezidiveingriff/Re-Intervention betrug in der Gruppe ChirPth im Median 67 Monate (Spannweite=10 – 85 Monate). Der Mittelwert war 50,4 Monate (SD $\pm 33,6$ Monate). In der Medikamentengruppe war der Median der Zeit bis zum Rezidiveingriff/Re-Intervention 32 Monate (Spannweite=5 – 102 Monate). Der Mittelwert war 39,6 Monate (SD $\pm 36,4$ Monate). Dieser Unterschied war nicht signifikant [$p=0,574$].

In der Gruppe ChirPth erhielten elf Fälle (37,9%) eine medikamentöse Therapie innerhalb von zwei Jahren postoperativ. Die Medikamentengruppe verzeichnet 58 Fälle (78,4%) die innerhalb des Beobachtungszeitraumes von zwei Jahren postoperativ eine medikamentöse Therapie erhielten. Es bestand ein Unterschied von 40,5% zwischen beiden Gruppen, welcher hoch signifikant war [$p < 0,001$].

Der Median der Zeit bis zur erneuten medikamentösen Therapie war in der Gruppe ChirPth 14 Monate (Spannweite=1 – 82 Monate). Der Mittelwert war 26,9 Monate (SD \pm 27,9 Monate). In der Medikamentengruppe betrug der Median der Zeit bis zur erneuten medikamentösen Therapie einen Monat (Spannweite=1 - 54 Monate). Der Mittelwert war 5,9 Monate (SD \pm 10,6 Monate). Dieser Unterschied war hoch signifikant [$p < 0,001$].

In der Gruppe ChirPth war in einem Fall (3,4%) eine medikamentöse Therapieeskalation verzeichnet. In der Medikamentengruppe war in 20 Fällen (27,0%) eine Eskalation der medikamentösen Therapie erfolgt. Dieser Unterschied war hoch signifikant [$p = 0,006$].

Nachfolgend wurde die Verordnung der jeweiligen Medikamentenklasse innerhalb des Beobachtungszeitraumes analysiert.

Die Gruppe ChirPth erhielt in vier Fällen (13,8%) eine Therapie mit GKK. In der Medikamentengruppe erhielten 30 Fälle (40,5%) eine GKK-Therapie. Zusammengefasst bestand zwischen den beiden Vergleichsgruppen ein signifikanter Unterschied in der Therapie mit GKK [$p = 0,05$].

Die Medikamentenklasse Andere wurde in der Gruppe ChirPth in fünf Fällen (17,2%) angewendet. In der Medikamentengruppe wurde in 24 Fällen (32,4%) mit einer Substanz aus der Medikamentenklasse Andere therapiert. Dieser Unterschied war nahe am Signifikanzniveau [$p = 0,09$].

Eine Antikörper-basierte Therapie wurde in der Gruppe ChirPth in fünf Fällen (17,2%) eingesetzt. In der Medikamentengruppe war dies in 28 Fällen (37,8%) zutreffend. Es bestand ein Unterschied nahe am Signifikanzniveau [$p = 0,06$].

Tabelle 10: Postoperativer Krankheits- und Therapieverlauf (Studienkollektiv)**Abkürzungen:** GKK = Glukokortikoide; n= Anzahl; SD = Standardabweichung

Modifiziert nach Kelm et al. [107]

Parameter	Chirurgische Primärtherapie n= 29	Medikamente n= 74	p-Wert
Chirurgischer Rezidiveingriff [n, %]	1 (3.4)	1 (1.4)	0.486
Re-Intervention [n, %]	2	4	0.823
Zeit bis zum Rezidiveingriff/Re-Intervention in Monaten			
[Median, Spannweite]	67 (10-85)	32 (5-102)	0.574
Mittelwert ± SD	50.4±33.6	39.6±36.4	
Medikation im Langzeitverlauf	11 (37.9)	58 (78.4)	<0.001
Zeit bis zur erneuten medikamentösen Therapie in Monaten			
[Median, Spannweite]	14 (1-82)	1 (1-54)	<0.001
Mittelwert ± SD	26.9±27.9	5.9±10.6	
Therapieeskalation [n, %]	1 (3.4)	20 (27.0)	0.006
Medikamente innerhalb zwei Jahren Follow-up			
GKK	4 (13.8)	30 (40.5)	0.05
Andere	5 (17.2)	24 (32.4)	0.09
Antikörper-basierte Therapie	5 (17.2)	28 (37.8)	0.06

3.4 Subgruppenanalyse

Im Studienkollektiv waren in der Medikamentengruppe sowohl Fälle mit isoliertem Befall der Ileozökalregion, als auch mit multifokalem Befall (siehe Kapitel 2.5.8) enthalten. In der Subgruppenanalyse sollten gezielt Fälle aus der Medikamentengruppe mit isoliertem Befall der Ileozökalregion (Medlso) mit der Gruppe Chirurgische Primärtherapie (ChirPth) verglichen werden. Ziel dieser Analyse war eine differenziertere Beantwortung der in Kapitel 1.5 aufgestellten Hypothese, ob eine (frühzeitige) operative Sanierung der Ileitis terminalis Crohn im kurzfristigen und langfristigen Verlauf Vorteile bringt.

3.4.1 *Patientencharakteristika (Subgruppenanalyse)*

3.4.1.1 Allgemeine Patientendaten

In der Gruppe ChirPth betrug der Median des Alters zum Zeitpunkt der Operation 27 Jahre (Spannweite=14-72 Jahre). In der Gruppe Medlso war der Median 29,5 Jahre (Spannweite=13-57 Jahre). In beiden Gruppen bestand kein signifikanter Unterschied [$p=0,647$].

In der Gruppe ChirPth waren 18 Patient*innen (62,1%) dem männlichen Geschlecht zugehörig. In der Gruppe Medlso waren elf Patient*innen (36,7%) männlich. Der Gruppe ChirPth waren mehr Patient*innen männlichen Geschlechts zugeteilt als der Medikamentengruppe mit isoliertem Befall der Ileozökalregion. Dieser Unterschied war nicht signifikant, reichte aber nahe an das Signifikanzniveau heran [$p=0,070$].

In der Gruppe ChirPth betrug der Median des BMI 22,6 kg/m² (Spannweite=16,5-40,4 kg/m²). Der Median des BMI war in der Gruppe Medlso 21,6 kg/m² (Spannweite=13,9-32,7 kg/m²). Ein signifikanter Unterschied bestand nicht [$p=0,464$].

Die ASA-Klassifikation > 2 lag in der Gruppe ChirPth in vier Fällen (13,8%) vor. Die Gruppe Medlso wies in vier Fällen (13,3%) eine ASA-Klassifikation > 2 auf.

Es bestand zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied bezüglich der ASA-Klassifikation > 2 [$p=0,959$].

In der Gruppe ChirPth waren elf Fälle (37,9%) als Raucher vermerkt. Elf Raucher (25,7%) waren ebenso der Gruppe MedIso zugehörig. Es bestand kein signifikanter Unterschied bezüglich des Rauchens [$p=0,992$].

Der Gewichtsverlust $>10\%$ innerhalb von zwölf Monaten präoperativ war in beiden Gruppen identisch. Jeweils zehn Fälle (34,5%) traten in den Gruppen ChirPth und MedIso auf [$p=1,000$].

In der Gruppe ChirPth betrug der Median der Erkrankungsdauer bis zur Operation einen Monat (Spannweite=1 - 216 Monate), der Mittelwert war 15,6 Monate (SD $\pm 46,6$ Monate). Die Gruppe MedIso wies einen Median von 47,5 Monaten auf (Spannweite=3 – 456 Monate), der Mittelwert betrug 71,2 Monate (SD $\pm 92,8$ Monate). Der Unterschied war hoch signifikant [$p=0,005$].

Tabelle 11: Allgemeine Patientendaten zu der Subgruppenanalyse**Abkürzungen:** kg= Kilogramm; m = Meter; n = Anzahl; OP = Operation;

SD = Standardabweichung

Modifiziert nach Kelm et al. [107]

Parameter	Chirurgische Primärtherapie n= 29	Medikamente + isolierter Befall n= 30	p-Wert
Allgemein			
Alter bei OP in Jahren [Median; Spannweite]	27.0 (14-72)	29.5 (13-57)	0.647
Geschlecht, männlich [n; %]	18 (62.1)	11 (36.7)	0.070
Body Mass Index [kg/m ²] [Median, Spannweite]	22.6 (16.5-40.4)	21.6 (13.9-32.7)	0.464
ASA Klassifikation >2 [n; %]	4 (13.8)	4 (13.3)	0.959
Raucher [n; %]	11 (37.9)	11 (36.7)	0.992
Gewichtsverlust >10% innerhalb von zwölf Monaten präoperativ [n; %]	10 (34.5)	10 (34.5)	1.000
Erkrankungsdauer bis zur OP in Monaten [Mittelwert; SD]	15.6±46.6	71.2±92.8	
Median (Spannweite)	1 (1-216)	47.5 (3-456)	0.005

3.4.1.2 Vorerkrankungen

In der Gruppe ChirPth wurde in sechs Fällen (20,7%) ein KVRf verzeichnet. In der Gruppe Medlso lag in sieben Fällen (23,3%) ein KVRf vor. Es bestand kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen [p=1,000].

COPD/Asthma bronchiale wurde in der Gruppe ChirPth in zwei Fällen (6,9%) als Vorerkrankung beschrieben. In der Gruppe Medlso war in vier Fällen (13,3%) eine COPD/Asthma in der Vorgeschichte vermerkt. Dieser Unterschied war nicht signifikant [p=0,671].

In der Subgruppenanalyse trat weder in der Gruppe ChirPth noch in der Gruppe MedIso ein Fall mit Diabetes mellitus auf.

Tabelle 12: Vorerkrankungen zu der Subgruppenanalyse

Abkürzungen: COPD = chronisch obstruktive Atemwegserkrankung; KVRf = kardiovaskulärer Risikofaktor; n = Anzahl

Modifiziert nach Kelm et al. [107]

Vorerkrankung	Chirurgische Primärtherapie n= 29	Medikamente n= 30	p-Wert
KVRf [n; %]	6 (20.7)	7 (23.3)	1.000
COPD/Asthma [n; %]	2 (6.9)	4 (13.3)	0.671
Diabetes mellitus [n; %]	0 (0)	0 (0)	1.000

3.4.1.3 Präoperative Laborparameter

Der Hämoglobinspiegel der Gruppe ChirPth betrug im Median 13,0 g/dl (Spannweite=10,4-15,8 g/dl). Der Median des Hämoglobinspiegel war in der Gruppe MedIso 13,4 g/dl (Spannweite=11-16 g/dl). Es gibt keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Hämoglobinspiegels [p=0,129].

In der Gruppe ChirPth lag der Median des Albumin-Serumspiegels bei 4,0 g/l (Spannweite=2,9-4,8 g/l). Der Median des Albumin-Serumspiegels war in der Gruppe MedIso 4,1 g/l (Spannweite=3,4-5,0 g/l). Es wurde ein signifikanter Unterschied festgestellt [p=0,049], jedoch waren die Werte des Albumin-Serumspiegels in beiden Gruppen normwertig.

Die Leukozytenzahlen der Gruppe ChirPth betragen im Median 10,1 *1000/µl (Spannweite=5,2-22,9 *1000/µl). Der Median der Leukozytenzahlen in der Gruppe MedIso war 8,2 *1000/µl (Spannweite=3,4-16,4 *1000/µl). Insgesamt waren die Mediane der Leukozyten in beiden Gruppen nahe an der Normwertigkeit und nicht signifikant [p=0,058].

In der Gruppe ChirPth war der Median des CRP-Serumspiegels 4,4 mg/l (Spannweite=0,1-16,6 mg/l). Der Median des CRP-Serumspiegels war in der Gruppe Medlso 1,3 mg/l (Spannweite=0,1-17,74 mg/l). Insgesamt waren die CRP-Spiegel im Serum beider Gruppen leicht erhöht, aber nicht signifikant [p=0,104].

Tabelle 13: Laborparameter präoperativ zu der Subgruppenanalyse

Abkürzungen: dl = Deziliter; g = Gramm; L = Liter; mg = Milligramm; n = Anzahl; µL = Mikroliter

Laborparameter	Chirurgische Primärtherapie n= 29	Medikamente n= 30	p-Wert
Hämoglobinspiegel [g/dl] [Median, Spannweite]	13.0 (10.4-15.8)	13.4 (11-16)	0.129
Albumin Serumspiegel [g/L] [Median, Spannweite]	4.0 (2.9-4.8)	4.1 (3.4-5-0)	0.049
Leukozyten [n*1000/µL] [Median, Spannweite]	10.1 (5.2-22.9)	8.2 (3.4-16.4)	0.058
C-reaktives Protein Serumspiegel [mg/L] [Median, Spannweite]	4.4 (0.1-16.6)	1.3 (0.1-17.74)	0.104

3.4.1.4 Manifestation

In der Gruppe ChirPth kam es in 20 Fällen (69,0%) zu einer Striktur- oder Stenosenbildung der Ileozökalregion. In der Gruppe Medlso trat eine Striktur oder Stenose in 25 Fällen (83,3%) auf. Ein signifikanter Unterschied bestand nicht [p=0,233].

In der Gruppe ChirPth kam es in insgesamt drei Fällen (10,3%) zu einer Penetration des Darmes. In der Gruppe Medlso kam in keinem Fall eine Penetration vor. Es bestand kein signifikanter Unterschied [p=0,126].

Zu einer intraabdominellen Fistelbildung kam es in der Gruppe ChirPth insgesamt in 21 Fällen (72,4%). Die Gruppe Medlso wies in weniger als einem Drittel der

Fälle (9 Fälle, 30,0%) eine Fistelbildung auf. In der Gruppe ChirPth kam es in signifikant mehr Fällen zu einer intraabdominellen Fistelbildung im Vergleich zur Medikamentengruppe mit isoliertem Befall [p=0,002].

Tabelle 14: Manifestation des MC zu der Subgruppenanalyse

Abkürzungen: MC= Morbus Crohn; n = Anzahl

Modifiziert nach Kelm et al. [107]

Manifestation	Chirurgische Primärtherapie n= 29	Medikamente n= 30	p-Wert
Striktur/Stenose [n; %]	20 (69.0)	25 (83.3)	0.233
Penetration [n; %]	3 (10.3)	0 (0)	0.126
Fistel [n; %]	21 (72.4)	9 (30.0)	0.002

3.4.2 Operative Charakteristika (Subgruppenanalyse)

3.4.2.1 Priorität

In der Gruppe ChirPth wurde in 24 Fällen (82,8%) elektiv operiert, in fünf Fällen (17,2%) war ein notfallmäßiger Eingriff notwendig. 28 elektive Operationen (93,3%) wurden in der Gruppe Medlso durchgeführt. In zwei Fällen (6,7%) wurde notfallmäßig operiert. In der Gruppe ChirPth wurden mehr notfallmäßige Eingriffe durchgeführt, wohingegen in der Gruppe Medlso mehr elektive Eingriffe stattgefunden haben. Dieser Unterschied war nicht signifikant [p=0,254].

3.4.2.2 OP-Technik

Die Gruppe ChirPth zählte 13 offene Operationen (44,8%), zehn laparoskopisch durchgeführte Eingriffe (34,5%) und sechs Konversionen (20,7%). In der Gruppe Medlso wurde in fünf Fällen (16,7%) eine offene Technik angewendet, die Laparoskopie fand in 23 Fällen (76,7%) statt und in zwei Fällen (6,7%) war eine Konversion notwendig. In der Gruppe ChirPth wurden mehr offene Operationen

und Konversionen durchgeführt, wohingegen die Laparoskopie in der Gruppe Medlso signifikant häufiger zum Einsatz kam [$p=0,005$].

3.4.2.3 Enterale Passagerekonstruktion

Die Gruppe ChirPth zählte sechs termino-terminale Anastomosen (20,7%), 14 termino-laterale Anastomosen (48,3%) und sieben latero-laterale Anastomosen (24,1%). In der Gruppe Medlso erfolgte in sechs Fällen (20,0%) die termino-terminale Anastomosierung, in 19 Fällen (63,3%) wurde eine termino-laterale Anastomose angelegt und in vier Fällen (13,3%) erfolgte die Anastomosenanlage in latero-lateraler Technik. Dieser Unterschied war nicht signifikant [$p=0,595$]. In der Gruppe ChirPth wurden insgesamt zwei (6,9%) Anastomosenstomata angelegt, protektive oder terminale Stomata wurden nicht verzeichnet. Die Gruppe Medlso zählte ein (3,3%) Anastomosenstoma, es wurde kein protektives Ileostoma verzeichnet. Ein signifikanter Unterschied bestand nicht [$p=0,612$].

In der Gruppe ChirPth wurde in 24 Fällen (82,8%) die Handnaht als favorisierte Nahttechnik angewendet, in drei Fällen (10,3%) kam der Stapler zum Einsatz. Die Handnaht erfolgte in der Gruppe Medlso in 26 Fällen (86,7%), der Stapler wurde in drei Fällen (10,0%) verwendet. Es bestand kein signifikanter Unterschied bezüglich der angewandten Nahttechnik [$p=0,820$].

Tabelle 15: Operative Charakteristika zu der Subgruppenanalyse

Abkürzungen: n = Anzahl; OP = Operation

Modifiziert nach Kelm et al. [107]

Op-Daten	Chirurgische Primärtherapie n= 29	Medikamente n= 30	p-Wert
Priorität [n; %]			0.254
• Elektiv	24 (82.8)	28 (93.3)	
• Notfall	5 (17.2)	2 (6.7)	
OP-Technik [n; %]			0.005
• Laparoskopisch	10 (34.5)	23 (76.7)	
• Offen	13 (44.8)	5 (16.7)	
• Konversion	6 (20.7)	2 (6.7)	
Anastomosenart [n; %]			0.595
• termino-terminal	6 (20.7)	6 (20.0)	
• termino-lateral	14 (48.3)	19 (63.3)	
• latero-lateral	7 (24.1)	4 (13.3)	
Nahttechnik [n; %]			0.820
• Handnaht	24 (82.8)	26 (86.7)	
• Stapler	3 (10.3)	3 (10.0)	
Stomaanlage [n; %]			0.612
• Anastomosenstoma	2 (6.9)	1 (3.3)	
• Protektives Ileostoma	0 (0)	0 (0)	

3.4.2.4 Histopathologisches Ergebnis

In der Gruppe ChirPth war in 13 Fällen (44,8%) der Resektatrand positiv, in 16 Fällen (55,2%) lag ein negatives Ergebnis vor. In der Gruppe Medlso war in

zwölf Fällen (40,0%) ein positives Resektatrandergebnis verzeichnet. 18 Fälle (60,0%) wiesen einen negativen Resektatrand auf. Ein signifikanter Unterschied bestand nicht [$p=1,000$].

In der Gruppe ChirPth erhielten sechs Fälle (20,7%) mit positivem Resektatrand eine medikamentöse Therapie innerhalb von zwei Jahren postoperativ. Fälle mit negativem Resektatrand und medikamentöser Therapie innerhalb des Beobachtungszeitraumes wurden insgesamt fünf Mal (17,2%) verzeichnet. Die Gruppe MedIso zählte sieben Fälle (23,3%) mit positivem Resektatrand und einer Medikation innerhalb von zwei Jahren postoperativ. Ein negatives Resektatrandergebnis und gleichzeitig eine Medikation innerhalb des Beobachtungszeitraumes wurde in dieser Gruppe in 14 Fällen (46,7%) gezählt.

Das gleichzeitige Vorliegen eines positiven Resektatrandes und einer Medikation innerhalb des Zeitraumes von zwei Jahren postoperativ war nicht signifikant [$p=1,000$]. Bezüglich des gleichzeitigen Vorliegens eines negativen Resektatrandes und einer Medikation innerhalb des Zeitraumes zwei Jahre postoperativ bestand ein signifikanter Unterschied [$p=0,025$].

Tabelle 16: Histopathologisches Ergebnis zu der Subgruppenanalyse

Abkürzungen: n= Anzahl

Inflammation Resektatrand	Chirurgische Primärtherapie n= 29	Medikamente + isolierter Befall n= 30	p-Wert
Positiv [n; %]	13 (44.8)	12 (40)	1.000
<ul style="list-style-type: none"> Medikamente innerhalb zwei Jahre postoperativ [n; %] 	6 (20.7)	7 (23.3)	
Negativ [n; %]	16 (55.2)	18 (60.0)	0.025
<ul style="list-style-type: none"> Medikamente innerhalb zwei Jahre postoperativ [n; %] 	5 (17.2)	14 (46.7)	

3.4.3 Postoperative Ergebnisse (Subgruppenanalyse)

3.4.3.1 Postoperative Komplikationen (30 Tage postoperativ)

In der Gruppe ChirPth sind in vier Fällen (13,8%) Komplikationen mit einem CDK \geq Grad 3a aufgetreten. Drei Fälle (10,0%) mit einer Komplikation CDK \geq Grad 3a waren in der Gruppe MedIso verzeichnet. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen [$p=0,706$].

Die Anastomoseninsuffizienz war in beiden Gruppen jeweils in zwei Fällen vertreten; 6,9% in der Gruppe ChirPth und 6,7% in der Medikamentengruppe mit isoliertem Befall der Ileozökalregion. Es bestand kein signifikanter Unterschied [$p=1,000$].

Ein intraabdomineller Abszess war in der Gruppe ChirPth in zwei Fällen (6,9%) verzeichnet. Die Medikamentengruppe mit isoliertem Befall der Ileozökalregion zählte einen Fall (3,3%) mit einem Abszess. Es bestand kein signifikanter Unterschied [$p=0,612$].

Zwei Fälle mit Wundheilungsstörung zählten zu der Gruppe ChirPth (6,9%). Die Gruppe MedIso wies keinen Fall mit Wundheilungsstörung auf (0,0%). Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bestand nicht [$p=0,237$].

Eine Passagestörung mit CDK \geq Grad 3a war in keiner der beiden Gruppen verzeichnet.

Zusammengefasst lassen sich keine signifikanten Unterschiede innerhalb der beiden Gruppen bezüglich der einzelnen chirurgischen Komplikationen mit CDK \geq Grad 3a feststellen.

Tabelle 17: Komplikationen Subgruppenanalyse**Abkürzungen:** CDK = Clavien-Dindo-Klassifikation; n= Anzahl

Modifiziert nach Kelm et al. [107]

Komplikationen 30 Tage postoperativ mit CDK \geq Grad 3a	Chirurgische Primärtherapie n= 29	Medikamente + isolierter Befall n= 30	p-Wert
<i>Komplikationen insgesamt [n; %]</i>	4 (13.8)	3 (10.0)	0.706
<i>Chirurgisch [n; %]</i>			
Anastomoseninsuffizienz	2 (6.9)	2 (6.7)	1.000
Abszess	2 (6.9)	1 (3.3)	0.612
Wundheilungsstörung	2 (6.9)	0 (0)	0.237
Passagestörung	0 (0)	0 (0)	

3.4.3.2 Dauer des postoperativen Krankenhausaufenthaltes

Die Gruppe ChirPth wies einen Median von zehn Tagen auf (Spannweite=6-72 Tage). In der Gruppe Medlso war der Median acht Tage (Spannweite=6-29 Tage). Ein signifikanter Unterschied bestand nicht [p=0,149].

Tabelle 18: Krankenhausaufenthaltsdauer zu Subgruppenanalyse**Abkürzungen:** n= Anzahl; postop. KHsdauer = Dauer postoperativer Krankenhausaufenthalt

Modifiziert nach Kelm et al. [107]

	Chirurgische Primärtherapie n= 29	Medikamente n= 30	p-Wert
Postop. KHsdauer in Tagen [Median, Spannweite]	10 (6-72)	8 (6-29)	0.149

3.4.3.3 Postoperativer Krankheits- und Therapieverlauf

In beiden Gruppen erfolgte jeweils eine erneute Darmoperation innerhalb des Beobachtungszeitraumes. Dies entspricht 3,4% der Fälle in der Gruppe ChirPth

und 3,3% der Fälle in der Gruppe Medlso. Ein Unterschied in den Gruppen bestand nicht [$p=1,000$].

Eine Re-Intervention erfolgte in der Gruppe ChirPth in zwei Fällen (6,9%). Die Gruppe Medlso verzeichnete keinen Fall mit einer chirurgischen Re-Intervention. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen [$p=0,343$].

Die Zeit bis zum Rezidiveingriff/Re-Intervention betrug in der Gruppe ChirPth im Median 67 Monate (Spannweite=10 – 85 Monate). Der Mittelwert war 50,4 Monate (SD $\pm 33,6$ Monate). In der Gruppe Medlso betrug in dem betroffenen Fall die Zeit bis zum Rezidiveingriff fünf Monate. Dieser Unterschied war nicht signifikant [$p=0,366$].

In der Gruppe ChirPth erhielten elf Fälle (37,9%) eine medikamentöse Therapie innerhalb von zwei Jahren postoperativ. Die Gruppe Medlso verzeichnete 24 Fälle (80,0%), die innerhalb des Beobachtungszeitraumes von zwei Jahren postoperativ eine medikamentöse Therapie erhielten. Es bestand ein Unterschied von etwa 42% zwischen beiden Gruppen, dieser war hoch signifikant [$p=0,001$].

Der Median der Zeit bis zur erneuten medikamentösen Therapie war in der Gruppe ChirPth 14 Monate (Spannweite=1 – 82 Monate). Der Mittelwert war 26,9 Monate (SD $\pm 27,9$ Monate). In der Gruppe Medlso betrug der Median der Zeit bis zur erneuten medikamentösen Therapie einen Monat (Spannweite=1 - 29 Monate). Der Mittelwert war 4,4 Monate (SD $\pm 7,4$ Monate). Dieser Unterschied war hoch signifikant [$p=<0,001$].

In der Gruppe ChirPth war in einem Fall (3,4%) eine medikamentöse Therapieeskalation verzeichnet. In der Gruppe Medlso war in fünf Fällen (16,7%) eine Eskalation der medikamentösen Therapie erfolgt. Dieser Unterschied war nicht signifikant [$p=0,195$].

Nachfolgend wurde die Verordnung der jeweiligen Medikamentenklasse innerhalb des Beobachtungszeitraumes analysiert.

Die Gruppe ChirPth erhielt in vier Fällen (13,8%) eine Therapie mit GKK. In der Gruppe MedIso erhielten 15 Fälle (50,0%) eine GKK-Therapie. Zusammengefasst bestand zwischen den beiden Gruppen ein hoch signifikanter Unterschied in der Therapie mit GKK [$p=0,005$].

Die Medikamentenklasse Andere wurde in der Gruppe ChirPth in fünf Fällen (17,2%) angewendet. In der Gruppe MedIso wurde in sechs Fällen (20,0%) mit einer Substanz aus der Medikamentenklasse Andere therapiert. Ein signifikanter Unterschied bestand nicht [$p=1,000$].

Eine Antikörper-basierte Therapie wurden in der Gruppe ChirPth in fünf Fällen (17,2%) eingesetzt. In der Medikamentengruppe mit isoliertem Befall der Ileozökalregion war dies in neun Fällen (30,0%) zutreffend. Es bestand ein nicht signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen [$p=0,360$].

Tabelle 19: Postoperativer Krankheits- und Therapieverlauf (Subgruppenanalyse)**Abkürzungen:** GKK = Glukokortikoide; n= Anzahl; SD = Standardabweichung

Modifiziert nach Kelm et al. [107]

Parameter	Chirurgische Primärtherapie n= 29	Medikamente + isolierter Befall n= 30	p-Wert
Chirurgischer Rezidiveingriff [n, %]	1 (3.4)	1 (3.3)	1.000
Re-Intervention [n, %]	2	0 (0)	0.343
Zeit bis zum Rezidiveingriff/ Re-Intervention in Monaten [Median, Spannweite] Mittelwert ± SD	67 (10-85) 50.4±33.6	5 (-) -	0.366
Medikation im Langzeitverlauf	11 (37.9)	24 (80.0)	0.001
Zeit bis zur erneuten medikamentösen Therapie in Monaten [Median, Spannweite] Mittelwert ± SD	14 (1-82) 26.9±27.9	1 (1-29) 4.4±7.4	<0.001
Therapieeskalation [n, %]	1 (3.4)	5 (16.7)	0.195
Medikamente innerhalb von zwei Jahren Follow-up			
GKK	4 (13.8)	15 (50.0)	0.005
Andere	5 (17.2)	6 (20.0)	1.000
Antikörper-basierte Therapie	5 (17.2)	9 (30.0)	0.360

4 Diskussion

4.1 Versorgungsrealität von Morbus Crohn Erkrankten mit ICR innerhalb der letzten 15 Jahre an einem deutschen Universitätsklinikum

4.1.1 *Wandel der Operationstechnik*

Die ICR bei MC Erkrankten kann durch verschiedene Operationstechniken erfolgen: offen und minimalinvasiv (laparoskopisch oder robotisch-assistiert) [119, 121]. In früheren Jahren war die offene Operationstechnik die Methode der Wahl, jedoch erfolgte mit zunehmenden technischen Möglichkeiten ein Wandel hinsichtlich der Operationsstandards [83]. Bereits im Jahre 1998 stellte Dunker et al. in seiner Arbeit die kosmetischen Vorteile der Laparoskopie gegenüber der offenen Operationstechnik dar [86]. Die im Jahre 2006 veröffentlichte Metaanalyse von Tilney et al. beschreibt eine Gleichwertigkeit der beiden Verfahren hinsichtlich auftretender postoperativer Komplikationen. Die Krankenhausaufenthaltsdauer und die Zeit bis zum Wiedereinsetzen der Darmfunktion seien nach Laparoskopie signifikant kürzer [88]. Eine weitere Metaanalyse bestätigt den kürzeren Krankenhausaufenthalt und eine frühere Wiederaufnahme der Darmfunktion im Vergleich zu der offenen Operationstechnik. Zudem wird eine niedrigere postoperative Morbidität und eine Gleichwertigkeit in Bezug auf die Rezidivrate genannt [87]. Eine Gleichwertigkeit der Rezidivraten wird ebenso in der Arbeit von Scarpa et al. beschrieben [122]. Die retrospektive Analyse von Eshuis et al. mit einem medianen Follow-up von 8,5 Jahren belegt die Gleichwertigkeit der Rezidivraten, ebenso sei die Lebensqualität in beiden Verfahren vergleichbar. Die Laparoskopie erziele signifikant bessere kosmetische Ergebnisse, was die Annahme von Dunker et al. aus dem Jahre 1998 stützt [90]. Die Arbeit von Dasari et al. postuliert, dass die Sicherheit von Laparoskopie und offener Operationstechnik bei MC Patient*innen mit Dünndarmbefall identisch sei [89]. Im Jahre 2013 zeigte Maggiori et al., dass die Laparoskopie eine sichere Alternative zur offenen Operationstechnik darstellt und auch bei komplizierten Krankheitsverläufen eingesetzt werden kann [85]. In

der Arbeit von Yamamoto et al. wurde 2014 unter anderen auf den Stellenwert der Laparoskopie in der Literatur eingegangen. Hier konnten die Vorteile der Laparoskopie beleuchtet und gezeigt werden, dass mit dieser Operationstechnik ein verkürzter Krankenhausaufenthalt und eine schnellere Wiederaufnahme der Darmfunktion postoperativ erreicht wird sowie in Bezug auf postoperative Komplikationen und Rezidivraten eine Gleichwertigkeit der beiden Verfahren anzunehmen ist [83]. So wird im Fachbuch für Chirurgie: „Gastrointestinale Operationen und technische Varianten“ von Germer, Korenkov und Lang die Laparoskopie als Standardmethode bei der therapierefraktären, unkomplizierten Ileitis terminalis Crohn angeführt [119]. Sowohl die frühere deutsche als auch die aktualisierte S3-Leitlinie, empfehlen bei geplanter ICR die Anwendung der laparoskopischen Technik [12, 13]. In Kapitel 3.1 ist der Zeitverlauf der Operationstechnik am Universitätsklinikum ausführlich beschrieben. Im Anfangszeitraum des retrospektiven Beobachtungszeitraumes dominierte die offene Operationstechnik, ab dem Jahr 2011 gewann die Laparoskopie immer mehr an Bedeutung und war ab dem Jahr 2013 die bevorzugte Operationstechnik. In den Jahren 2015 – 2017 wurde wieder vermehrt offen operiert. Bei einem überwiegenden Teil dieser Fälle war eine Darmoperation in der Vorgeschichte bekannt, sodass hier vermutlich die Laparoskopie nicht mehr oder nur unter schwierigen Bedingungen anwendbar gewesen wäre. Die ermittelte Konversionsrate für alle behandelten MC Patient*innen im untersuchten Zeitraum (in den Tabellen nicht dargestellt) lag bei 7,7% und entsprach den angegebenen Werten der Literatur (6,8% in Tilney et al. und 11,2% in Tan et al. [87, 88]). Insgesamt spiegeln sich die Empfehlungen und Erkenntnisse aus der Literatur und den deutschen Leitlinien im Kollektiv der MC Patient*innen mit erfolgter ICR am Universitätsklinikum Würzburg wider, sodass eine sehr gute und leitliniengerechte Versorgung belegt werden kann.

In Zukunft wird die verwendete Operationstechnik bei MC Patient*innen möglicherweise eine andere sein. Eine mögliche Option ist die robotisch-assistierte Chirurgie als Teil der minimalinvasiven Chirurgie. Sie wird bereits in der Urologie, der Gynäkologie und der Viszeralchirurgie bei zahlreichen Indikationen angewandt z. B. bei der Prostatektomie [123-125]. Vorteile der

robotisch-assistierten Technik begründen sich in hohen Freiheitsgraden der Instrumente einhergehend mit einer höheren intraoperativen Präzision. Studien zufolge sei die robotisch-assistierte Technik in den oben genannten Fachdisziplinen effektiv sowie sicher im Einsatz, ebenso werden möglich Vorteile postuliert [124-127]. Die Studienlage zum Einsatz der robotisch-assistierten Technik bei Patient*innen mit einer CED ist zum aktuellen Zeitpunkt limitiert. Renshaw et al. vergleicht die robotisch-assistierte Technik mit den etablierten Operationstechniken und beschreibt mögliche Vor- und Nachteile: die Raten an postoperativen Komplikationen und die Krankenhausaufenthaltsdauer seien ähnlich, die Operationszeit jedoch erhöht [121]. Weitere Studien werden zeigen, ob die robotisch-assistierte Operationstechnik eine Option für die Chirurgie von CED darstellt.

4.1.2 Wandel der Technik zur enteralen Passagerekonstruktion

Wie im Buch über „Gastrointestinale Operationen und Technische Varianten“ von Germer und Korenkov beschrieben, existieren verschiedene Varianten zur Herstellung einer Darmanastomose [119]. Die Anastomosentechniken werden hinsichtlich der Rezidivraten bei MC als gleichwertig betrachtet [120]. Die Arbeit von Simillis et al. aus dem Jahr 2007 bestätigt die Gleichwertigkeit von termino-terminalen und latero-lateralen Anastomosen in Bezug auf das Auftreten von Rezidiven. Weiterhin wurde postuliert, dass die latero-laterale Anastomosentechnik zu weniger Anastomoseninsuffizienzen führt, insgesamt weniger postoperative Komplikationen auftreten und die Krankenhausaufenthaltsdauer verkürzt sei. Die termino-terminale Technik sei mit einer erhöhten Rate an Anastomoseninsuffizienzen assoziiert [128]. Eine weitere Arbeit aus dem Jahr 2007 postuliert eine erniedrigte Rezidivrate nach Anlage einer latero-lateralen im Vergleich zu einer termino-lateralen Anastomose, zudem sei die Zeit bis zu einer Re-Operation verlängert [122]. Die Metaanalyse von Feng et al. stellt die Überlegenheit der latero-lateralen Anastomosentechnik bezüglich des operativen Ergebnisses bei MC Patient*innen heraus und empfiehlt deren bevorzugte Anwendung [129]. Diesen Erkenntnissen folgen die Autoren des Buches „Gastrointestinale Operationen und Technische Varianten“ und

empfehlen die Durchführung der latero-lateralen Anastomosentechnik [119]. Der Wandel der Empfehlungen bezüglich der anzuwendenden Anastomosentechnik wurde in dieser retrospektiven Analyse ersichtlich (siehe hierzu 3.2). Bis zum Jahr 2010 dominierte im Kollektiv der MC Patient*innen mit ICR am Universitätsklinikum Würzburg die termino-terminale Anastomosentechnik. Ab dem Jahr 2011 ging die Zahl der durchgeführten termino-terminalen Anastomosen zugunsten von termino-lateralen und latero-lateralen Anastomosen zurück. Die Abweichung im Jahr 2013, in dem die termino-laterale Anastomose dominant gegenüber der latero-lateralen Anastomose war, passt nicht ganz zu den in der oben genannten Literatur angegebenen Daten. Eine Erklärung könnte sein, dass aufgrund der unterschiedlichen Darmlumina von Dünn- und Dickdarm zum Erhalt des physiologischen Lumenüberganges von neoterminalen Ileum zu Kolon eine termino-laterale Anastomose gewählt wurde [119]. Eine prospektive Arbeit von 2018, die zeitlich hinter dem Beobachtungszeitraum dieser Studie liegt, beschreibt eine bessere Lebensqualität und eine geringere Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen im Zwei-Jahres Verlauf, wenn eine termino-terminale Anastomose im Vergleich zu einer latero-lateralen Anastomose durchgeführt wurde. Die Rezidivraten beider Anastomosentechniken seien vergleichbar [130]. Eine neue Variante der termino-terminalen Anastomose ist die Kono-S-Anastomose und wird in der Arbeit von Kono et al. beschrieben [131]: Der Vorteil dieser Technik liege in einem vergrößerten Anastomosenlumen, mit weniger postoperativen Komplikationen und zunächst im evaluierbaren, kurzfristigen Verlauf geringeren Raten an rezidivbedingten Restenosen. Dies könnte dazu beitragen, in der Crohn-Chirurgie die Menge des zu resezierenden Darmes weiter zu verringern und möglichst viel Darm zu erhalten [131-133]. Welche Anastomosentechnik sich im Verlauf durchsetzen wird, ist abzuwarten. Wie in Flemming et al. beschrieben werden sich zur Klärung dieser Frage weitere Studien anschließen [100].

4.2 Retrospektiver Vergleich unterschiedlicher operativer und konservativer Therapiealgorithmen

Für die Behandlung des MC existieren je nach Land unterschiedliche Therapiealgorithmen. Für die westliche Welt soll im Folgenden näher auf die amerikanische, die europäische und die deutsche Leitlinie eingegangen werden. Alle drei Leitlinien führen für die MC Behandlung die medikamentöse Therapie und die Chirurgie als mögliche Optionen an. In der medikamentösen Therapie unterscheiden alle drei Leitlinien zwischen Remissionsinduktion und Remissionserhaltung [13, 102, 103]. Die amerikanische Leitlinie führt die medikamentöse Therapie in nahezu allen Stadien des Krankheitsverlaufes als Erstlinientherapie auf. Die chirurgische Therapie wird nur zur Beseitigung von im Krankheitsprozess und nicht durch die medikamentöse Therapie beherrschbare Komplikationen empfohlen. Weiterhin gelten laut der amerikanischen Leitlinie chirurgische Vortherapien als Risikofaktor für klinische Rezidive, weshalb die Empfehlungen u.a. darauf abzielen, eine chirurgische Therapie nach Möglichkeit lange zu vermeiden. Dies wird umso deutlicher, wenn man betrachtet, dass die chirurgische Therapie als Option bei Krankheitsverläufen, in denen nur ein kurzes Segment des Darmes befallen ist, nur eine untergeordnete Rolle erhält. Eine weitere Ausführung hierzu findet sich in der amerikanischen Leitlinie nicht [103]. Die frühere Fassung der deutschen S3-Leitlinie von 2014 und die europäische Leitlinie schreiben der medikamentösen Therapie des MC insbesondere durch die Verfügbarkeit von Antikörper-basierten Therapien ebenfalls einen hohen Stellenwert zu [12, 101, 102]. Die europäische und die frühere deutsche Leitlinie stellen die Wichtigkeit der interdisziplinären Zusammenarbeit in Bezug auf die Therapie des MC heraus [12, 101-103]. Die europäische Leitlinie empfiehlt die chirurgische Therapie nicht nur bei einem therapieresistenten Verlauf oder bei Versagen einer medikamentösen Therapie in Erwägung zu ziehen, sondern sie stets als mögliche Therapieoption zu prüfen [12, 101, 102]. Bezüglich der isolierten Ileitis terminalis Crohn hat sich im chronologischen Verlauf der deutschen S3-Leitlinien die Wertigkeit der chirurgischen Therapie positiv entwickelt [12, 13]. Die aktuellste deutsche S3-Leitlinie baut zudem den interdisziplinären Ansatz bei der Therapie des MC weiter aus. So soll stets

multidisziplinär und individualisiert diskutiert werden, ob die/der MC Erkrankte von einer chirurgischen Therapie profitieren kann [13].

Im Beobachtungszeitraum von 2006 bis 2017 konnten 103 Fälle dem Studienkollektiv zugeteilt werden. 29 Fälle erhielten eine chirurgische Primärtherapie, 74 Fälle erhielten eine medikamentöse Therapie als Primärtherapie, wobei hiervon 30 Fälle eine isolierte Ileitis terminalis Crohn aufwiesen. Im Beobachtungszeitraum galten noch die Empfehlungen der früheren S3-Leitlinie von 2014 und von vorherigen Leitlinienversionen. Diesbezüglich ist es nicht verwunderlich, dass im Studienkollektiv die medikamentöse Therapie als Primärtherapie häufiger eingesetzt wurde als eine chirurgische Primärtherapie. Bei Fällen mit isolierter Ileitis terminalis Crohn zählten beide Studienarme etwa gleich oft eine medikamentöse oder chirurgische Primärtherapie. Dies zeigt, dass auch in der früheren deutschen Leitlinie die chirurgische Therapie in der Behandlung der isolierten Ileitis terminalis Crohn einen wichtigen Stellenwert innehatte und am Universitätsklinikum Würzburg eine leitliniengerechte Patientenversorgung im Beobachtungszeitraum erfolgte.

Im Studienkollektiv wurde in der Medikamentengruppe beobachtet, dass zum Zeitpunkt der Operation signifikant häufiger ein zusätzlicher perianaler Befall vorlag und gehäuft, jedoch nicht signifikant, zusätzlich der OGIT betroffen war. Dies kann als Ausdruck des chronischen Verlaufes gewertet und als unzureichende Wirkung der medikamentösen Therapie angesehen werden [12, 13, 15, 16, 20]. Auf der anderen Seite kann der multifokale Befall jedoch auch der Grund sein, dass primär eine medikamentöse Therapie gewählt wurde. Im Studienkollektiv war die Erkrankungsdauer bis zum Zeitpunkt der Operation signifikant kürzer in Fällen mit chirurgischer Primärtherapie im Vergleich zu Fällen mit initialer medikamentöser Therapie. In der durchgeführten Subgruppenanalyse bestätigte sich dieser Zeitunterschied. Als mögliche Ursache für die Zeitdifferenz ist zum einen anzuführen, dass gelegentlich im Rahmen einer Notfalloperation aufgrund eines Akutereignisses die Erstdiagnose MC gestellt wird [134]. Zum anderen bestand in einigen Fällen bereits im frühen Krankheitsstadium ein operationsbedürftiges Ereignis, wie z. B. das Vorliegen

einer isolierten Stenose/Strikturen am terminalen Ileum oder ein penetrierender Subtyp [1, 15, 16, 20]. Gemäß aktueller europäischer und deutscher Leitlinie soll in diesen Fällen eine chirurgische Therapie eingesetzt werden [12, 13, 101, 102]. Ist die Entscheidung für eine operative Versorgung gefallen, handelt es sich entweder um einen elektiven Eingriff oder einen Notfall. Mit der Priorität geht oftmals die angewandte Operationstechnik einher [119, 134]. Für unkomplizierte Eingriffe wird in den aktuellen Empfehlungen und in der Literatur die Laparoskopie als Standardverfahren angesehen (weitere Details siehe Kapitel 1.3.2 und 4.1.1) [12, 13, 119]. Die Priorität des Eingriffes wies im Studienkollektiv einen signifikanten Unterschied auf: Fälle mit primärer chirurgischer Therapie wurden häufiger notfallmäßig operiert als Fälle mit medikamentöser Therapie. Dieser Unterschied war in der Subgruppenanalyse vorhanden, jedoch als nicht signifikant anzusehen. Im Studienkollektiv erfolgte in der Medikamentengruppe signifikant häufiger die Laparoskopie als in der Gruppe chirurgische Primärtherapie. In Fällen mit primärer chirurgischer Therapie erfolgten die beiden Operationstechniken etwa gleich oft, jedoch leicht zugunsten der offenen Operationstechnik. Zudem war in der Gruppe der chirurgischen Primärtherapie signifikant häufiger eine Konversion notwendig. Diese Ergebnisse konnten in der Subgruppenanalyse bestätigt werden, mit einem signifikanten Unterschied in Bezug auf das laparoskopische Verfahren und bezüglich der Konversionsraten [12, 13]. In der Gruppe der chirurgischen Primärtherapie erfolgte entsprechend den Ergebnissen der Subgruppenanalyse in der Mehrzahl der Fälle eine elektive Operation. Gemäß den Leitlinien würde bei elektiven Eingriffen die Laparoskopie als bevorzugte Operationstechnik zum Einsatz kommen [12, 13]. In fast zwei Dritteln der Fälle erfolgte jedoch eine offene chirurgische Lösung (offen und Konversion). Dies ist durch ein hohes Ausmaß der MC Erkrankung zu erklären, was sich in den signifikant häufiger aufgetretenen Notfalloperationen und den signifikant häufiger aufgetretenen intraabdominellen Fisteln in der Gruppe der chirurgischen Primärtherapie widerspiegelt. In der Subgruppenanalyse bestand bezüglich des Vorliegens von intraabdominellen Fisteln, zum Zeitpunkt der ICR, ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen. In diesen Fällen wurde vermutlich bereits präoperativ eine Fistelbildung diagnostiziert und präventiv ein

offenes Operationsverfahren geplant. Dieses Vorgehen ist sinnvoll, da Fisteln mit der Bildung von Konglomerattumoren einhergehen, was wiederum zu Verwachsungen führen kann mit daraus resultierenden schwierigen, operativen Bedingungen [12, 13, 119]. Die Konversionsrate in der Gruppe ChirPth verdeutlicht die Komplexität einer solchen Situation, in der die laparoskopische Operationstechnik nur bedingt zielführend ist.

4.3 Zwei-Jahresverlauf nach ICR

Erste Studien aus den Jahren 2007 von Aratari et al. und 2009 von Latella et al. legten die Vermutung nahe, dass eine primäre Operation bei Ileitis terminalis mit einer längeren rezidivfreien Zeit einhergeht, ein möglicher geringerer Bedarf an medikamentöser, immunsuppressiver Therapie im postoperativen Verlauf von bis zu zehn Jahren anzunehmen und die Zeit bis zu einer erneuten Operation deutlich verlängert ist im Vergleich zu Fällen, die erst später eine chirurgische Therapie erhalten [104, 105]. Laut Daten aus dem prospektiven LIR!C Trial benötigten 37% der Patient*innen mit initialer Infliximabtherapie innerhalb von vier Jahren eine chirurgische Therapie [95]. Weiterhin zeigte die retrospektive Anschlussanalyse, publiziert von Stevens et al., dass in der Gruppe, welche initial mit Infliximab therapiert wurde, in der Hälfte aller Fälle (48%) eine chirurgische Therapie innerhalb von fünf Jahren nach Studienbeginn im Sinne einer Resektion notwendig wurde. Zudem war in der Gruppe mit primärer chirurgischer Therapie keine weitere operative Versorgung notwendig [106]. In der am Universitätsklinikum Würzburg durchgeführten retrospektiven Analyse war der Beobachtungszeitraum von zwei Jahren postoperativ gegebenenfalls zu kurz, um eine adäquate Aussage bezüglich eines möglichen Unterschiedes hinsichtlich des Auftretens eines chirurgischen Rezidiveingriffes oder einer Re-Intervention treffen zu können. Möglicherweise hätte ein längerer Beobachtungszeitraum von deutlich mehr als zwei Jahren postoperativ zu ähnlichen Ergebnissen wie im LIR!C Trial geführt. Nach Stevens et al. konnte kein Unterschied in Hinblick auf die rezidivfreie Zeit gezeigt werden [106]. Im Gegensatz dazu wurde in dieser Studie ein signifikanter Unterschied der Zeit bis zur erneuten medikamentösen Therapie beobachtet: In der Gruppe der chirurgischen Primärtherapie ist die Zeit bis zu einer erneuten medikamentösen Therapie signifikant länger als in der Vergleichsgruppe mit primärer medikamentöser Therapie. Dieses Ergebnis wurde in der Subgruppenanalyse bestätigt. Wie bereits Aratari et al. (2007) und Latella et al. (2009) einen möglicherweise geringeren Bedarf an medikamentöser, immunsuppressiver Therapie im postoperativen Verlauf nach initialer chirurgischer Therapie postulierten, so konnte in dieser retrospektiven Analyse ebenfalls ein Unterschied

bezüglich der Medikamenteneinnahme im Verlauf von zwei Jahren postoperativ gezeigt werden [104, 105]. In der Gruppe der chirurgischen Primärtherapie benötigten 37,9% der Patient*innen eine medikamentöse Therapie, wohingegen die Medikamentengruppe einen signifikant höheren Bedarf aufwies. In der Subgruppenanalyse benötigten vier von fünf Patient*innen aus der Medikamentengruppe eine medikamentöse Therapie im Verlauf. Die Subgruppenanalyse ergab, dass in der Medikamentengruppe die Hälfte der eingesetzten Medikamente aus der Klasse der GKK stammen und ein signifikanter Unterschied zur Gruppe mit primärer chirurgischer Therapie bestand. Bezüglich des Einsatzes einer Antikörper-basierten Therapie lag der p-Wert des Studienkollektives nahe an der Signifikanz. Die Subgruppenanalyse zeigte eine etwas häufigere Therapie mit einer Antikörper-basierten Therapie bei Patient*innen aus der Medikamentengruppe, der Unterschied stellte sich jedoch als nicht signifikant heraus. Ähnlich positive Tendenzen zugunsten der primären chirurgischen Therapie zeigten Daten des LIRIC Trials [95, 106]: Die Patientengruppe mit primärer chirurgischer Therapie benötigte nur in einem Viertel der Fälle eine neue medikamentöse Therapie mit TNF- α -Blockern innerhalb eines Beobachtungszeitraumes von fünf Jahren. Die Hälfte der Patient*innen aus der Infliximabgruppe setzte zudem die begonnene Therapie mit Infliximab fort oder benötigte einen Wechsel der Substanzklasse bis hin zu einer Eskalation der medikamentösen Therapie [95, 106]. Im untersuchten Studienkollektiv wurde ein signifikanter Unterschied der beiden Gruppen bezüglich der medikamentösen Therapieeskalation angenommen: In etwas mehr als einem Viertel der Patient*innen aus der Medikamentengruppe war eine Eskalation der medikamentösen Therapie notwendig, wohingegen dies nur bei 3,4% der Patient*innen aus der Gruppe der chirurgischen Primärtherapie der Fall war. In der Subgruppenanalyse wurde ein nicht signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt. Insgesamt zeigte diese retrospektive Analyse bezüglich des Einsatzes und der Notwendigkeit einer medikamentösen Therapie sowie der Therapieeskalation im Anschluss an eine ICR ähnliche Tendenzen wie der LIRIC Trial [95, 106]. Die Unterschiede sind der Zeitdifferenz des postoperativen Verlaufs (zwei Jahre vs. fünf Jahre) zuzuordnen.

Die Arbeit von van Overstraeten et al. postuliert, dass ein positiver Resektatrand ein unabhängiger Risikofaktor für klinische Rezidive darstelle [110]. Gemäß Leitlinien wird im Falle des Vorliegens eines Risikofaktors für ein klinisches Rezidiv eine medikamentöse Prävention empfohlen. In dieser retrospektiven Analyse wurde die Frage nach einem Zusammenhang zwischen dem histologischen Ergebnis des Resektatrandes und einer postoperativen, medikamentösen Therapie (im Sinne einer Prävention) beleuchtet [12, 13, 16, 135]. Bei einem histologisch bestätigten negativen Resektatrand des terminalen Ileums erhielten 17,2 % der Patient*innen mit primärer chirurgischer Therapie im postoperativen Verlauf eine medikamentöse Therapie, wohingegen in der Medikamentengruppe fast die Hälfte der Patient*innen medikamentös therapiert wurde. Dieser signifikante Unterschied konnte in der Subgruppenanalyse bestätigt werden. Wie bereits oben erwähnt wird im Falle des Vorliegens von Risikofaktoren, z. B. Fisteln und Abszesse, im postoperativen Verlauf eine medikamentöse Therapie zwecks Prävention vor Rezidiven empfohlen [12, 13, 16, 82, 98, 99, 135]. Dies könnte die hohe Prävalenz der Medikamentengabe im postoperativen Verlauf von zwei Jahren in Fällen mit initialer medikamentöser Therapie und negativem Resektatrand erklären. In den Fällen mit primärer chirurgischer Therapie lag zum Zeitpunkt der ICR signifikant häufiger und in der Mehrheit der Fälle eine intraabdominelle Fistel vor. Im Sinne des Präventionsgedanken wäre also in der Gruppe ChirPth in der Mehrheit der Fälle postoperativ eine medikamentöse Therapie zu erwarten gewesen. [12, 16, 135]. Das Gegenteil war der Fall: lediglich in 37,9% der Fälle aus der Gruppe ChirPth erfolgte im Verlauf eine präventive, medikamentöse Therapie, davon in nur 17,2% der Patient*innen mit bestätigtem negativem Resektatrand. Hinzu kommt, dass zwischen den Vergleichsgruppen kein Unterschied bezüglich des Auftretens von postoperativen Komplikationen, wie in Kapitel 2.5.10 definiert, festgestellt werden konnte. Diese Beobachtung legte die Vermutung nahe, dass sich eine primäre chirurgische Therapie positiv auf das Auftreten von Komplikationen innerhalb von 30 Tagen postoperativ sowie den weiteren Verlauf auswirkt und eine präventive, medikamentöse Therapie möglicherweise nicht zwingend erforderlich ist. Insgesamt konnte die frühe ICR als sinnvolle

Alternative bei isoliertem Befall der Ileozökalregion des MC dargestellt werden. Die Hypothese, ob eine (frühzeitige) operative Sanierung der Ileitis terminalis Crohn im kurzfristigen und langfristigen Verlauf Vorteile bringt, ist somit eindeutig anzunehmen. Weitere Studien werden jedoch notwendig sein, um die Beobachtungen dieser Studie zu bestätigen.

4.4 Limitationen

Die durchgeführte Studie am Universitätsklinikum Würzburg wies einige Limitationen auf. Dazu zählen das Design als monozentrische Kohortenstudie, die retrospektive Ausrichtung und der verhältnismäßig kurze Beobachtungszeitraum von zwei Jahren postoperativ. Zudem ist das Kollektiv der an MC Erkrankten mit stattgehabter ICR in der Anzahl limitiert. Die Unterteilung in Subgruppen mit isoliertem Befall der Ileozökalregion stellt einen weiteren selection bias dar. Im Rahmen des Telefoninterviews wurde ein standardisierter Fragebogen verwendet, dennoch sind Fehler nicht gänzlich auszuschließen. Auf Seiten der/s Befragten kann es aufgrund des langen Zeitraumes (seit ICR bis zur Befragung) zu Erinnerungslücken kommen, sodass Ereignisse (z. B. eine kurzfristige medikamentöse Therapie, Beginn der medikamentösen Therapie oder eine Komplikation) möglicherweise nicht korrekt wiedergegeben wurden. Hinzu kommt, dass Aussagen über Ereignisse rein subjektiv sind und deshalb von verschiedenen Individuen anders empfunden und wiedergegeben werden. Dies kann zur Verzerrung des Ergebnisses führen. Im Telefoninterview wurden Daten bezüglich postoperativer Lebensqualität und Funktionalität im Alltag nicht abgefragt. Zudem werden aufgrund des recht kurzen Beobachtungszeitraumes erst später im Krankheitsverlauf auftretende Rezidive, welche eine erneute chirurgische oder medikamentöse Therapie benötigen, in dieser Studie nicht erfasst. Die Stärke der Studie lag im direkten postoperativen Vergleich von Fällen mit primärer chirurgischer Therapie und primärer medikamentöser Therapie sowie in der Bestätigung der Daten in einer Subgruppenanalyse.

5 Zusammenfassung

Die Erkrankung MC zählt zusammen mit der Colitis Ulcerosa zu den CED. In Deutschland liegt die Prävalenz bei ca. 100-200 Personen pro 100000 Einwohner und steigt stetig. Überwiegend sind Menschen im jungen Erwachsenenalter betroffen, die fest im Berufsleben stehen. Die Erkrankung führt im Verlauf immer wieder zu Arbeitsausfällen und verursacht neben den gesundheitlichen Kosten für Medikamente und Therapie auch wirtschaftliche Ausfälle. Trotz der hohen sozioökonomischen Bedeutung und des Vorliegens gesicherter Erkenntnisse zu Risikofaktoren, anatomischen / histologischen Veränderungen, Symptomkomplexen und zahlreicher Hypothesen bezüglich der Entstehung, ist die Pathogenese nicht gänzlich verstanden. Ebenso komplex wie das Erkrankungsbild selbst ist der Prozess der Diagnosefindung. Ein Goldstandard ist nicht etabliert. Die Diagnose MC ist meist eine klinische, in Zusammenschau mit endoskopischen, histologischen, laborchemischen und radiologischen Befunden. In dieser Arbeit wurde die Versorgungsrealität der MC Erkrankten über die letzten 15 Jahre betrachtet. Es konnte ein Wandel in der chirurgischen Operations- und Anastomosentechnik gezeigt werden. Die Zukunft ist eine minimalinvasive und darmsparende Chirurgie. Im retrospektiven Vergleich der Therapiealgorithmen erfolgte nach damaliger S3-Leitlinie in der Mehrzahl der MC Fälle initial eine medikamentöse Therapie, alle untersuchten Fälle erhielten jedoch eine ICR. In der Subgruppenanalyse wurden Fälle mit isolierter Ileitis terminalis Crohn untersucht. Es konnte die Effektivität der chirurgischen Primärtherapie gegenüber einer medikamentösen Primärtherapie gezeigt werden, was die Daten der aktuellen Literatur stützt. So bestand ein Vorteil hinsichtlich des verringerten Bedarfs an einer medikamentösen Therapie im postoperativen Verlauf von zwei Jahren und bezüglich der rezidiv- und medikamentenfreien Zeit. Die Ergebnisse zeigten zudem, dass eine präventive, postoperative medikamentöse Therapie bei präoperativ vorliegenden Risikofaktoren für ein klinisches Rezidiv nicht zwingend notwendig ist und überdacht werden sollte. Diese Arbeit konnte den Stellenwert der Chirurgie als wichtige Säule der Therapie bei isolierter Ileitis terminalis Crohn untermauern.

6 Literaturverzeichnis

1. Cosnes, J., et al., *Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases*. Gastroenterology, 2011. **140**(6): p. 1785-94.
2. Hoffmann JC, K.A., Klump B, *Chronisch entzündliche Darmerkrankungen - Handbuch für Klinik und Praxis*. Vol. 2. Auflage. 2009, Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag.
3. Crohn, B.B., L. Ginzburg, and G.D. Oppenheimer, *Landmark article Oct 15, 1932. Regional ileitis. A pathological and clinical entity. By Burril B. Crohn, Leon Ginzburg, and Gordon D. Oppenheimer*. Jama, 1984. **251**(1): p. 73-9.
4. J.M.S, P., *Sir Samuel Wilks (1824–1911): 'The Most Philosophical of English Physicians'*. European Neurology, 2009. **61**: p. 119-123.
5. S., W., *Morbid appearances in the intestine of Miss Bankes*. London Med Times Gazette, 1859. **2**: p. 264.
6. Loftus, E.V., Jr., *Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences*. Gastroenterology, 2004. **126**(6): p. 1504-17.
7. Ng, S.C., et al., *Geographical variability and environmental risk factors in inflammatory bowel disease*. Gut, 2013. **62**(4): p. 630-49.
8. Ott, C., et al., *The incidence of inflammatory bowel disease in a rural region of Southern Germany: a prospective population-based study*. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2008. **20**(9): p. 917-23.
9. Timmer, A., *Epidemiologie der CED*, in *Chronisch entzündliche Darmerkrankungen - Handbuch für Klinik und Praxis*, K.A. Hoffmann JC, Klump B, Editor. 2009, Georg Thieme Verlag: Stuttgart, New York. p. 8-24.
10. Molodecky, N.A., et al., *Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review*. Gastroenterology, 2012. **142**(1): p. 46-54.e42; quiz e30.
11. Loftus, C.G., et al., *Update on the incidence and prevalence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940-2000*. Inflamm Bowel Dis, 2007. **13**(3): p. 254-61.
12. Preiß, J.C., et al., *[Updated German clinical practice guideline on "Diagnosis and treatment of Crohn's disease" 2014]*. Z Gastroenterol, 2014. **52**(12): p. 1431-84.
13. Sturm, A., et al., *Aktualisierte S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn“ der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)*. Z Gastroenterol, 2022. **60**(3): p. 332-418.
14. Stark, R., H.H. König, and R. Leidl, *Costs of inflammatory bowel disease in Germany*. Pharmacoeconomics, 2006. **24**(8): p. 797-814.
15. Burisch, J., et al., *The burden of inflammatory bowel disease in Europe*. J Crohns Colitis, 2013. **7**(4): p. 322-37.
16. Feuerstein, J.D. and A.S. Cheifetz, *Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management*. Mayo Clin Proc, 2017. **92**(7): p. 1088-1103.
17. Gomollon, F., et al., *3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management*. J Crohns Colitis, 2017. **11**(1): p. 3-25.
18. Chambers, T.J. and B.C. Morson, *The granuloma in Crohn's disease*. Gut, 1979. **20**(4): p. 269-74.
19. Lennard-Jones, J.E. and S. Shivananda, *Clinical uniformity of inflammatory bowel disease a presentation and during the first year of disease in the north and south of Europe. EC-IBD Study Group*. Eur J Gastroenterol Hepatol, 1997. **9**(4): p. 353-9.
20. Cheifetz, A.S., *Management of active Crohn disease*. Jama, 2013. **309**(20): p. 2150-8.
21. de Groof, E.J., et al., *Burden of disease and increasing prevalence of inflammatory bowel disease in a population-based cohort in the Netherlands*. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2016. **28**(9): p. 1065-72.
22. Vernier-Massouille, G., et al., *Natural history of pediatric Crohn's disease: a population-based cohort study*. Gastroenterology, 2008. **135**(4): p. 1106-13.
23. Baumgart, D.C. and W.J. Sandborn, *Crohn's disease*. Lancet, 2012. **380**(9853): p. 1590-605.
24. Harbord, M., et al., *The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease*. J Crohns Colitis, 2016. **10**(3): p. 239-54.

25. Williams, H., D. Walker, and T.R. Orchard, *Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease*. *Curr Gastroenterol Rep*, 2008. **10**(6): p. 597-605.
26. Kostic, A.D., R.J. Xavier, and D. Gevers, *The microbiome in inflammatory bowel disease: current status and the future ahead*. *Gastroenterology*, 2014. **146**(6): p. 1489-99.
27. Garcia Rodriguez, L.A., et al., *Risk factors for inflammatory bowel disease in the general population*. *Aliment Pharmacol Ther*, 2005. **22**(4): p. 309-15.
28. Bridger, S., et al., *In siblings with similar genetic susceptibility for inflammatory bowel disease, smokers tend to develop Crohn's disease and non-smokers develop ulcerative colitis*. *Gut*, 2002. **51**(1): p. 21-5.
29. Higuchi, L.M., et al., *A prospective study of cigarette smoking and the risk of inflammatory bowel disease in women*. *Am J Gastroenterol*, 2012. **107**(9): p. 1399-406.
30. Mahid, S.S., et al., *Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis*. *Mayo Clin Proc*, 2006. **81**(11): p. 1462-71.
31. Garcia Rodriguez, L.A., A. Ruigomez, and J. Panes, *Acute gastroenteritis is followed by an increased risk of inflammatory bowel disease*. *Gastroenterology*, 2006. **130**(6): p. 1588-94.
32. Gradel, K.O., et al., *Increased short- and long-term risk of inflammatory bowel disease after salmonella or campylobacter gastroenteritis*. *Gastroenterology*, 2009. **137**(2): p. 495-501.
33. Andersson, R.E., et al., *Appendectomy is followed by increased risk of Crohn's disease*. *Gastroenterology*, 2003. **124**(1): p. 40-6.
34. Kaplan, G.G., et al., *The risk of developing Crohn's disease after an appendectomy: a meta-analysis*. *Am J Gastroenterol*, 2008. **103**(11): p. 2925-31.
35. Ananthakrishnan, A.N., et al., *Aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drug use, and risk for Crohn disease and ulcerative colitis: a cohort study*. *Ann Intern Med*, 2012. **156**(5): p. 350-9.
36. Kronman, M.P., et al., *Antibiotic exposure and IBD development among children: a population-based cohort study*. *Pediatrics*, 2012. **130**(4): p. e794-803.
37. Cornish, J.A., et al., *The risk of oral contraceptives in the etiology of inflammatory bowel disease: a meta-analysis*. *Am J Gastroenterol*, 2008. **103**(9): p. 2394-400.
38. Hou, J.K., B. Abraham, and H. El-Serag, *Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature*. *Am J Gastroenterol*, 2011. **106**(4): p. 563-73.
39. Sakamoto, N., et al., *Dietary risk factors for inflammatory bowel disease: a multicenter case-control study in Japan*. *Inflamm Bowel Dis*, 2005. **11**(2): p. 154-63.
40. Cleyne, I., et al., *Inherited determinants of Crohn's disease and ulcerative colitis phenotypes: a genetic association study*. *Lancet*, 2016. **387**(10014): p. 156-67.
41. Ventham, N.T., et al., *Beyond gene discovery in inflammatory bowel disease: the emerging role of epigenetics*. *Gastroenterology*, 2013. **145**(2): p. 293-308.
42. Wang, M.H. and J.P. Achkar, *Gene-environment interactions in inflammatory bowel disease pathogenesis*. *Curr Opin Gastroenterol*, 2015. **31**(4): p. 277-82.
43. Ogura, Y., et al., *A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease*. *Nature*, 2001. **411**(6837): p. 603-6.
44. Philpott, D.J. and J. Viala, *Towards an understanding of the role of NOD2/CARD15 in the pathogenesis of Crohn's disease*. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2004. **18**(3): p. 555-68.
45. Halfvarson, J., et al., *Inflammatory bowel disease in a Swedish twin cohort: a long-term follow-up of concordance and clinical characteristics*. *Gastroenterology*, 2003. **124**(7): p. 1767-73.
46. Orholm, M., et al., *Concordance of inflammatory bowel disease among Danish twins. Results of a nationwide study*. *Scand J Gastroenterol*, 2000. **35**(10): p. 1075-81.
47. Yang, H., et al., *Familial empirical risks for inflammatory bowel disease: differences between Jews and non-Jews*. *Gut*, 1993. **34**(4): p. 517-24.
48. Dassopoulos, T., et al., *American Gastroenterological Association Institute technical review on the use of thiopurines, methotrexate, and anti-TNF-alpha biologic drugs for the induction and maintenance of remission in inflammatory Crohn's disease*. *Gastroenterology*, 2013. **145**(6): p. 1464-78.e1-5.
49. Rutgeerts, P., et al., *Crohn's disease of the stomach and duodenum: A clinical study with emphasis on the value of endoscopy and endoscopic biopsies*. *Endoscopy*, 1980. **12**(6): p. 288-94.

50. Wagtmans, M.J., et al., *Clinical aspects of Crohn's disease of the upper gastrointestinal tract: a comparison with distal Crohn's disease*. Am J Gastroenterol, 1997. **92**(9): p. 1467-71.
51. Mylonaki, M., et al., *Enteric infection in relapse of inflammatory bowel disease: importance of microbiological examination of stool*. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2004. **16**(8): p. 775-8.
52. Aadland, E. and M.K. Fagerhol, *Faecal calprotectin: a marker of inflammation throughout the intestinal tract*. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2002. **14**(8): p. 823-5.
53. Boirivant, M., et al., *The clinical significance of serum C reactive protein levels in Crohn's disease. Results of a prospective longitudinal study*. J Clin Gastroenterol, 1988. **10**(4): p. 401-5.
54. van Rheezen, P.F., E. Van de Vijver, and V. Fidler, *Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis*. Bmj, 2010. **341**: p. c3369.
55. von Roon, A.C., et al., *Diagnostic precision of fecal calprotectin for inflammatory bowel disease and colorectal malignancy*. Am J Gastroenterol, 2007. **102**(4): p. 803-13.
56. Schoepfer, A.M., et al., *Fecal calprotectin correlates more closely with the Simple Endoscopic Score for Crohn's disease (SES-CD) than CRP, blood leukocytes, and the CDAI*. Am J Gastroenterol, 2010. **105**(1): p. 162-9.
57. Fagan, E.A., et al., *Serum levels of C-reactive protein in Crohn's disease and ulcerative colitis*. Eur J Clin Invest, 1982. **12**(4): p. 351-9.
58. Sipponen, T., et al., *Crohn's disease activity assessed by fecal calprotectin and lactoferrin: correlation with Crohn's disease activity index and endoscopic findings*. Inflamm Bowel Dis, 2008. **14**(1): p. 40-6.
59. Dambha, F., J. Tanner, and N. Carroll, *Diagnostic imaging in Crohn's disease: what is the new gold standard?* Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2014. **28**(3): p. 421-36.
60. Maconi, G., et al., *Contrast radiology, computed tomography and ultrasonography in detecting internal fistulas and intra-abdominal abscesses in Crohn's disease: a prospective comparative study*. Am J Gastroenterol, 2003. **98**(7): p. 1545-55.
61. Pallotta, N., et al., *Small intestine contrast ultrasonography (SICUS) for the detection of small bowel complications in crohn's disease: a prospective comparative study versus intraoperative findings*. Inflamm Bowel Dis, 2012. **18**(1): p. 74-84.
62. Panes, J., et al., *Systematic review: the use of ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for the diagnosis, assessment of activity and abdominal complications of Crohn's disease*. Aliment Pharmacol Ther, 2011. **34**(2): p. 125-45.
63. Parente, F., et al., *Role of early ultrasound in detecting inflammatory intestinal disorders and identifying their anatomical location within the bowel*. Aliment Pharmacol Ther, 2003. **18**(10): p. 1009-16.
64. Miao, Y.M., et al., *Ultrasound and magnetic resonance imaging assessment of active bowel segments in Crohn's disease*. Clin Radiol, 2002. **57**(10): p. 913-8.
65. Pascu, M., et al., *Clinical relevance of transabdominal ultrasonography and magnetic resonance imaging in patients with inflammatory bowel disease of the terminal ileum and large bowel*. Inflamm Bowel Dis, 2004. **10**(4): p. 373-82.
66. Coremans, G., et al., *The value of ileoscopy with biopsy in the diagnosis of intestinal Crohn's disease*. Gastrointest Endosc, 1984. **30**(3): p. 167-72.
67. Tanaka, M., et al., *Morphologic criteria applicable to biopsy specimens for effective distinction of inflammatory bowel disease from other forms of colitis and of Crohn's disease from ulcerative colitis*. Scand J Gastroenterol, 1999. **34**(1): p. 55-67.
68. Theodossi, A., et al., *Observer variation and discriminatory value of biopsy features in inflammatory bowel disease*. Gut, 1994. **35**(7): p. 961-8.
69. de Ridder, L., et al., *Single-balloon enteroscopy, magnetic resonance enterography, and abdominal US useful for evaluation of small-bowel disease in children with (suspected) Crohn's disease*. Gastrointest Endosc, 2012. **75**(1): p. 87-94.
70. Pohl, J., et al., *Diagnostic and therapeutic yield of push-and-pull enteroscopy for symptomatic small bowel Crohn's disease strictures*. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2007. **19**(7): p. 529-34.
71. Rutgeerts, P., et al., *Predictability of the postoperative course of Crohn's disease*. Gastroenterology, 1990. **99**(4): p. 956-63.

72. Triester, S.L., et al., *A meta-analysis of the yield of capsule endoscopy compared to other diagnostic modalities in patients with non-stricturing small bowel Crohn's disease*. Am J Gastroenterol, 2006. **101**(5): p. 954-64.
73. Tukey, M., et al., *The utility of capsule endoscopy in patients with suspected Crohn's disease*. Am J Gastroenterol, 2009. **104**(11): p. 2734-9.
74. Baert, F., et al., *Mucosal healing predicts sustained clinical remission in patients with early-stage Crohn's disease*. Gastroenterology, 2010. **138**(2): p. 463-8; quiz e10-1.
75. Froslic, K.F., et al., *Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort*. Gastroenterology, 2007. **133**(2): p. 412-22.
76. Panaccione, R., et al., *Review article: treatment algorithms to maximize remission and minimize corticosteroid dependence in patients with inflammatory bowel disease*. Aliment Pharmacol Ther, 2008. **28**(6): p. 674-88.
77. Steinhart, A.H., et al., *Corticosteroids for maintenance of remission in Crohn's disease*. Cochrane Database Syst Rev, 2003(4): p. Cd000301.
78. Akerkar, G.A., et al., *Corticosteroid-associated complications in elderly Crohn's disease patients*. Am J Gastroenterol, 1997. **92**(3): p. 461-4.
79. Zerbib, P., et al., *Pre-operative management is associated with low rate of post-operative morbidity in penetrating Crohn's disease*. Aliment Pharmacol Ther, 2010. **32**(3): p. 459-65.
80. Targownik, L.E. and C.N. Bernstein, *Infectious and malignant complications of TNF inhibitor therapy in IBD*. Am J Gastroenterol, 2013. **108**(12): p. 1835-42, quiz 1843.
81. Cheifetz, A., et al., *The incidence and management of infusion reactions to infliximab: a large center experience*. Am J Gastroenterol, 2003. **98**(6): p. 1315-24.
82. Brouquet, A., et al., *Anti-TNF Therapy Is Associated With an Increased Risk of Postoperative Morbidity After Surgery for Ileocolonic Crohn Disease: Results of a Prospective Nationwide Cohort*. Ann Surg, 2018. **267**(2): p. 221-228.
83. Yamamoto, T. and T. Watanabe, *Surgery for luminal Crohn's disease*. World J Gastroenterol, 2014. **20**(1): p. 78-90.
84. Gionchetti, P., et al., *3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 2: Surgical Management and Special Situations*. J Crohns Colitis, 2017. **11**(2): p. 135-149.
85. Maggiori, L. and Y. Panis, *Surgical management of IBD--from an open to a laparoscopic approach*. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2013. **10**(5): p. 297-306.
86. Dunker, M.S., et al., *Cosmesis and body image after laparoscopic-assisted and open ileocolic resection for Crohn's disease*. Surg Endosc, 1998. **12**(11): p. 1334-40.
87. Tan, J.J. and J.J. Tjandra, *Laparoscopic surgery for Crohn's disease: a meta-analysis*. Dis Colon Rectum, 2007. **50**(5): p. 576-85.
88. Tilney, H.S., et al., *Comparison of laparoscopic and open ileocecal resection for Crohn's disease: a metaanalysis*. Surg Endosc, 2006. **20**(7): p. 1036-44.
89. Dasari, B.V., D. McKay, and K. Gardiner, *Laparoscopic versus Open surgery for small bowel Crohn's disease*. Cochrane Database Syst Rev, 2011(1): p. Cd006956.
90. Eshuis, E.J., et al., *Long-term surgical recurrence, morbidity, quality of life, and body image of laparoscopic-assisted vs. open ileocolic resection for Crohn's disease: a comparative study*. Dis Colon Rectum, 2008. **51**(6): p. 858-67.
91. Bernstein, C.N., et al., *Hospitalisations and surgery in Crohn's disease*. Gut, 2012. **61**(4): p. 622-9.
92. Hurst, R.D. and R.D. Cohen, *The role of laparoscopy and strictureplasty in the management of inflammatory bowel disease*. Semin Gastrointest Dis, 2000. **11**(1): p. 10-7.
93. Gobbo, M., et al., *Patients' Experience and Needs During Perioperative Care: A Focus Group Study*. Patient Prefer Adherence, 2020. **14**: p. 891-902.
94. Walentynowicz, M., et al., *Worries and concerns of inflammatory bowel disease (IBD) patients in Belgium - a validation of the Dutch rating form*. Scand J Gastroenterol, 2020. **55**(12): p. 1427-1432.
95. Ponsioen, C.Y., et al., *Laparoscopic ileocaecal resection versus infliximab for terminal ileitis in Crohn's disease: a randomised controlled, open-label, multicentre trial*. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2017. **2**(11): p. 785-792.

96. Wright, E.K. and M.A. Kamm, *Impact of drug therapy and surgery on quality of life in Crohn's disease: a systematic review*. *Inflamm Bowel Dis*, 2015. **21**(5): p. 1187-94.
97. Alves, A., et al., *Risk factors for intra-abdominal septic complications after a first ileocecal resection for Crohn's disease: a multivariate analysis in 161 consecutive patients*. *Dis Colon Rectum*, 2007. **50**(3): p. 331-6.
98. Yamamoto, T., R.N. Allan, and M.R. Keighley, *Risk factors for intra-abdominal sepsis after surgery in Crohn's disease*. *Dis Colon Rectum*, 2000. **43**(8): p. 1141-5.
99. Kanazawa, A., et al., *Risk factors for postoperative intra-abdominal septic complications after bowel resection in patients with Crohn's disease*. *Dis Colon Rectum*, 2012. **55**(9): p. 957-62.
100. Flemming, S., M. Kim, and C.T. Germer, *[Terminal ileitis in Crohn's disease-Is primary surgery the better treatment?]*. *Chirurg*, 2021. **92**(1): p. 16-20.
101. Adamina, M., et al., *ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Surgical Treatment*. *J Crohns Colitis*, 2020. **14**(2): p. 155-168.
102. Torres, J., et al., *ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment*. *J Crohns Colitis*, 2020. **14**(1): p. 4-22.
103. Lichtenstein, G.R., et al., *ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults*. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG*, 2018. **113**(4): p. 481-517.
104. Aratari, A., et al., *Early versus late surgery for ileo-caecal Crohn's disease*. *Aliment Pharmacol Ther*, 2007. **26**(10): p. 1303-12.
105. Latella, G., et al., *Clinical course of Crohn's disease first diagnosed at surgery for acute abdomen*. *Dig Liver Dis*, 2009. **41**(4): p. 269-76.
106. Stevens, T.W., et al., *Laparoscopic ileocaecal resection versus infliximab for terminal ileitis in Crohn's disease: retrospective long-term follow-up of the LIR!C trial*. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2020. **5**(10): p. 900-907.
107. Kelm, M., et al., *Early Ileocecal Resection Is an Effective Therapy in Isolated Crohn's Disease*. *Journal of Clinical Medicine*, 2021. **10**(4): p. 731.
108. Duan, Y., Y. Liu, and Y. Li, *Previous Intestinal Resection Is Associated with Postoperative Complications in Crohn's Disease: A Cohort Study*. *Gastroenterol Res Pract*, 2020. **2020**: p. 2194382.
109. Moon, J.S., et al., *Clinical Characteristics and Postoperative Outcomes of Patients Presenting With Upper Gastrointestinal Tract Crohn Disease*. *Ann Coloproctol*, 2020. **36**(4): p. 243-248.
110. de Buck van Overstraeten, A., et al., *Short- and medium-term outcomes following primary ileocaecal resection for Crohn's disease in two specialist centres*. *Br J Surg*, 2017. **104**(12): p. 1713-1722.
111. Perk, J., et al., *European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts)*. *Eur Heart J*, 2012. **33**(13): p. 1635-701.
112. Piepoli, M.F., et al., *2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts): Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR)*. *Eur J Prev Cardiol*, 2016. **23**(11): p. Np1-np96.
113. Zhang, X., et al., *Association of Diabetes Mellitus With Postoperative Complications and Mortality After Non-Cardiac Surgery: A Meta-Analysis and Systematic Review*. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022. **13**: p. 841256.
114. Numata, T., et al., *Risk factors of postoperative pulmonary complications in patients with asthma and COPD*. *BMC Pulm Med*, 2018. **18**(1): p. 4.
115. Smetana, G.W., V.A. Lawrence, and J.E. Cornell, *Preoperative pulmonary risk stratification for noncardiothoracic surgery: systematic review for the American College of Physicians*. *Ann Intern Med*, 2006. **144**(8): p. 581-95.
116. EUROPE, W.H.O.R.O.f. *Body mass index - BMI*. Latest Copyright 2021 2021 [cited 2021 2021, January 31]; Available from: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>.

117. Irlbeck, T., B. Zwißler, and A. Bauer, *[ASA classification : Transition in the course of time and depiction in the literature]*. *Anaesthesist*, 2017. **66**(1): p. 5-10.
118. Clavien, P.A., et al., *The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience*. *Ann Surg*, 2009. **250**(2): p. 187-96.
119. Michael Korenkov, C.-T.G., Hauke Lang, *Gastrointestinale Operationen und technische Varianten*. 2013: Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
120. McLeod, R.S., et al., *Recurrence of Crohn's disease after ileocolic resection is not affected by anastomotic type: results of a multicenter, randomized, controlled trial*. *Dis Colon Rectum*, 2009. **52**(5): p. 919-27.
121. Renshaw, S., et al., *Perioperative outcomes and adverse events of robotic colorectal resections for inflammatory bowel disease: a systematic literature review*. *Tech Coloproctol*, 2018. **22**(3): p. 161-177.
122. Scarpa, M., et al., *Surgical predictors of recurrence of Crohn's disease after ileocolonic resection*. *Int J Colorectal Dis*, 2007. **22**(9): p. 1061-9.
123. Kowalewski, K.F., et al., *Functional outcomes after laparoscopic versus robotic-assisted rectal resection: a systematic review and meta-analysis*. *Surg Endosc*, 2021. **35**(1): p. 81-95.
124. Zahid, A., et al., *Robotic surgery in comparison to the open and laparoscopic approaches in the field of urology: a systematic review*. *J Robot Surg*, 2022.
125. Muaddi, H., et al., *Clinical Outcomes of Robotic Surgery Compared to Conventional Surgical Approaches (Laparoscopic or Open): A Systematic Overview of Reviews*. *Ann Surg*, 2021. **273**(3): p. 467-473.
126. Alkatout, I., H. Salehiniya, and L. Allahqoli, *Assessment of the Versius Robotic Surgical System in Minimal Access Surgery: A Systematic Review*. *J Clin Med*, 2022. **11**(13).
127. Zhang, M.X., et al., *Comparison of efficacy and safety of robotic surgery and laparoscopic surgery for choledochal cyst in children: a systematic review and proportional meta-analysis*. *Surg Endosc*, 2022.
128. Simillis, C., et al., *A meta-analysis comparing conventional end-to-end anastomosis vs. other anastomotic configurations after resection in Crohn's disease*. *Dis Colon Rectum*, 2007. **50**(10): p. 1674-87.
129. Feng, J.S., et al., *Stapled side-to-side anastomosis might be benefit in intestinal resection for Crohn's disease: A systematic review and network meta-analysis*. *Medicine (Baltimore)*, 2018. **97**(15): p. e0315.
130. Gajendran, M., et al., *Ileocecal Anastomosis Type Significantly Influences Long-Term Functional Status, Quality of Life, and Healthcare Utilization in Postoperative Crohn's Disease Patients Independent of Inflammation Recurrence*. *Am J Gastroenterol*, 2018. **113**(4): p. 576-583.
131. Kono, T., et al., *A new antimesenteric functional end-to-end handsewn anastomosis: surgical prevention of anastomotic recurrence in Crohn's disease*. *Dis Colon Rectum*, 2011. **54**(5): p. 586-92.
132. Seyfried, S., et al., *[The Kono-S anastomosis in surgery for Crohn's disease : First results of a new functional end-to-end anastomotic technique after intestinal resection in patients with Crohn's disease in Germany]*. *Chirurg*, 2019. **90**(2): p. 131-136.
133. Katsuno, H., et al., *Novel antimesenteric functional end-to-end handsewn (Kono-S) anastomoses for Crohn's disease: a report of surgical procedure and short-term outcomes*. *Dig Surg*, 2015. **32**(1): p. 39-44.
134. Smida, M., et al., *Emergency surgery for Crohn's disease*. *Tunis Med*, 2016. **94**(3): p. 210-5.
135. Regueiro, M., et al., *American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the Management of Crohn's Disease After Surgical Resection*. *Gastroenterology*, 2017. **152**(1): p. 277-295.e3.

Appendix

I. Abkürzungsverzeichnis

ASA	American Society of Anesthesiologists
BMI	Body Mass Index
CDK	Clavien-Dindo-Klassifikation
CED	Chronisch entzündliche Darmerkrankungen
CEUS	kontrastmittelgestützte Sonographie
ChirPth	Chirurgische Primärtherapie
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CRP	C-reaktives-Protein
GKK	Glukokortikoide
ICR	Ileozökalresektion
KVRF	kardiovaskulärer Risikofaktor
MC	Morbus Crohn
MedIso	Medikamentengruppe mit isoliertem Befall
MR	Magnetresonanz
n	Anzahl
OGIT	Oberer Gastrointestinaltrakt
OP	Operation

postop. KHsdauer	Dauer postoperativer Krankenhausaufenthalt
SD	Standardabweichung
TNF	Tumor-Nekrose-Faktor
VorOP	Voroperation
z. B.	zum Beispiel
Zus.	zusätzlich

II. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Studiendesign	17
Abbildung 2: Zeitverlauf der Operationstechnik.....	25
Abbildung 3: Anastomosentechnik im Zeitverlauf.....	27
Abbildung 4: Studienkollektiv	28

III. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Substanzklassen mit gängigen Vertretern und Indikation [13, 16]	9
Tabelle 2: Allgemeine Patientendaten des Studienkollektives	30
Tabelle 3: Vorerkrankungen des Studienkollektives	31
Tabelle 4: Laborparameter präoperativ des Studienkollektives	32
Tabelle 5: Manifestation des MC des Studienkollektives.....	34
Tabelle 6: Operative Charakteristika des Studienkollektives	36
Tabelle 7: Histopathologisches Ergebnis zu Studienkollektiv	38
Tabelle 8: Postoperative Komplikationen zu Studienkollektiv	39
Tabelle 9: Krankenhausaufenthaltsdauer des Studienkollektives	40
Tabelle 10: Postoperativer Krankheits- und Therapieverlauf (Studienkollektiv)	42
Tabelle 11: Allgemeine Patientendaten zu der Subgruppenanalyse	45
Tabelle 12: Vorerkrankungen zu der Subgruppenanalyse	46
Tabelle 13: Laborparameter präoperativ zu der Subgruppenanalyse	47
Tabelle 14: Manifestation des MC zu der Subgruppenanalyse	48
Tabelle 15: Operative Charakteristika zu der Subgruppenanalyse	50
Tabelle 16: Histopathologisches Ergebnis zu der Subgruppenanalyse	51
Tabelle 17: Komplikationen Subgruppenanalyse	53
Tabelle 18: Krankenhausaufenthaltsdauer zu Subgruppenanalyse	53
Tabelle 19: Postoperativer Krankheits- und Therapieverlauf (Subgruppenanalyse)	56

IV. Danksagung

Mein größter Dank gilt Herrn Privatdozent Dr.med. Sven Flemming. Durch seine Idee für eine wissenschaftliche Studie wurde meine Promotionsarbeit erst ermöglicht. Danke für deine nette, freundliche Art, für deine Unterstützung und Inspiration, wenn ich einmal nicht weiter wusste. Danke, dass du immer ein offenes Ohr hattest und mich bei allen Fragen unterstützt hast.

Vielen lieben Dank an Herrn Prof. Dr. med. Nicolas Schlegel für die tolle Zusammenarbeit, leitende Begleitung meiner Promotionsarbeit als Doktorvater und konstruktiven Ratschläge bei komplexen Fragestellungen.

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr.med. C.T. Germer für die Möglichkeit unter seiner Leitung an der Klinik und Poliklinik für Viszeralchirurgie das Promotionsvorhaben verwirklichen zu können.

Danke an Herrn Dr.med. Friedrich Anger und Herrn Dr.med. Matthias Kelm für die Beratung und Unterstützung im Bereich der statistischen Verarbeitung und Veröffentlichung der erhobenen Daten.

Ich möchte mich vielmals bei Frau Ulrike Faber bedanken für ihre Hilfe und freundliche Unterstützung bei administrativen Angelegenheiten, ohne die vieles deutlich komplizierter gewesen wäre.

Ich bedanke mich bei meiner Familie und allen, die mich auf dem Weg bis zur Promotion begleitet und unterstützt haben.

V. Lebenslauf

Der Lebenslauf ist in der elektronischen Version der Dissertation aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

VI. Eigene Veröffentlichungen

Telefoninterview

„Postoperatives Outcome nach Ileozökalresektion bei Ileitis terminalis Crohn – Morbidität, Mortalität und Rezidiv-freies Überleben“

Mein Name ist ... , ich bin Mitarbeiter an der Chirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Würzburg.

Sie hatten sich am xx.xx.20xx auf Grund eines MC's einer Operation in unserer Klinik unterzogen mit Entfernung der Ileozökalregion, der Region am Übergang zwischen Dünn- und Dickdarm.

Gerne würden wir in einem kurzen Telefoninterview, das ca. 5-10 min Ihrer Zeit in Anspruch nimmt, Ihren aktuellen Gesundheitszustand und den Verlauf nach der Operation erfahren.

Wenn Sie einverstanden sind, würden wir Ihre Angaben in unserem klinischen Informationssystem speichern und pseudonymisiert für wissenschaftliche Zwecke auswerten. Dies führen wir durch, um zukünftig die chirurgische Therapie beim MC weiter zu verbessern und dies für unsere Patienten einfacher erreichbar zu machen.

Wir werden Ihnen auch noch ein Patienteninformationsblatt zukommen lassen. Sie können jederzeit Ihre Einwilligung widerrufen. Es entsteht für Sie dadurch kein Nachteil.

„Sind Sie damit einverstanden?“ (ja/nein)

Strukturiertes Interview

1. „Wie geht es Ihnen?“ (individuell)
2. Haben Sie nach der Operation eine medikamentöse Therapie für den Morbus Crohn bekommen (immunsuppressive Therapie)?
 - Ja? / Nein?
 - Wenn ja, wissen Sie noch welche Therapie Sie bekommen haben und wann Sie mit der Medikation begonnen haben (Zeitraum nach der Operation)?
3. Kam es nach Ihrer Operation zu unerwünschten Nebenwirkungen / Komplikationen? (individuell)
4. Kam es nach der Ileozökalresektion im weiteren Verlauf Ihrer Erkrankung zu erneuten Operationen oder notwendigen Endoskopien (Darmspiegelungen)?
 - Ja? / Nein?
 - Wenn ja, wissen Sie noch was operiert wurde oder warum eine Endoskopie notwendig war?
 - Wenn ja, wissen Sie noch wann das war?
5. Haben Sie selbst noch Fragen oder Anmerkungen? (individuell)

Wir bedanken uns bei Ihnen recht herzlich für Ihre Zeit und Ihre Teilnahme an unserer Befragung.

Eigene Publikation:

Matthias Kelm, Friedrich Anger, Robin Eichlinger, Markus Brand, Mia Kim, Joachim Reibetanz, Katica Krajinovic, Christoph-Thomas Germer, Nicolas Schlegel and Sven Flemming. Early Ileocecal Resection Is an Effective Therapy in Isolated Crohn's Disease.

J. Clin. Med. 2021, 10, 731. <https://doi.org/10.3390/jcm10040731>.