

Aus der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Transplantations-,
Gefäß- und Kinderchirurgie

der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. C.-T. Germer

**Retrospektive unizentrische Analyse des Komplikationsmanagements
bei Anastomoseninsuffizienz nach linksseitiger Kolon- und
Rektumresektion**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

Vorgelegt von

Tabea Fieber

aus Würzburg

Würzburg, Januar 2024



Referent: Prof. Dr. med. Nicolas Schlegel

Korreferent: Prof. Dr. med. Karsten Schmidt

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 21.05.2024

Die Promovendin ist Ärztin.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Hintergrund	1
1.2	Definition der Anastomose	2
1.3	Definition der Anastomoseninsuffizienz	2
1.4	Protektives Enterostoma	3
1.5	Anatomie	4
1.6	Indikationsspektrum für Eingriffe am Kolon	5
1.6.1	Onkologische Indikation	5
1.6.2	Divertikulose und Divertikulitis	6
1.6.3	Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED)	8
1.6.3.1	Morbus Crohn	8
1.6.3.2	Colitis ulcerosa	9
1.6.3.3	Colitis indeterminata	9
1.6.4	Chronische Obstipation	9
1.6.4.1	Obstruktives Defäkationssyndrom	9
1.6.4.2	Idiopathische Slow Transit Constipation	10
1.6.4.3	Stenosen	10
1.6.5	Kolostomarückverlagerung/ Hartmannwiederanschluss	11
1.6.6	Weitere Indikationen	11
1.7	Operationsspektrum	12
1.7.1	Resektionsausmaß	12
1.7.2	Operationsmethode	12
1.8	Fragestellung	14

2	Material und Methoden	15
2.1	Ethikvotum.....	15
2.2	Datenextraktion aus dem SAP-System.....	15
2.3	Ein- und Ausschlusskriterien.....	15
2.4	Erhobene Patientencharakteristika	18
2.5	Nachbeobachtungsphase	19
2.6	Diagnostische Methoden	20
2.6.1	Laborparameter	20
2.6.2	Computertomografie	21
2.7	Statistische Methoden	21
3	Ergebnisse	23
3.1	Beschreibung des Patientenkollektivs.....	23
3.1.1	Demografische Daten	23
3.1.2	Deskriptive Beschreibung der OP-abhängigen Daten	27
3.1.2.1	OP-Indikation.....	27
3.1.2.2	OP-Dringlichkeit.....	30
3.1.2.3	OP-Methode	30
3.1.2.4	OP-Dauer	31
3.1.2.5	Dauer des stationären Aufenthalts.....	31
3.1.2.6	Blutverlust und Blutprodukte	32
3.1.3	Deskriptive Beschreibung der Anastomosen im untersuchten Kollektiv	32
3.1.3.1	Anastomosenart, Anastomosenhöhe, Anschlusstechnik.....	33
3.1.3.2	Pouchbildung.....	34
3.1.3.3	Anastomose und protektives Enterostoma.....	35
3.1.4	Komplikationen	36
3.1.4.1	Insuffizienzen der Anastomose.....	37

3.1.4.2	Stenosen der Anastomose	37
3.1.4.3	Weitere Komplikationen.....	37
3.1.4.4	Mortalität.....	38
3.1.4.5	Mortalitätsrate.....	38
3.2	Risikofaktoren für das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz	45
3.2.1	Analyse des Gesamtkollektivs	45
3.2.2	Analyse der indikationsspezifischen Subkollektive.....	47
3.3	Symptome und Diagnostik bei Anastomoseninsuffizienz	47
3.4	Therapiekonzepte bei Anastomoseninsuffizienz	50
3.5	Vergleich der Therapiekonzepte nach Anastomoseninsuffizienz.....	53
4	Diskussion	56
4.1	Patientenkollektiv und Studiendesign.....	56
4.2	Häufigkeit von Anastomoseninsuffizienzen nach kolorektalen Eingriffen	58
4.3	Risikofaktoren für die Entwicklung einer Anastomoseninsuffizienz	59
4.4	Rolle des „protektiven“ Stomas bei Anastomoseninsuffizienzen	63
4.5	Vorgehen zur Erkennung und Diagnose einer Anastomoseninsuffizienz	65
4.6	Folgen der Anastomoseninsuffizienz in Bezug auf die Gesamtmortalität	67
4.7	Management der Anastomoseninsuffizienz	68
4.8	Limitationen	69
4.9	Zusammenfassung und Fazit für die Praxis	70
5	Zusammenfassung	73
6	Literaturverzeichnis.....	74

Appendix

1 Einleitung

1.1 Hintergrund

Operative Resektionen am Kolon und Rektum stellen häufige Eingriffe in der Viszeralchirurgie dar. Zu den typischen Indikationen zählen Karzinome (CA), Divertikulitiden und chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED).

Werden diese Eingriffe im Rahmen eines Kontinuitätserhaltenden Therapiekonzepts durchgeführt, erfolgt die Anlage einer Anastomose. Hierbei handelt es sich um die neu geschaffene Verbindungsstelle zwischen dem oralen und aboralen Resektionsende des Darms.

Ein gefürchtetes Problem ist das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz (AI), bei der es durch Leckage im Bereich der Nahtstelle zu einer Verbindung des Darminnen mit der Bauchhöhle kommt. Das hierdurch ermöglichte Übertreten von Darminhalt nach intraabdominell kann zu schweren und lebensbedrohlichen Komplikationen führen.

Um die daraus entstehenden Komplikationen zu vermeiden, erfolgt oft die Anlage eines vorgeschalteten protektiven Enterostomas. Diese Maßnahme kann jedoch die AI nicht verhindern¹⁻³.

Etablierte Risikofaktoren für das Auftreten einer AI sind das männliche Geschlecht und eine neoadjuvante Therapie⁴⁻⁷. Zusätzlich stehen Nikotinabusus, die Einnahme immunmodulierender Medikamente, das operative technische Vorgehen (offen vs. laparoskopisch) sowie verschiedene Vorerkrankungen immer wieder in der Diskussion eine AI zu begünstigen⁸⁻¹².

Betrachtet man das Risiko für das Auftreten einer AI nach Kolonresektionen, findet man eine deutliche Diskrepanz zwischen rechtsseitigen und linksseitigen Hemikolektomien. Nach rechtsseitiger Hemikolektomie sind Anastomoseninsuffizienzen mit 1-5% deutlich seltener¹³⁻¹⁷ als bei linksseitigen Hemikolektomien und Rektumresektionen. Hier werden Insuffizienzraten mit bis zu 20% beschrieben¹⁸.

Somit handelt es sich nicht nur um eine gefürchtete, sondern auch um eine häufig eintretende Komplikation in der kolorektalen Chirurgie.

1.2 Definition der Anastomose

Der Begriff Anastomose leitet sich etymologisch vom altgriechischen Nomen ἀναστόμωσις (anastomosis) ab. Dies bedeutet „Öffnung, Mündung“. Eine chirurgische Anastomose wird nötig, wenn nach einem Trauma oder iatrogen verursacht nach der partiellen Resektion von Nerven, Blutgefäßen oder eines Hohlorgans - wie dem Darm - die beiden entstandenen Enden wieder miteinander verbunden werden müssen. Diese Verbindungsstelle wird als Anastomose bezeichnet. Je nach Verbindungsart lassen sich verschiedene Typen unterteilen: End-zu-End, End-zu-Seit, Seit-zu-End, Seit-zu-Seit. Diese kommen bei verschiedenen Indikationsstellungen zum Einsatz.

Bei der Anlage muss insbesondere auf Dichtigkeit, Torsions- und Spannungsfreiheit bei gleichzeitig guter Durchblutung geachtet werden, um Heilungsstörungen und Undichtigkeiten zu vermeiden.

1.3 Definition der Anastomoseninsuffizienz

In der Literatur divergiert die Rate der AI nach kolorektalen Resektionen stark aufgrund der uneinheitlichen Definition der Insuffizienz. Nach anteriorer Rektumresektion sind Raten zwischen 3-23% beschrieben¹⁹.

In den seltensten Fällen wird routinemäßig eine radiologische oder koloskopische Darstellung der Anastomose durchgeführt, sodass Insuffizienzen unter Stomaprotektion mit milder Symptomatik klinisch inapparent bleiben können. Aus diesem Grund wird davon ausgegangen, dass die Rate an Anastomoseninsuffizienzen häufiger ist als angenommen. Dies wird durch eine Arbeit unterstrichen, in der unter Einbezug von asymptomatischen Patienten und isolierter bildmorphologischer Darstellung sogar Insuffizienzraten von 50% nach anteriorer Rektumresektion beschrieben wurden²⁰.

Die meisten Definitionen stützen sich auf den klinischen Verdacht, basierend auf Symptome des Patienten, wobei das Spektrum sich von Symptomfreiheit über Fieber, Ileus, stuhliges Drainagesekret bis hin zu schweren septischen Verläufen erstreckt. Hiernach erfolgt zumeist erst die Erweiterung der Diagnostik oder direkt die operative Revision mit der Diagnosestellung der Insuffizienz²¹.

Durch die International Study Group of Rectal Cancer wurde 2010 folgende Definition vorgeschlagen, welche auch in dieser Studie Anwendung findet:

„Defekt der Darmwandintegrität an der kolorektalen oder koloanalen Anastomosenstelle (einschließlich Naht der neorektalen Reservoirs), der zu einer Kommunikation zwischen den intra- und extraluminalen Kompartimenten führt. Ein Beckenabszess in unmittelbarer Nähe der Anastomose wird ebenfalls als Insuffizienz angesehen“¹⁹.

Weiterhin wird von selbiger Arbeitsgruppe folgende Schweregradeinteilung vorgeschlagen¹⁹:

- A: Insuffizienz, die keine aktive therapeutische Intervention erfordert
- B: Insuffizienz, die eine aktive therapeutische Intervention ohne operative Revision erfordert
- C: Insuffizienz, welche eine operative Revision erfordert

1.4 Protektives Enterostoma

Nach der Wiederherstellung der enteralen Passage mittels Anastomose wird in einigen Fällen ein temporäres, vorgeschaltetes - also weiter oral als die Anastomose gelegenes - Stoma angelegt. Das bedeutet, dass der Stuhl vor Erreichen der frisch angelegten Naht nach außen abgeleitet wird. Dies ist mittels Kolostoma oder Ileostoma möglich. Der ursprüngliche Gedanke hierhinter war der mechanische Schutz der Naht. Insgesamt besteht zwischenzeitlich Konsens darüber, dass ein protektives Stoma eine AI nicht verhindern kann, sondern vielmehr die Komplikationen besser beherrschen lässt. Die Diskussion dieser Frage liegt vor allem darin begründet, dass es keine einheitliche Definition der AI gibt²².

Dennoch sollte die Indikation zur Anlage eines auch temporär geplanten Stomas geprüft werden. Immerhin 12-32% der Stomata werden in der Realität nicht zurückverlegt²³⁻²⁷. Hierbei müssen auch Konsequenzen wie Dehydratation bei erhöhtem Flüssigkeitsverlust über das Stoma, sowie psychosoziale Probleme und die Minderung der Lebensqualität mit einbezogen werden. Aus diesen Gründen wurde die Praktik der niederschweligen routinemäßigen Anlage eines protektiven Stomas verlassen. Indikationen zur Anlage orientieren sich aktuell an bestehenden Risikofaktoren für eine AI. Diese sind koloanale Lokalisation, Lokalisation näher als 10 cm an der Anokutanlinie, Mangelernährung,

männliches Geschlecht, perioperative Steroideinnahme, Alkoholkonsum in der Anamnese und neoadjuvante Radiotherapie²².

1.5 Anatomie

Aufbau:

Das Kolon schließt sich im Verdauungstrakt an den Dünndarm an. Der Dickdarm lässt sich in 5 Abschnitte unterteilen. Im rechten Unterbauch mündet das terminale Ileum an der Bauhin'schen Klappe in das Zökum. Es schließt sich aufsteigend Richtung aboral das Kolon ascendens an, welches an der Flexura coli dextra unterhalb der Leber ins Kolon transversum übergeht und sich ab der Flexura coli sinistra ins Kolon descendens fortsetzt. Im linken Unterbauch schließt sich das Kolon sigmoideum mit seinem siphonartigen Übergang ins Rektum an.

Arterielle Gefäßversorgung:

Auf die kolorektale Blutversorgung wird an dieser Stelle aufgrund ihrer Bedeutung bezüglich des operativen Vorgehens bei Resektion eingegangen. Abhängig von der arteriellen Absetzungshöhe entscheidet sich vor allem bei malignen Indikationen das Resektionsausmaß des Darms.

Die arterielle Blutversorgung des Kolons erfolgt über zwei direkte Abgänge der Aorta mit ihren Verzweigungen²⁸:

Die Arteria mesenterica superior versorgt über drei Äste (A. ileocolica, A. colica dextra, A. colica media) den Darm vom terminalen Ileum bis zur Flexura coli sinistra²⁸.

Die Arteria mesenterica inferior versorgt über ihre drei Äste (A. colica sinistra, A. sigmoidea, A. rectalis superior) den Darm an der linken Flexur bis einschließlich des oralen Teil des Rektums²⁸.

Das mittlere und untere Rektum wird aus dem Stromgebiet der A. iliaca interna über die A. rectalis media et inferior versorgt²⁸.

Anastomosen:

Es bestehen anatomisch Verbindungen zwischen einzelnen darmversorgenden Arterien. So kommuniziert die A. colica media im Bereich der linken Flexur mit der A. colica sinistra. Die Anastomose befindet sich eher zentral im Mesokolon liegend und trägt den Eigennamen Riolan-Anastomose²⁹.

Die Drummond-Arkade ist ebenfalls eine in der linken Kolonflexur angelegte Kollateralisierung dieser beiden Gefäße, sie findet sich allerdings im Bereich der Endäste und peripherer, also näher am Kolonrahmen gelegen²⁹.

Diese Anastomosen können eine bedeutende Rolle bei pathologischem Verschluss oder iatrogenem Absetzen einer der beiden großen Dickdarmarterien spielen.

Insbesondere in der onkologischen Chirurgie des linken Kolons und des Rektums ist die hohe, also stammnahe Ligatur der A. mesenterica inferior ein wichtiger Bestandteil zum vollständigen Erfassen des Lymphabstromgebiets. Hiernach wird die Blutversorgung des linken Hemikolons und der geschaffenen Darm-Anastomose über die eben beschriebenen Gefäßverbindungen mitbestimmt. Bei Fehlen oder Obstruktion dieser Verbindungen muss die Resektion des Darms bis zur gesicherten Blutversorgung des Absetzungsrandes nach oral erweitert werden^{28,30}.

1.6 Indikationsspektrum für Eingriffe am Kolon

Das Indikationsspektrum in der kolorektalen Chirurgie ist sehr vielseitig und soll hier in aller Kürze zum besseren Verständnis der Arbeit dargestellt werden. Es lässt sich in Bezug auf die vorliegende Arbeit in 6 Gruppen einteilen:

1.6.1 Onkologische Indikation

Die größte Gruppe der Eingriffe am Kolon stellen die Patienten mit onkologischen Indikationen. Sowohl Primärtumore von Kolon und Rektum, als auch Infiltration von Tumoren benachbarter Organe (Ovarien, Endometrium, Appendix, Uterus) und Metastasen (Liposarkom, Melanom) waren Operationsindikationen. Auch Patienten mit hereditären Tumorsyndromen wie der Familiären Adenomatösen Polyposis und dem Hereditären Nicht-

Polyposis-Assoziierten Kolonkarzinom fallen in diese Gruppe. Des Weiteren führten bei einigen Patienten auch endoskopisch nicht vollständig abtragbare Kolon-Adenome zur Kolektomie.

1.6.2 Divertikulose und Divertikulitis

Die zweithäufigste Indikation zur kolorektalen Resektion stellt die Gruppe der Divertikulose- und Divertikulitispatienten.

Bei Divertikeln des Kolons handelt es sich um Pseudodivertikel. Das bedeutet, dass die entstehende Ausstülpung nicht aus allen Kolonwandschichten bestehen, sondern nur aus Mukosa und Submukosa. Prädilektionsstelle der Divertikelentstehung sind die Durchtrittspforten der aus dem Mesenterium eintretenden Blutgefäße. Hier befindet sich eine Schwachstelle der Darmwand.

Die Prävalenz für Kolondivertikel ist altersabhängig. Sie liegt in Europa bis zum 40. Lebensjahr bei 5% und steigt auf 65% bei den 65-jährigen an³¹. Vorkommen können sie im ganzen Kolon, vorwiegend finden sie sich allerdings im Sigma. Trotz der hohen Prävalenz entwickeln nur ca. 20% der Betroffenen Symptome³².

Die Symptome einer Divertikulose sind meist unspezifisch und reichen von chronischer Obstruktion über diffuse Schmerzen bis hin zu wechselnden Stuhlqualitäten.

Bei einer Divertikulitis kommt es zu Appendizitis-ähnlichen Symptomen im linken Hemiabdomen, sodass im klinischen Alltag oft von einer „Links-Appendizitis“ die Rede ist. Der klassische Untersuchungsbefund von Abwehrspannung und Druckschmerzhaftigkeit wird häufig von Fieber, Übelkeit, Erbrechen und Obstipation oder blutigen Durchfällen begleitet.

Es existieren mehrere Vorschläge zur Klassifikation von Divertikulitiden. In der vorliegenden Arbeit wurde die zum Zeitpunkt der Datenerhebung im Universitätsklinikum Würzburg (UKW) gebräuchliche nach Hansen & Stock verwendet. Es werden 4 Stadien unterschieden³³:

Stadium 0: Divertikulose

Stadium I: Unkomplizierte Divertikulitis

Stadium II: Komplizierte Divertikulitis

Stadium IIa: mit phlegmonöser Weichteilreaktion

Stadium IIb: mit gedeckter Perforation

Stadium IIc: mit freier Perforation (bei eitriger oder kotiger Peritonitis)

Stadium III: Chronisch-rezidivierende Divertikulitis

Anhand dieser Klassifikation wurden den Patienten zum Datenerhebungszeitraum Therapiemaßnahmen empfohlen. Therapeutisch kann man abhängig vom Stadium der Divertikulitis konservativ und operativ tätig werden.

In den Stadien I-IIb sollte primär konservativ behandelt und erst bei mangelndem Ansprechen eine operative Therapie in Betracht gezogen werden.

Bei Patienten mit konservativ erfolgreich behandeltem Stadium IIb sollte eine Operation (OP) im entzündungsfreien Intervall empfohlen werden.

Patienten mit freier Perforation und Peritonitis (Stadium IIb) sollten notfallmäßig operiert werden.

Die chronisch-rezidivierende Divertikulitis (Stadium III) stellt keine obligatorische OP-Indikation dar. Gemeinsam mit dem Patienten müssen Nutzen und Risiko der Operation besprochen und anhand des individuellen Beschwerdebildes eine Entscheidung getroffen werden. Die Anzahl der Entzündungsschübe ist hiervon unabhängig. Die Operation sollte möglichst im entzündungsfreien Intervall erfolgen.

Divertikelblutungen mit klinischer Relevanz sollten nach Nutzen-Risiko-Abwägung operiert werden, wenn keine Option zur konservativen Senkung des Rezidivrisikos besteht³⁴.

2014 hat die aktuell gebräuchliche Classification of Diverticular Disease Einzug in die Leitlinien erhalten³⁵. Der Vollständigkeit halber wird die aktuelle Klassifikation hier vorgestellt:

Typ 0: asymptomatische Divertikulose

Typ 1: akute unkomplizierte Divertikelkrankheit/Divertikulitis

Typ 1a: Divertikulitis ohne Umgebungsreaktion

Typ 1b: Divertikulitis mit phlegmonöser Umgebungsreaktion

Typ 2: akute komplizierte Divertikulitis wie 1b, zusätzlich:

Typ 2a: Mikroabszess (gedeckte Perforation, Abszess ≤ 1 cm)

Typ 2b: Makroabszess (para- oder mesokolischer Abszess >1 cm)

Typ 2c: freie Perforation (freie Luft/Flüssigkeit, Peritonitis)

Typ 2c1: eitrige Peritonitis

Typ 2c1: fäkale Peritonitis

Typ 3: chronische Divertikelkrankheit, rezidivierende oder anhaltende Symptome

Typ 3a: Symptomatische unkomplizierte Divertikelkrankheit

Typ 3b: rezidivierende Divertikulitis ohne Komplikationen

Typ 3c: rezidivierende Divertikulitis mit Komplikationen

Typ 4: Divertikelblutung

1.6.3 Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED)

Im vorliegenden Patientengut stellen die CEDs eine eigene Gruppe. Unterteilt werden sie in Morbus Crohn (MC), Colitis ulcerosa (CU) und Colitis indeterminata (CI). Die Ätiologie dieser Erkrankungen ist bis heute nicht vollständig geklärt. Autoimmune und genetische Faktoren scheinen eine große Rolle zu spielen. Allgemein kommt eine operative Therapie bei refraktärem konservativem Therapieverlauf infrage.

1.6.3.1 Morbus Crohn

Beim MC kommt es zu einem transmuralen Befall. Der gesamte Verdauungstrakt von oral bis anal kann befallen sein, wobei eine Prädilektionsstelle das terminale Ileum darstellt. Die

Erkrankung ist eine Domäne der konservativ-medikamentösen Therapie. Eine Resektion sollte nur bei auftretenden Komplikationen wie Stenosen und entzündlichen abszedierenden Konglomerattumoren erfolgen. Hierbei gilt es, möglichst darmsparend zu reseziieren, um einem Kurzdarmsyndrom vorzubeugen³⁶. Neuere Daten zeigen, dass bei primärem isolierten Befall im terminalen Ileum eine primäre Resektion für den Verlauf der Erkrankung vorteilhaft sein kann³⁷.

1.6.3.2 Colitis ulcerosa

Bei der CU kommt es meist zu einem kontinuierlichen Befall beginnend im Rektum. Die Entzündung kann sich retrograd über den gesamten Kolonrahmen ausbreiten und in Einzelfällen auch das terminale Ileum betreffen. Hierbei ist die Entzündung auf Mukosa und Submukosa begrenzt. Dies führt im Gegensatz zum MC auch zu einem anderen Therapiekonzept. Durch eine vollständige Proktokolektomie kann die CU therapiert werden. Die Operation stellt allerdings die Ultima Ratio bei konservativem Therapieversagen oder bei Auftreten von Komplikationen dar^{38,39}.

1.6.3.3 Colitis indeterminata

Bei 10% der Fälle ist in frühen Stadien eine genaue Zuordnung zu einer der beiden oben genannten Erkrankungen nicht möglich. Bei auftretenden Komplikationen kann es hier ebenfalls zu partiellen Kolonresektionen kommen⁴⁰.

1.6.4 Chronische Obstipation

1.6.4.1 Obstruktives Defäkationssyndrom

Beim obstruktiven Defäkationssyndrom ist die Stuhlentleerung gestört, da es zu einer Verlegung des Defäkationsweges kommt. Die Patienten müssen stark pressen und haben das Gefühl der unvollständigen Entleerung – „Stuhldrang ohne Stuhlgang“. Die Ursache kann in einer mechanischen Obstruktion liegen. Rekto- und Enterozelen, ebenso wie ein Rektumprolaps engen das Darmlumen mechanisch ein und verhindern die vollständige Defäkation. Verschlimmert werden kann die Symptomatik durch eine Beckenbodendysfunktion. Mit einer Prävalenz von 30-50% ist die Wahrscheinlichkeit für Frauen, an einer symptomatischen Beckenbodendysfunktion zu erkranken, sehr hoch. Die Prävalenz steigt mit zunehmendem Alter und bei Vor-Operationen im

Beckenbodenbereich⁴¹. Ursächlich sind eine Insuffizienz des ligamentären Halteapparats und der Beckenbodenmuskulatur.

1.6.4.2 Idiopathische Slow Transit Constipation

Bei der Slow Transit Constipation handelt es sich um eine idiopathische Stuhltransportstörung. Die Darmperistaltik verlangsamt und es kommt zu einer verzögerten Passage der Fäzes durch das Kolon. Dabei wird der Fäzes vermehrt eingedickt, was zu einer geringeren Menge und härterem Stuhl führt. Dieser erhöht den rektalen Druck nicht mehr ausreichend, um den anorektalen Reflex für die Defäkation auszulösen⁴². Als Ursache für eine Slow Transit Constipation werden verschiedene Ursachen diskutiert. Sowohl zentralnervöse oder spinale Schäden als auch eine Läsion des Plexus myentericus, ein Geburtstrauma oder eine psychosomatische Ätiologie können infrage kommen. Außerdem spielt die Veränderung verschiedener enterischer Neurotransmitter eine pathophysiologische Rolle⁴². Im Mittelpunkt der Therapie von chronischen Obstruktionen steht die konservative Therapie mit ballaststoffreicher Ernährung, ausreichender Flüssigkeitszufuhr und Beckenbodengymnastik. Weiterhin kann auf Laxanzien und Klysmen zurückgegriffen werden. Eine Operation sollte nur nach Ausschöpfung der konservativen Therapie bei bestehender Symptomatik und Beeinträchtigung der Lebensqualität durchgeführt werden. Dies ist bei maximal 5% aller chronisch Obstipierten der Fall⁴².

1.6.4.3 Stenosen

Auch verschiedene Arten von Stenosen können zu einer mechanischen Obstruktion führen. Beispielsweise kann es im Rahmen einer CED durch die inflammatorische Schleimhautreaktion zur histomorphologischen Verdickung aller Darmwandschichten kommen, die zu Strikturen führt³⁶.

Eine weitere Ursache einer kolorektalen Lumeneinengung kann eine Anastomosenstenose sein. Nach einer kolorektalen Anastomose kommt es in 3-30% der Fälle zu einer Stenose⁴³. Diese große Spannweite der Studienangaben liegt in einer fehlenden präzisen Definition des Begriffs „Anastomosenstenose“ begründet. Beispielsweise gilt bei Luchtefeldt et al. jede chronische Verengung oder Obstruktion der intestinalen Passage, die in klinischen Zeichen einer partiellen oder kompletten Obstruktion resultiert, als Stenose⁴⁴. Bei Fasth et al. wird eine Rektumstenose definiert, wenn es nicht möglich ist, die Anastomose mit einem 12-mm Sigmoidoskop zu überwinden⁴⁵. Da ein Großteil dieser Stenosen kürzer als 1 cm ist, ist eine

Dilatationsbehandlung erfolgversprechend. In 28% der Fälle wird eine Nachresektion der Anastomose erforderlich⁴³.

1.6.5 Kolostomarückverlagerung/ Hartmannwiederanschluss

Eine Kolon- oder Rektumresektion kann ein- oder zweizeitig angelegt sein. Eine zweizeitige Handlungsweise kann präoperativ geplant sein oder sich aus intraoperativen Umständen ergeben. Indikation für ein temporäres Stoma können septische Prozesse im Abdomen oder Rektumverletzungen mit Sphinkterbeteiligung sein. Es besteht die Möglichkeit ein doppeläufiges Kolostoma anzulegen oder den oralen Kolonschenkel endständig auszuleiten und das Rektum blind zu verschließen (Diskontinuitätsresektion nach Hartmann). In der zweiten Operation wird die kontinuierliche Darmpassage durch Anastomosierung der beiden Enden wiederhergestellt. Bei schlechtem Allgemeinzustand (AZ) oder auf Wunsch des Patienten kann das Stoma auch belassen und auf eine Rückverlagerung verzichtet werden. Etwa 40-60% aller Patienten mit Hartmann-Situationen erhalten einen Wiederanschluss⁴⁶.

1.6.6 Weitere Indikationen

Da die vorliegende Studie an einem Haus der Maximalversorgung erstellt wurde, finden sich in der Indikationsstellung für eine Kolon- oder Rektumresektion nicht nur die typischen, wie die oben beschriebenen Krankheitsbilder, sondern auch seltenere Ursachen. So wurden auch Patienten mit Endometriosebefall des Kolons, abdominellem Ewing-Sarkom, Sigmavolvulus, Sigmaschwannom, Schlingenabszessen unklarer Genese, Fisteln nach nekrotisierender Pankreatitis und pseudomembranöser Kolitis operiert. Außerdem gab es einige Fälle von traumatischer und iatrogenen Kolonperforation. Vereinzelt stellten auch Komplikationen nach Vor-Operationen die Indikation zur Resektion: Sepsis (nach Hernienversorgung), Fisteln oder Nekrosehöhlen, entzündliche Konglomerattumore oder Blutungskomplikationen nach Laparotomie.

1.7 Operationsspektrum

1.7.1 Resektionsausmaß

Das Spektrum der durchgeführten Operationen war nicht immer limitiert auf die Resektion eines erkrankten oder verletzten Darmanteils.

Beispielsweise erfolgten bei MC Patienten kurzstreckige Resektionen bei Kolonstenose aufgrund isolierter entzündlicher Veränderungen, andererseits wurden bei Patienten der gleichen Grunderkrankung mit ausgeprägten multilokalen entzündlich-verwachsenen Darmschlingen mehrere Darmresektionen in einer Sitzung durchgeführt.

Beim Patientengut der malignen Erkrankungen gibt es sowohl Patienten mit einem lokal begrenzten Tumor, welcher mit einer totalen mesokolischen Exzision therapiert wurde, als auch Patienten, welche bei fortgeschnittenem und lokal infiltrierendem Tumorwachstum simultan eine Resektion angrenzender Organe erhielten (z.B. Ovarien und Uterus).

1.7.2 Operationsmethode

Prinzipiell besteht – anhängig von der Operationsindikation – sowohl die Möglichkeit der laparoskopischen Resektion als auch der offenen Vorgehensweise mittels Medianlaparotomie. Beide Verfahren kamen bei den eingeschlossenen Patienten zur Anwendung. Die roboterassistierte Resektion spielte zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch keine Rolle. Auch die technische Anlage der Anastomose kann auf verschiedene Arten erfolgen. Entweder entscheidet sich der Operateur zur maschinellen Naht mittels Stapler (Zirkulärstapler oder Linearstapler) oder zur Handnaht. Beide Verfahren kamen zum Einsatz, wobei in der vorliegenden Studie die maschinelle Naht mittels Zirkulärstapler bevorzugt wurde.

Bedeutung der Anastomoseninsuffizienz in der kolorektalen Chirurgie:

Wie bereits eingangs erläutert treten Anastomoseninsuffizienzen mit einer Häufigkeitsbreite von 3 - 23% auf. Diese Varianz der Insuffizienzraten weist darauf hin, dass es sich um ein vielschichtiges Thema handelt. Einerseits existieren verschiedene Definitionen einer AI, welche zu einer großen Schwankungsbreite führen, andererseits gibt es auch sehr beschwerdearme oder unter Stomaprotektion sogar asymptomatische Patienten, welche durch ihre klinische Inapparenz Insuffizienzraten falsch niedrig erscheinen lassen können.

Die Diagnose der AI wird zum Großteil 5 – 10 Tage postoperativ gestellt^{47,48}. Die Diagnosesicherung erfolgt häufig über ein bildgebendes Verfahren wie die Computertomografie (CT) oder eine Koloskopie. Allerdings wird eine direkte oder indirekte Darstellung der Anastomose nicht standardmäßig durchgeführt, sondern nur bei Unregelmäßigkeiten im klinischen Verlauf. Dies können unter anderem Auffälligkeiten in der Laborchemie, Fieber, Schmerzen, auffälliges Drainagesekret oder die Verschlechterung des Allgemeinzustandes sein. Zur Diagnosefindung werden in den meisten Fällen Laborparameter herangezogen – hier allen voran das C-reaktive Protein (CRP). Patienten mit im Verlauf auftretender AI zeigen innerhalb der ersten 36 h auch klinische Besonderheiten wie Anstieg von Herzfrequenz, Temperatur und Atemfrequenz⁴⁸. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die klinischen Symptome einer AI sehr unterschiedlich und unspezifisch sein können und die darauffolgende Indizierung einer Bildgebung oft nach subjektivem Ermessen des behandelnden Chirurgen erfolgt.

Bestätigt sich die Diagnose einer AI, so stehen dem Behandlungsteam verschiedene therapeutische Maßnahmen zur Verfügung. Hier kann der Chirurg aus einer Bandbreite von Maßnahmen, beginnend bei rein konservativer Therapie mittels Antibiose und transanalem Spülkatheter, über die operative Therapie mit Übernähung der undichten Anastomosenstelle bis hin zur kompletten Neuanlage der Anastomose, wählen.

Die Wahl der besten Therapieoption kann zur Herausforderung werden – unter anderem aufgrund des Mangels an standardisierten Handlungsempfehlungen. Weit verbreitet ist das Vorgehen, bei einem klinisch stabilen Patienten, bei dem bereits ein Stoma vorgeschaltet wurde, eine konservative Strategie mit antibiotischer Therapie und ggf. zusätzlicher rektaler Drainage zu favorisieren, wohingegen bei klinisch auffälligen Patienten mit infektiösem Geschehen die operative Revision im Vordergrund steht. Zeigt sich intraoperativ ein fulminanter Befund oder ein instabiler Patient, wird oft die Entscheidung für ein endständiges Kolostoma getroffen. Bei mildem intraoperativem Befund geht die Tendenz eher zur Reanastomosierung mit protektiver Ileostomie⁴⁹.

Insgesamt gibt es wenig Evidenz dafür, wie kolorektale Anastomoseninsuffizienzen am besten früh erkannt werden. Auch existieren keine standardisierten Algorithmen wie bei einer Anastomoseninsuffizienz am besten vorzugehen ist bzw. welche Therapieoption die

besten Ergebnisse erbringt. Aus diesem Grund ist es notwendig, existierende Daten zu diesem komplexen Thema zusammenzufassen und systematisch auszuwerten.

1.8 Fragestellung

Die Erkennung einer Anastomoseninsuffizienz und das therapeutische Vorgehen bei Vorliegen einer AI im distalen Kolon und Rektum sind zentrumsspezifisch und damit sehr heterogen. Ziel der hier vorgelegten Promotionsarbeit ist die retrospektive unizentrische Analyse von Patienten mit einer distalen Kolon- und/oder Rektumresektion zur genauen Untersuchung der Prävalenz, Diagnostik und Therapie von AI. Ziel sollte sein, anhand dieser Daten ein bestimmtes zu favorisierendes Vorgehen zur Behandlung einer Anastomoseninsuffizienz herauszuarbeiten.

Folgende Fragen und Aspekte sollten hierbei deskriptiv anhand des Patientenkollektivs erarbeitet werden:

- 1) Die deskriptive Darstellung des Gesamtkollektivs
- 2) Risikofaktoren für die Entwicklung einer AI
- 3) Möglichkeiten und Grenzen der diagnostischen Mittel
- 4) Optionen zur Therapie einer AI
- 5) Erfolge und Komplikationen der einzelnen Therapieoptionen

2 Material und Methoden

2.1 Ethikvotum

Es handelt bei dieser Arbeit um eine retrospektive Erhebung. Diese benötigt keine gesonderte Genehmigung durch die Ethikkommission.

2.2 Datenextraktion aus dem SAP-System

Im Rahmen dieser retrospektiven Studie wurden über das klinikinterne SAP-gestützte Softwareprogramm 1588 Patienten ermittelt, die vom 01.01.2009 bis zum 31.12.2013 in der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Transplantations-, Gefäß- und Kinderchirurgie des UKW eine Rektumresektion oder eine Resektion im Bereich des linken Hemikolons erhalten hatten. Als Suchparameter wurden die Codes der Operations- und Prozedurenschlüssel (OPS) für kolorektale Resektionen verwendet. Zum sicheren Erfassen möglichst vieler Patienten, welche unter die Einschlusskriterien fallen, wurde die Auswahl der verwendeten OPS-Codes weit gefasst.

Folgende OPS-Codes wurden in die Suche eingeschlossen:

- 5-455.5 Resektion Kolon Transversum mit allen Untergruppen
- 5-455.6 Resektion Kolon Deszendens mit allen Untergruppen
- 5-455.7 Resektion Kolon Sigmoidum mit allen Untergruppen
- 5-455.A Hemikolektomie links mit Transversumresektion
- 5-455.B Resektion Kolon Deszendens mit Kolon Sigmoidum
- 5-455.C Resektion Zökum, Kolon Aszendens, Transversum, Deszendens
- 5-455.D Resektion Kolon Transversum, Deszendens und Sigmoidum
- 5-456 Kolektomie und Proktokolektomie
- 5-48 Operationen am Rektum

2.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Nach der ersten Datenerhebung erfolgte die Anwendung der folgenden Ein- und Ausschlusskriterien für die retrospektive Analyse:

Einschlusskriterien:

- Resektion des linken Kolons oder Rektums im Erfassungszeitraum
- Stationäre Behandlung im UKW im oben genannten Zeitraum
- Elektive und notfallmäßige transmurale Resektion von linksseitigem Kolon und/oder Rektum mit primärer Wiederherstellung der Passagekontinuität
- Mindestalter bei Operation 18 Jahre

Ausschlusskriterien:

- Resektionen ohne Wiederherstellung der Kontinuität (Hartmann-Situation)
- Kolorektale Operation ohne vollständige transmurale Resektion:
 - Bougierung
 - Hämorrhoidale Resektionen
 - Manschettenresektionen
 - perianale Operationen
 - Rektopexien
 - Extraanale Mukosaresektionen
 - plastische Rekonstruktionen des Rektums
 - Anlage von Rektum-Haut-Fisteln
 - Staplerunterstützte Transanale Rektumresektion
- Resektionen ohne Bezug zum linksseitigen Kolon oder Rektum
- Duplikate bei Mehrfachcodierung
- metachrone kolorektale Resektionen im o.g. Zeitraum beim selben Patienten

Selektion des Patientenkollektivs anhand der Ein- und Ausschlusskriterien:

Anhand der genannten Ein- und Ausschlusskriterien wurde das Patientenkollektiv für die vorliegende Arbeit nach Erfassung der primären Daten definiert (Abb. 1). Von initial 1588 durch OPS-Codes erfassten Patienten wurden zunächst 19 Patienten ausgeschlossen, welche zum Operationszeitpunkt das 18. Lebensjahr noch nicht vollendet hatten. Anschließend wurden 744 Patienten ausgeschlossen, welche mindestens eines der folgenden Kriterien nicht erfüllten:

- keine Kontinuitätswiederherstellung (Anlage von Hartmann-Situationen)
- keine transmurale Resektion (Rektopexie, Bougierung, Manschettenresektion, extraanale Mukosaresektion, Staplerunterstützte transanale Rektumresektion, plastische Rektumrekonstruktion, Operation an Rektum-Haut-Fistel, perianale Operation)
- eine Darmresektion, welche nicht das linksseitige Kolon oder das Rektum einschloss (rechtsseitige Kolonresektionen, Transversumresektion)

48 Patienten waren wegen wiederholter Eingriffe nach primärer Resektion des Rektums oder linksseitigen Kolons mehrfach in der erstellten Tabelle gelistet (8 Patienten dreimal, 43 Patienten zweimal). Hierunter fallen alle Re-Operation nach AI oder Stenose, sowie persistierende Beschwerden im Sinne eines obstruktiven Defäkationssyndroms.

Somit wurden wegen wiederholter Eingriffe insgesamt 56 Patientenfälle ausgeschlossen. Es wurden jeweils die Parameter des initialen Eingriffs erhoben.

Drei Patienten erhielten im eingeschlossenen Zeitraum jeweils zwei Operationen mit Resektionen im Bereich des linken Hemikolons bzw. Rektums mit Kontinuitätswiederherstellung ohne kausalen Zusammenhang der Eingriffe. Bei diesen Patienten wurde jeweils der erste Eingriff in die Statistik aufgenommen. Die Gründe für die weiteren Eingriffe waren ein metachron auftretendes Zweitkarzinom, Perforation bei Koloskopie vor Rückverlagerung des protektiven Ileostomas und multifokaler Befall des Kolons bei MC.

22 Patienten waren in dem ermittelten Datensatz aufgrund mehrfacher Codierungen in Bezug auf nur eine stattgefunden Operation doppelt aufgeführt. Sie wurden jeweils nur einmal eingeschlossen. Insgesamt konnten somit 744 Patienten in die weiteren Analysen eingeschlossen werden.

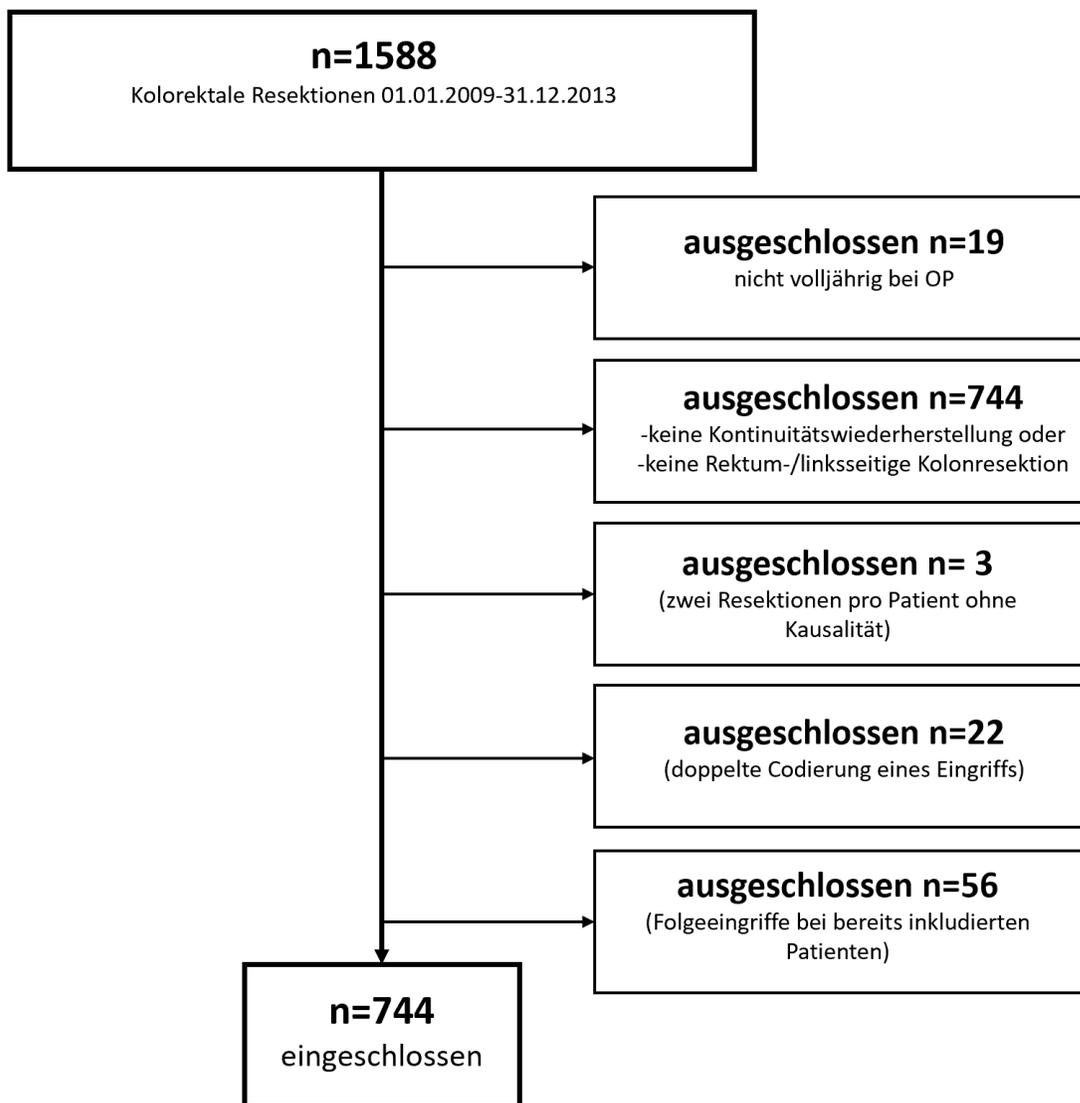


Abb. 1: Übersicht über das Patientenkollektiv

Von initial n=1588 ermittelten Patienten wurden n=744 in die Studie eingeschlossen.

2.4 Erhobene Patientencharakteristika

Alle klinischen Parameter, die für die Studie relevant waren, wurden aus dem klinikinternen Datensystem SAP, sowie eingesehenen Papierakten extrahiert und unter Verwendung des Computerprogramms Microsoft Excel 2010© in eine dafür angelegte Datenbank übertragen. Hierfür wurden die Patienten pseudonymisiert.

Folgende Parameter wurden für jeden eingeschlossenen Patienten erhoben und in die Datenbank eingepflegt:

Patientenbezogene Informationen wie Alter, Geschlecht, BMI, OP-Dauer, ASA-Score (American Society of Anesthesiologists), Vorerkrankungen (Malignome, urogenitale Erkrankungen, gynäkologische, neurologische, endokrinologische, psychiatrische, autoimmunologische, kardiale, pulmonale Vorerkrankungen, Diabetes mellitus, Nikotinabusus, Alkoholabusus, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, abdominelle Voroperationen) und erfolgte neoadjuvante Therapie wurden erfasst.

Operationsbezogene Daten wie stationäre Verweildauer, weitere Darmresektion in der selben Operation, OP-Verfahren (Laparoskopie vs. Laparotomie vs. Konversion), Dinglichkeit (elektiv vs. Notfallindikation), Menge des Blutverlusts, Transfusionsnotwendigkeit und -menge von Erythrozytenkonzentraten (EK), Thrombozytenkonzentraten (TK) und gefrorenem Frischplasma (Fresh frozen plasma – FFP), Operationsindikation (CA mit Tumorstadien, Divertikulitis mit Stadium, CED, Sonstige) und die Anlage eines protektive Enterostomas wurden erhoben.

In Bezug auf die Anastomosen wurden OP-Technik (Handnaht vs. Stapler), Anastomosenhöhe (<5cm vs. >5cm), Anastomosenart (terminoterminal, terminolateral, lateroterminal, laterolateral), Anastomosenlokalisation (z.B. Deszendo-Rektostomie, Transverso-Rektostomie) und eine mögliche Pouchanlage betrachtet.

2.5 Nachbeobachtungsphase

Die Nachbeobachtungsphase begann für die einzelnen Patienten jeweils am OP-Tag und endete für alle Patienten am 31.10.2016. Es wurde für alle Patienten erhoben, ob Komplikationen (AI oder Stenose) im Bereich der Anastomose auftraten. Hierfür wurden die Dokumentationen des stationären Aufenthalts, von ambulanten Kontrolluntersuchungen, notfallmäßigen Vorstellungen am UKW sowie alle CT-Untersuchungen und Operationsberichte, welche nach der initialen Operation erstellt wurden, auf Hinweise für eine AI überprüft. Weiterhin wurde für alle Patienten erfasst, ob sie während des Nachbeobachtungszeitraums im klinikinternen Computersystem als verstorben markiert waren. In diesem Fall wurde festgehalten, ob die Todesursache eine direkte Folge der

Operation, ein Versterben an der Primärerkrankung, einer unabhängigen Erkrankung oder eines Unfalls war.

Anschließend erfolgte erneut unter Verwendung des Computerprogramms Microsoft Excel 2010© das Anlegen einer zweiten Datenbank mit klinischen Daten zu allen Patienten, bei welchen eine AI festgestellt werden konnte. In die erstellte zweite Datenbank mit den Insuffizienzpatienten wurden folgende Parameter eingepflegt:

Mit Fokus auf die Symptome einer Insuffizienz wurde protokolliert, welche Arten an Symptomen auftraten (Laborparameter, Schmerzen, Peritonitis, Fieber, Erbrechen, Ileus, Verschlechterung des Allgemeinzustandes, Sepsis, auffälliges Drainagesekret, transvaginaler/transurethraler Stuhlabgang, Sekretion/Luft über Wunde, perianale Schleimabgänge). Außerdem wurde dokumentiert welches Symptom als erstes auffiel und an welchem postoperativen Tag das erste Symptom festgestellt wurde. Hierzu wurden die ärztliche und pflegerische Dokumentation sowie Laborwerte und CT-Befunde geprüft.

In Bezug auf die Therapie wurde für jeden Insuffizienzpatienten erhoben, welche Einzelmaßnahme oder Kombination an Maßnahmen erfolgte (antibiotische Therapie, Spülkatheter, Übernähung, Anlage Hartmannsituation, Anastomosenneuanlage, Anlage eines protektiven Stomas).

Der Erfolg der Insuffizienztherapie wurden evaluiert, indem die Dokumentationen von Folge-OPs, klinischen Kontrolluntersuchungen und Koloskopien ausgewertet wurden. In die Tabelle eingepflegt wurden die Notwendigkeit von weiteren Folge-OPs nach Ersttherapie der Insuffizienz, Stenosebildung, Wundheilungsstörungen und Tod im Rahmen der Insuffizienztherapie.

2.6 Diagnostische Methoden

2.6.1 Laborparameter

Im Rahmen dieser Studie wurde eine Erhöhung der Entzündungsparameter CRP und Leukozyten untersucht. Die Proben wurden im Zentrallabor des UKW anhand von validierten Proben ausgewertet. Bei Übersteigerung der Referenzwerte eines oder beider

Parameter wurde für den entsprechenden Patienten eine Erhöhung der Entzündungswerte vermerkt.

Die folgende Tabelle (Tab. 1) stellt die untersuchten Laborparameter und ihre Referenzbereiche dar.

Tab. 1: Laborparameter mit Referenzbereichen

Parameter	Referenzbereich
C-Reaktives Protein	< 0,5 Milligramm/Deziliter
Leukozyten	4,37-9,68 n*1000 /Mikroliter

2.6.2 Computertomografie

Als bildgebende Diagnostik bei Verdacht auf AI erfolgte bei vielen Patienten die Durchführung einer CT im Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Universitätsklinik Würzburg. Die Auswertung erfolgte anhand des schriftlichen Befundes durch einen Facharzt für Radiologie aus selbiger Fachabteilung.

2.7 Statistische Methoden

Die statistischen Berechnungen wurden gemeinsam durchgeführt mit Fr. Dr. rer. nat. Imme Haubitz, welche der Chirurgie I des UKW bei statistischen Fragen beratend zur Seite steht. Diese war bei der statischen Auswertung und Beratung behilflich. Verwendet wurde das Programm Medas (von C. Grund, Margetshöchheim), Version 12/2022. Bei den Berechnungen des deskriptiven Teils erfolgte die Prüfung der kontinuierlichen Variablen auf Normalverteilung. Nominale Daten (z.B. Geschlecht, OP-Indikation, Anzahl an Vorerkrankungen) wurden absolut und relativ beschrieben. Kontinuierliche Variablen wurden als Mittelwerte mit Standardabweichung (SD) (z.B. Klinikaufenthalt, OP-Dauer, Blutverlust) oder Mediane mit Konfidenzintervall (KI-68%) und/oder Range (z.B. Patientenalter, Dauer bis Symptombeginn) dargestellt.

Zum Vergleich von verschiedenen Gruppen wurden der Chi-Quadrat-Test (p_c), die Rangvarianzanalyse nach Kruskal und Wallis (p_{kw}) und der U-Test nach Mann und Whitney

(p_u) verwendet. Bei einer geringen Anzahl erwarteter Beobachtungen wurde der exakte Test nach Fisher und Yates angewendet (p_{fy}).

Für die Analyse zur Korrelation von Risikofaktoren einer AI erfolgte eine multivariate Analyse mit einem logistischen Regressionsmodell mit multipler linearer Regression (Gesamtkollektiv AI: 16 Prädiktoren, Indikation Divertikulitis: 9 Prädiktoren, Indikation Karzinom: 12 Prädiktoren). Die Effektstärke wurde mittels Odds Ratio (OR) beschrieben und ein KI-95% angegeben.

Die Mortalitätsraten wurden mit dem Log Rank Test verglichen und entsprechende Kaplan-Meier-Kurven erstellt. Bei Vergleichen der Mortalität des Gesamtkollektivs wurde der Zeitpunkt der Operation als Startpunkt gewählt, bei Vergleichen der Mortalität von AI-Patienten wurde als Startpunkt die Diagnosestellung der AI gewählt (Kapitel 3.1.4.5). Für die Berechnung der Mortalitätsraten im Vergleich der einzelnen Therapieoptionen nach AI wurde der Test auf Trend nach Tarone genutzt.

Als Signifikanzniveau wurde $p < 0,05$ festgelegt.

3 Ergebnisse

3.1 Beschreibung des Patientenkollektivs

3.1.1 Demografische Daten

In diese Arbeit wurden insgesamt 744 Patienten eingeschlossen, von welchen 423 (57%) männlich und 321 (43%) weiblich waren. Die eingeschlossenen Patienten befanden sich im Alter von 18 bis 89 Jahren (vollendete Lebensjahre). Das mittlere Alter betrug 61.1 ± 13.6 Jahre, der Altersmedian war 61.8 Jahre mit einem 68%-CI von 46.7 bis 75.3 Jahren.

Das Patientenkollektiv wurde auf das Bestehen und die Häufigkeit von Vorerkrankungen untersucht. Bei 30% der Patienten ließen sich mindestens 2 oder mehr Erkrankungen nachweisen. Insgesamt konnten 16 verschiedene Gruppen an Nebenerkrankungen erhoben werden. Abb. 2 gibt eine Übersicht über die Häufigkeit der einzelnen Vorerkrankungen. Mit Abstand am häufigsten bestanden kardiologische Vorerkrankungen ($n=412$), gefolgt von Suchterkrankungen. Suchterkrankungen inkludierten sowohl Alkoholkonsum als auch die Substitution anderer Substanzen. Alleiniger Alkoholkonsum wurde mit $n=40$ benannt. Als auffälliger Alkoholkonsum wurde eine Menge von mindestens 2 Bier/Tag oder 2 Gläsern Wein/Tag definiert. Nikotinkonsum wurde getrennt hiervon erhoben. 83 der 423 männlichen Patienten (19.6%) aber nur 39 der 321 Patientinnen (12.1%) gaben an, zu rauchen oder Alkohol zu trinken („Sucht“) ($p_c= 0.0058$). Gynäkologische Erkrankungen traten logischerweise nur bei Frauen auf. Weitere Unterschiede in Bezug auf Vorerkrankungen traten zwischen den Geschlechtern nicht auf. Von den 109 endokrinologischen Erkrankungen entfielen 99 auf Diabetes mellitus. Bei den 20 als Nebenerkrankung erfassten Karzinomen handelte es sich um zusätzlich aufgetretene Malignome, die anderweitig behandelt wurden.

Pulmonale Vorerkrankungen wiesen 102 Patienten auf. Insgesamt 17,07% der Divertikulitispatienten hatten eine pulmonale Vorerkrankung, jedoch nur 11,54% der CA-Patienten ($p_c=0,034$). Das Vorerkrankungsprofil des Patientenkollektivs spiegelte sich auch bei Betrachtung des ASA-Scores wider. Weniger als 5% der Patienten hatten einen ASA-Score von 1, während alle anderen darüber lagen.

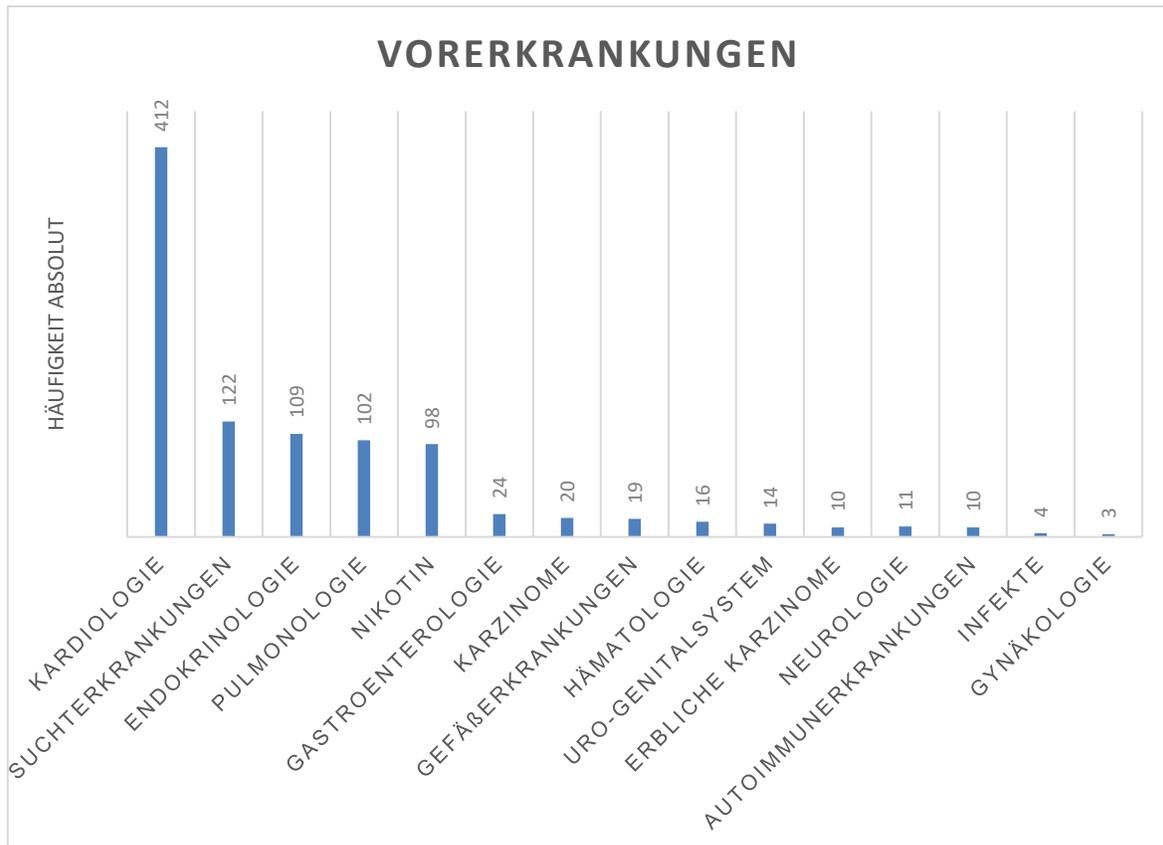


Abb. 2: Vorerkrankungen im Gesamtkollektiv

Dargestellt sind auf der X-Achse die einzelnen Vorerkrankungen und gegen die Häufigkeit ihres Auftretens auf der y-Achse aufgetragen.

Entsprechend der ausgeprägten Komorbidität der in dieser Arbeit untersuchten Patienten ist die Einnahme verschiedenster Medikamente im untersuchten Kollektiv zu beobachten. Aufgrund der fehlenden Relevanz für die hier dargestellten Betrachtungen erfolgte im Rahmen dieser Studie die Fokussierung auf die Betrachtung der Einnahme von Gerinnungshemmern, Metformin, Insulin, Glukokortikoiden (nur systemische Einnahme, lokale und inhalative Anwendung ausgeschlossen) sowie von Immunmodulatoren (Tacrolimus, Cellcept, Methotrexat, Mercaptopurin, Ciclosporin, Azathioprin, Infliximab, Bevacizumab, Adalimumab). Eingeschlossene orale Glukokortikoide waren Prednisolon, Methylprednisolon und Hydrocortison.

Von den 46 Patienten, welche Glukokortikoide einnahmen, entfiel der größte Anteil auf Patienten mit Divertikulitis (n=18), gefolgt von Patienten mit CED (n=16). Betrachtet man die

einzelnen Indikationsgruppen gesondert, so war die Einnahme von Cortison prozentual am häufigsten bei CU-Patienten zu beobachten. 72,73% aller CU-Patienten standen zum OP-Zeitpunkt unter Cortison-Therapie ($p < 0.001$).

Die folgende Tabelle (Tab. 2) gibt eine zusammenfassende Übersicht über die demografischen Daten.

Tab. 2: Demografische Daten des untersuchten Gesamtkollektivs

Faktor	n= 744	
	Anzahl	%
Geschlecht		
männlich	423	57
weiblich	321	43
Alter		
Mittelwert (\pm SD)	61,1 (\pm 13.6)	
Median (Range)	61,8 (18 – 89)	
BMI (kg/m²)		
<18.5	10	1,34
18.5-25	281	37,77
>25	453	60,89
Mittelwert (\pm SD)	26,6 \pm 4,8	
Median (Range)	26,0 (16,0 – 49,5)	
Vorerkrankungen		
0	201	27,02
1	321	43,15
2	149	20,03
\geq 2	73	9,81
kardial	412	55,38
pulmonal	102	13,71
Diabetes	99	13,31
ASA-Score		
1	33	4,47
2	447	60,57
3	236	31,98
4	22	2,98
Keine Angaben	6	-
Medikation		
Gerinnungshemmer	50	6,72
Cortison	46	6,18
Immunmodulatoren	28	3,76
Metformin	36	4,84
Insulin	20	2,69

3.1.2 Deskriptive Beschreibung der OP-abhängigen Daten

3.1.2.1 OP-Indikation

Da das Risiko für die Ausbildung einer Anastomoseninsuffizienz auch von der Grunderkrankung abhängen kann, werden im Folgenden die verschiedenen Grunderkrankungen mit jeweiligen Operationsindikationen dargestellt. Es ließen sich 3 große Gruppen sowie 2 kleine Gruppen bei Betrachtung der Indikation zur Operation zusammenfassen.

Die 3 großen Gruppen bestanden aus:

- Patienten mit maligner Grunderkrankung (n=332):
Hierunter fanden sich 311 Patienten mit kolorektaler Lokalisation des Primarius. Nach neoadjuvanter Therapie war bei 5 der Patienten kein Tumor mehr nachweisbar. Eine Übersicht über die Tumorstadien der verbliebenen 306 Patienten ist in Tab. 3 dargestellt. Weitere 19 Patienten wurden bei von Nachbarorganen ausgehenden infiltrativ wachsenden Tumoren kolorektal reseziert. Bei 2 Patienten erfolgte die Darmresektion aufgrund von kolorektalen Metastasen.

Tumorstadien werden international nach der Klassifikation der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) eingeteilt. Die größte Untergruppe der Patienten bestand zum Zeitpunkt der Operation aus Patienten mit kolorektalen Karzinomen im UICC-Stadium III (n=108), gefolgt von UICC-Stadium I (n=75) und UICC-Stadium II (n=71). Etwas weniger Patienten im UICC-Stadium IV (n=51) wurden operiert. Die deutliche Mehrheit (56,54%) der Patienten befand sich im Stadium T3 und somit in einem Stadium der Infiltration des Tumors durch die Subserosa, in das perikolische und perirektale Fettgewebe. Knapp die Hälfte der Patienten mit Rektumkarzinom wurde neoadjuvant vorththerapiert.

Tab. 3: Tumorstadien bei kolorektalem Karzinom

Übersicht über Tumorstadium und neoadjuvante Therapie zum Zeitpunkt der Operation (n = 306).

Die T-Kategorie gibt die Ausdehnung und das Verhalten des Primärtumors an, die N-Kategorie das Vorhandensein von regionären Lymphknotenmetastasen.

		n	%
UICC-Stadium	I	75	24.51
	II	71	23.20
	III	108	35.29
	IV	52	16.99
T-Kategorie	T1	30	9.80
	T2	73	23.86
	T3	173	56.54
	T4	30	9.80
N-Kategorie	N0	174	58.00
	N1	125	41.67
	N2	1	0.33
	keine Angabe	6	–
neoadjuvante Therapie	nein	173	57.48
	ja	128	42.52
	keine Angabe	5	–

- Patienten mit CED (n=37):
Diese Gruppe setzt sich zusammen aus 26 Patienten mit MC und 11 Patienten mit CU.
- Patienten mit Divertikulitis (n=287):
Reseziert wurden nur Patienten der Hansen & Stock-Stadien II und III (das entspricht den Typen 1b, 2 und 3 der neuen Classification of Diverticular Disease). Am häufigsten erfolgte eine Resektion im Stadium IIB (n=159), gefolgt von Stadium III (n=90) nach Hansen & Stock. Seltener vertreten waren Stadium IIA (n=19) sowie Stadium IIC (n=11) nach Hansen & Stock. Zu 8 Patienten konnten keine genaueren Angaben erhoben werden.

Die 2 kleinen Gruppen bestanden aus:

- Patienten mit Hartmann-Wiederanschluss (n=9)
- Sonstigen Indikationen (n=79):

Diese Gruppe wurde gebildet aus Patienten mit Adenomen, Anastomosenstenosen, Abszessen, kolorektalen Stenosen, Fisteln, obstruktivem Defäkationssyndrom, raumfordernden Prozessen, Perforationen und Blutungen unterschiedlicher Genese.

Abb. 3 verdeutlicht die Verteilung der einzelnen Indikationsgruppen nochmals schematisch.

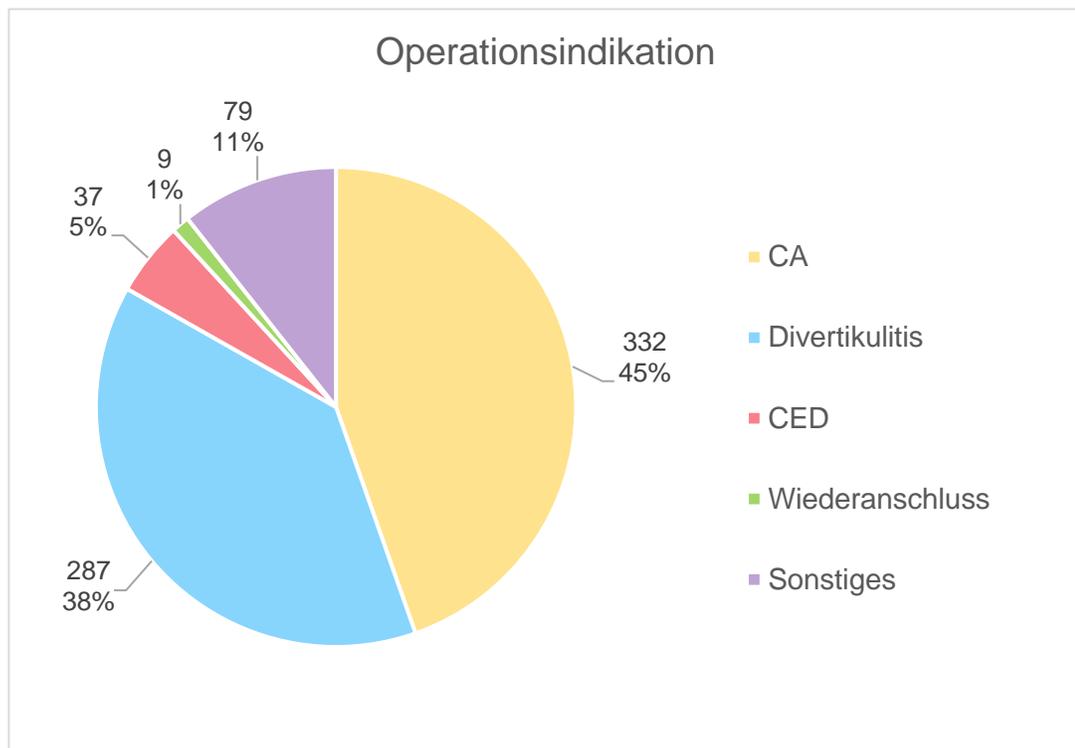


Abb. 3: Hauptindikation zur Operation

Darstellung der Verteilung der Operationsindikation prozentual und in absoluten Zahlen, n= 744.

Betrachtete man die Indikation zur Operation getrennt nach Geschlechtern, fiel auf, dass bei Männern in etwas mehr als der Hälfte der Fälle ein Malignom zur Operation führte

(235/423; 55,5%), während bei den Frauen in knapp der Hälfte der Fälle die Divertikulitis die Operationsindikation stellte (152/321; 47,4%).

Im Folgenden wurden die weiteren Daten sowohl in Bezug auf das Gesamtkollektiv als auch auf die drei Hauptindikationen zur Operation betrachtet.

3.1.2.2 OP-Dringlichkeit

Die durchgeführten Operationen erfolgten entweder als elektiver Eingriff oder im Rahmen einer Notfall-Operation. Der Großteil der Operationen (n=688) erfolgte in einem elektiven Setting. Die Notfall-Operationen (n=56) unterteilten sich in Perforationen (n=40), Obstruktion (n=11) und Blutungen (n=5). Tab. 4 stellt die Dringlichkeit der Operation in Hinblick auf die OP-Indikation dar.

Tab. 4: OP-Dringlichkeit nach Hauptindikation

		Hauptindikation							
		CA		Divertikulitis		MC		CU	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Dringlichkeit	elektiv	321	96.69	253	88.15	26	100.00	11	100.00
	Notfall	11	3.31	34	11.85	0	0.00	0	0.00
Notfallart	Blutung	1	9.09	1	2.94				
	Obstruktion	8	72.73	1	2.94				
	Perforation	2	18.18	32	94.12				

In Bezug auf die drei Hauptindikationen zeigte sich, dass bei CED keine Notfall-Versorgung erfolgte. Am häufigsten bestand die Indikation zur notfallmäßigen Operation bei Patienten mit Sigmadivertikulitis. Ursächlich war hierbei jeweils eine Perforation (32 von insgesamt 56 Notfall-Operationen). In der Gruppe der Malignome führten vor allem Obstruktionen zur Indikation der notfallmäßigen Versorgung.

3.1.2.3 OP-Methode

Die Operationen erfolgten im Gesamtkollektiv entweder mittels offenem (n=421) oder laparoskopischem (n=286) Zugangsweg. Bei n=37 Patienten erfolgte eine Konversion bei initial laparoskopischem Zugang. Die Verteilung der OP-Methode für die einzelnen OP-Indikationen ist in Tab. 5 dargestellt.

Bei onkologischer Resektion sowie bei CED wurde das offene Verfahren häufiger durchgeführt, bei Resektion einer Divertikulitis das laparoskopische Vorgehen. Mit etwa 8% waren die meisten Konversionen bei CED erkrankten Patienten notwendig. Basierend auf der Dokumentation der Operateure kann dies begründet werden durch einen schwierigen OP-Situs bei chronisch-entzündlichem Prozess.

Tab. 5: OP-Methode nach OP-Indikation

Zugang	CA		Divertikulitis		CED	
	n	%	n	%	n	%
offen	292	87,95	45	15,68	23	62,16
Konversion	7	2,11	22	7,67	3	8,11
laparoskopisch	33	9,94	220	76,66	11	29,73

3.1.2.4 OP-Dauer

Die mittlere Operationsdauer über alle betrachteten Operationen betrug 3,353 h (201,2 Min.) \pm 1,421 h (85,26 Min.).

Die Operationen von CED-Patienten dauerten signifikant länger als die von Karzinom- und Divertikulitis-Patienten ($p < 0,0001$). Keine Operation eines CED-Patienten dauerte kürzer als 2 h. 40,54% dauerten länger als 5 h.

Kürzer als 2 h dauerten 9,37% der CA-Operationen und 20,21% der Divertikulitis-Operationen. Hingegen dauerte bei 14,50% der CA-Patienten und 1,05% der Divertikulitis-Patienten die Operation länger als 5 h.

3.1.2.5 Dauer des stationären Aufenthalts

Die mittlere Dauer der stationären Behandlung aller Patienten betrug 17 d \pm 12 d. Die kürzeste Aufenthaltsdauer waren 2 Tage. Die drei längsten Aufenthalte waren 135, 101 und 89 Tage. Trotz langen stationären Aufenthalts auch bei komplikativen Verläufen verstarb keiner dieser Patienten während des stationären Aufenthalts.

Die längste Verweildauer war bei Patienten mit CED zu beobachten, es blieben mehr als 29,73% der CED-Patienten länger als 21 Tage ($p < 0,0001$) im Krankenhaus. Im Vergleich

hierzu war die Dauer des stationären Aufenthalts nur bei 23,19% der CA-Patienten und 12,20% der Divertikulitis Patienten länger als 21 Tage.

3.1.2.6 Blutverlust und Blutprodukte

Zu 676 der 744 Patienten konnten Daten über den intraoperativen Blutverlust erhoben werden. Dieser wurde im Narkoseprotokoll dokumentiert. Für den Vergleich der Notwendigkeit der Transfusion von Blutkonzentraten bei den einzelnen OP-Indikationen erfolgte keine Differenzierung zwischen EKs, TKs und FFPs. Der Blutverlust war bei 76,04% der Patienten als <500 ml angegeben, während bei 17,16% ein Blutverlust zwischen 500-1000 ml, bei 5,92% zwischen 1001-2000 ml und bei 0,98% mehr als 2000 ml dokumentiert war.

In Bezug auf das gesamte Kollektiv erfolgte die Transfusion von EKs, TKs und FFPs folgendermaßen: zwei Patienten erhielten TKs zwischen 250 und 500 ml. 42 Patienten benötigten EK-Transfusionen zwischen 300 ml und 3000 ml, 18 Patienten benötigten FFPs zwischen 300 ml-10.000 ml.

Bei Operationen aufgrund von CED kam es zu signifikant ($p < 0,0001$) höheren Blutverlusten als bei Operationen wegen Karzinomen oder Divertikulitis. Ebenso wie der Blutverlust bei CED-Patienten höher war, war auch der Bedarf an Erythrozytenkonzentraten im Verhältnis höher. 14,29% der CED-Patienten benötigten Transfusionen, jedoch nur 7,31% der Karzinompatienten und 2,28% der Divertikulitispatienten ($p = 0,0022$).

3.1.3 Deskriptive Beschreibung der Anastomosen im untersuchten Kollektiv

Im Folgenden wird genauer auf die Anastomosen eingegangen. Dargestellt wird das Gesamtkollektiv in Bezug auf die Anastomosenlokalisierung, -art, -höhe sowie die Rekonstruktion über eine Pouchbildung. Weiterhin wird auf Besonderheiten im Vergleich zwischen den OP-Indikationen im Zusammenhang mit der Anastomosenbildung eingegangen.

Abhängig vom Resektionsausmaß entstanden Anastomosen aus unterschiedlichen Darmanteilen. Unter Einbeziehung eines Pouches als eigene Entität ergaben sich in der vorliegenden Studie 19 mögliche Optionen der Anastomosenbildung.

Die mit Abstand häufigste Anastomose war eine Deszendorektostomie, gefolgt von einem Deszendorektalen Pouch. Zusammengenommen bildeten sie 77,28% aller Anastomosen. Die nächstkleinere Gruppe wurde gebildet durch die Transversorektostomien mit 4,44% und die Deszendorektalen Pouches mit 4,14%. Alle weiteren Kombinationen traten mit weniger als 4% in Erscheinung.

3.1.3.1 Anastomosenart, Anastomosenhöhe, Anschlusstechnik

Die Wiederherstellung der Darmpassage erfolgte in dieser Studie sowohl mittels Stapler als auch durch Handnaht. Deutlich häufiger wurde der Stapler verwendet. Nur etwa jede siebte Anastomose wurde von Hand genäht (636 vs. 108 Patienten). Diese Unterschiede sind durch die Lokalisation der jeweiligen Anastomosen bedingt, da kolorektale Anastomosen in der Regel mit dem Stapler angelegt werden, während diese Entscheidung bei den anderen Anastomosen dem Vorzug des jeweiligen Operateurs überlassen bleibt.

Die Höhe rektaler Anastomosen wurde hier in einem Abstand von mehr und weniger als 5 cm ab der Anokutanlinie betrachtet. Dies wurde vor dem Hintergrund entschieden, dass die tiefen rektalen Anastomosen ein besonders hohes Risiko für eine AI haben. Über 90% des Gesamtkollektivs erhielten eine Anastomose, welche weiter als 5 cm oral von der Anokutanlinie entfernt lag. Knapp die Hälfte aller CED-Patienten erhielten eine weiter von der Anokutanlinie entfernte Anastomose. Speziell die CU-Patienten (90,91%) erhielten bis auf einen Patienten eine Anastomose unter 5 cm ab Anokutanlinie. Begründet liegt das in dem Resektionsausmaß bei der Erkrankung der CU, welches klassischerweise die Resektion des gesamten Kolons sowie des Rektums einschließt und eine ileoanale Anastomose erfordert. Lediglich ein CU-Patient erhielt eine Ileorektostomie. Dagegen wurde bei nur 8,73% der CA-Patienten und keinem der Divertikulitispatienten die Darmkontinuität mittels Anastomose <5cm rekonstruiert.

Folgende Tabelle (Tab. 6) gibt eine deskriptive Übersicht über die beschriebenen anastomosenspezifischen Daten.

Tab. 6: Anastomosenlokalisierung und -art im Gesamtkollektiv

Übersicht über die Variationen, Anschlusshöhen, Anastomosentechniken und Pouchbildung für das Gesamtkollektiv (n=744).

		Anzahl	%
Anastomosenanteil oral	Ileum	43	5.78
	Aszendens	30	4.03
	Transversum	37	4.97
	Deszendens	621	83.47
	Sigmoideum	13	1.75
Anastomosenanteil aboral	Deszendens	6	0.81
	Sigmoideum	6	0.81
	Rektum	551	74.06
	Anus	14	1.88
	Rektaler Pouch	109	14.65
	Analer Pouch	58	7.80
Pouch	nein	577	77.55
	ja	167	22.45
Anastomosenhöhe	> 5cm	681	91.53
	< 5 cm	63	8.47
Anastomosenart	terminoterminal	465	62.50
	lateroterminal	276	37.10
	laterolateral	1	0.13
	terminolateral	2	0.27
Anschlussart	Stapler	636	85.48
	Handnaht	108	14.52

3.1.3.2 Pouchbildung

Eine ähnliche Tendenz wie bei der Anastomosenhöhe zeigte sich ebenfalls bei der Pouchbildung. Die Mehrheit des Gesamtkollektivs (77,55%) erhielt keinen Pouch. Von den CA-Patienten wurden 40,36% mittels Pouch versorgt, von den Divertikulitispatienten keiner, was durch das Ausmaß der Resektion bedingt war. Bei Betrachtung der CED-Patienten wurden zwar nur 29,73% mit Pouch rekonstruiert, allerdings zeigten sich bei Differenzierung in MC (3,85% mit Pouch) und CU (90,91% mit Pouch) deutliche Unterschiede. Diese Diskrepanz erklärt sich in der möglichst sparsamen Resektion kleiner Darmabschnitte bei MC und der eben beschriebenen vollständigen kolorektalen Resektion bei CU.

3.1.3.3 Anastomose und protektives Enterostoma

Die Anlage eines protektiven Enterostomas erfolgte bei 58,47% der Patienten. Betrachtet man, wie häufig es bei den einzelnen Operationsindikationen zur Anlage eines solchen Stomas kam (Abb. 4), stellt man fest, dass dies bei über 60% der Malignompatienten und CED-Patienten erfolgte. Nur 10 % der Divertikulitis-Patienten erhielten ein protektives Enterostoma. In Bezug auf die CED-Patienten erhielten alle Patienten mit einer CU eine protektive Enterostomie, wohingegen nur bei 53,85% der Patienten mit MC die Anlage eines Stomas indiziert wurde.

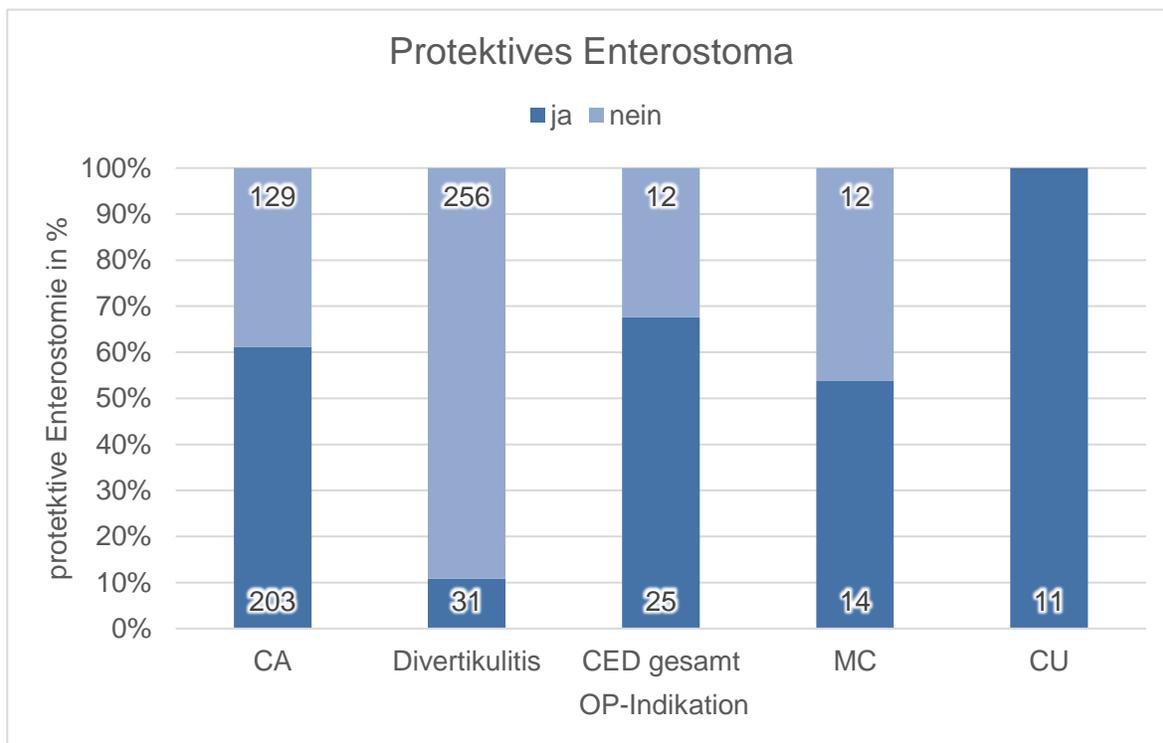


Abb. 4: Protektives Enterostoma in Abhängigkeit der OP-Indikation

Dargestellt sind auf der x-Achse die OP-Indikationen, bei CED zusätzlich mit Unterteilung in MC und CU. Auf der y-Achse ist der prozentuale Anteil aufgetragen, in den Balken jeweils zusätzlich die absoluten Werte.

Alle Patienten, welche eine Anastomose <5 cm erhielten, sowie 99,40% der Patienten mit Pouch, wurden mit einer protektiven Enterostomie versorgt.

Aus der Gruppe der mittels Stapler rekonstruierten Patienten erhielten 217 (34,12%) ein protektives Stoma. Bei den mittels Handnaht versorgten Patienten war der Prozentsatz signifikant höher (92 Patienten, 85,19% mit $p < 0,0001$).

3.1.4 Komplikationen

Im Folgenden wird auf die postoperativ aufgetretenen chirurgischen Komplikationen nach Anastomosenanlage eingegangen. Verschlechterung vorbestehender internistischer Krankheitsbilder z.B. Herzinsuffizienz oder akute kardiopulmonale Ereignisse wie Myokardinfarkte und Lungenarterienembolien waren nicht Gegenstand der Studie und werden deshalb hier nicht dargestellt.

Die Nachbeobachtungszeit betrug im Mittel $2,479 \pm 2,206$ Jahre und erstreckte sich von 1 Tag bis 7,732 Jahre. Beendet wurde die Nachbeobachtungsphase am 31.10.2016. Die Aufenthaltsdauer der Patienten mit AI war mit $32,1 \pm 17,9$ d doppelt so lange wie bei Patienten mit anderen oder ohne Komplikationen. Deren Aufenthaltsdauer betrug im Mittel $15,0 \pm 10,0$ d ($p_u < 0,0001$).

An Komplikationen (Abb. 5) wurde unterschieden in AI, Anastomosenstenose und weitere Komplikationen, welche unter 3.1.4.3 genauer definiert werden. Insgesamt traten bei 129 Patienten 130 Komplikationen auf. Ein Patient erlitt sowohl eine AI als auch eine Stenose.

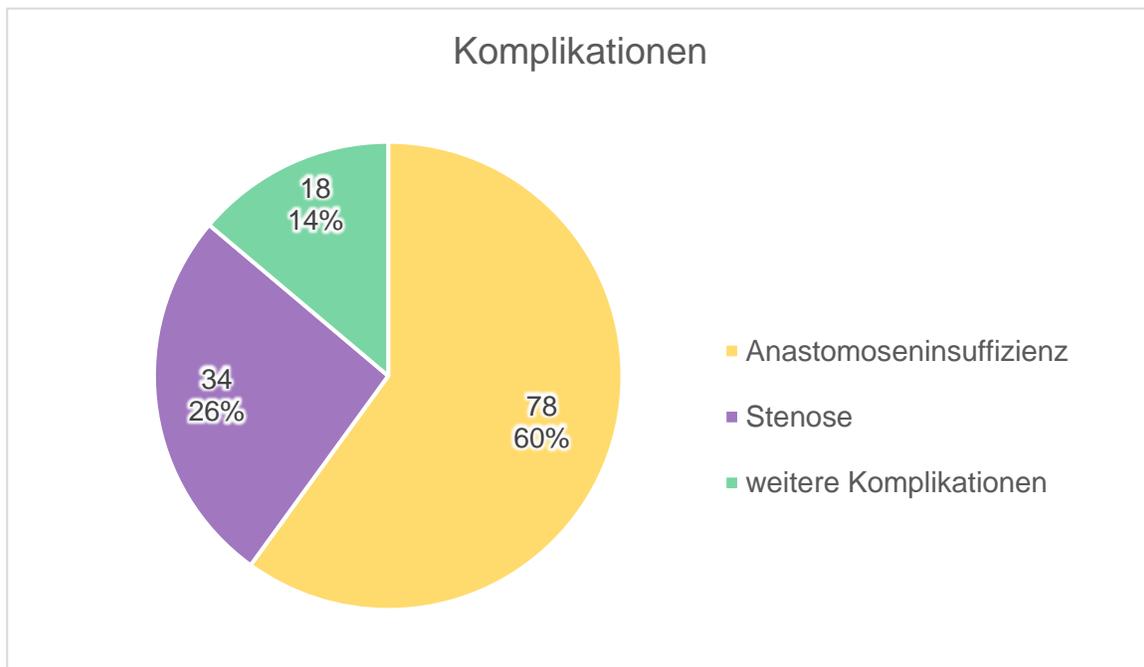


Abb. 5: Chirurgische Komplikationen nach Anastomosenanlage

Dargestellt sind die Häufigkeiten der 130 Komplikationen aufgeteilt auf AI, Stenose und übrige Komplikationen bei 129 Patienten. Ein Patient erlitt sowohl eine Anastomoseninsuffizienz als auch eine Stenose.

3.1.4.1 Insuffizienzen der Anastomose

Im Gesamtkollektiv traten bei 78 Patienten AI auf, was einer Gesamtrate von 10,48% (KI 8,43 bis 12,96%) entspricht. Die Mehrheit von 88,46% der Insuffizienzen wurden noch im selben Krankenhausaufenthalt diagnostiziert, während die übrigen 11,54% erst im Rahmen einer Wiedervorstellung mit weiterem stationären Aufenthalt festgestellt wurden.

3.1.4.2 Stenosen der Anastomose

34 Patienten (4,57%) entwickelten im Verlauf eine Anastomosenstenose, 9 dieser Patienten entwickelten die Stenose nach der durchgeführten Insuffizienztherapie. Therapeutisch erfolgte bei 15 Patienten eine Bougierung, bei 15 weiteren Patienten war eine operative Revision notwendig. Bei 4 Patienten war keine weitere Intervention notwendig.

Auffällig war eine signifikant erhöhte Zahl an Stenosen bei Anastomosen, welche mittels Handnaht erfolgten ($p=0,0016$), einen kleineren Abstand als 5 cm von der Anokutanlinie hatten ($p < 0,0001$), ein vorgeschaltetes protektives Stoma hatten ($p= 0,0017$) oder als analer Pouch angelegt wurden ($p= 0,0014$).

3.1.4.3 Weitere Komplikationen

Zusätzlich zu Insuffizienzen und Stenosen traten 18 weitere Komplikationen auf (2,42%). Eine Übersicht über die Arten der Komplikationen gibt Tab. 7.

Tab. 7: Postoperative Komplikationen

Prozentuale Angabe in Bezug auf das Gesamtkollektiv (n=744).

Art der Komplikation	n	%
Anastomositis	2	0,27
Darmischämie/Perforation/Nekrose	7	0,94
Obstruktion/Obstipation	3	0,40
Inkontinenz	1	0,13
Platzbauch	2	0,27
Pankreatitis/Pankreasfistel	2	0,27
Nekrotisierende Fasziiitis	1	0,13

3.1.4.4 Mortalität

Im Laufe der Nachbeobachtungszeit von im Mittel $2,48 \pm 2,21$ Jahren verstarben insgesamt 57 Patienten was 7,66% des Gesamtkollektivs entspricht.

5 Patienten starben an unmittelbaren Folgen der Insuffizienz. Diese Patienten entwickelten während der Insuffizienz eine Sepsis mit Multiorganversagen oder verstarben bei Reanimationspflichtigkeit während/nach einer Revisionsoperation der insuffizienten Anastomose. Dies entspricht 0,67% des Gesamtkollektivs bzw. 6,41% aller Patienten mit AI.

Weitere 52 Patienten verstarben, ohne im Verlauf eine Insuffizienz zu entwickeln. Diese lassen sich in 3 Gruppen unterteilen.

13 Patienten starben im postoperativen Setting nach der primären Kolonresektion noch während desselben stationären Aufenthalts. Die OP-Indikation zur Anastomosenanlage hatte in 3 Fällen eine notfallmäßige (1x Obstruktion, 2x Kolonperforation) und in 10 Fällen eine elektive Genese. Todesursachen waren kardiale Ereignisse (6x), Lungenarterienembolie, hämorrhagischer Schock bei parastomaler Blutung, Sepsis mit Multiorganversagen (2x) und Kolonischämie (3x).

21 Patienten verstarben während des Beobachtungszeitraums an ihrer malignen Grunderkrankung bei unauffälliger Nachbeobachtungsphase der Anastomose.

Weitere 18 Patienten verstarben sowohl zeitlich als auch kausal völlig unabhängig von der primären kolorektalen Resektion. Ursachen waren kardiale Ereignisse (2x), intrakranielle Blutung, intrakranieller Gefäßverschluss, Morbus Wegener, Dünndarmperforation bei Ileostomarückverlagerung, Aortenklappenendokarditis, Lungenarterienembolie, Multiorganversagen (bei Lungenarterienembolie, Pneumonie, chronischem Leberversagen), Nierenversagen, nekrotisierende Fasziiitis, Mesenterialischämie nach Trikuspidalklappenersatz, Pneumonie, Bronchialkarzinom und myokardiales Pumpversagen bei Stomarückverlagerung.

3.1.4.5 Mortalitätsrate

Betrachtet wurde zunächst der Einfluss verschiedener Faktoren (Auftreten einer Insuffizienz, Patientenalter, Dignität der OP-Indikation, Zugangsweg, Vorhandensein eines

protektiven Stomas) auf die Überlebensrate aller Patienten, welche eine Anastomose erhielten. Im Anschluss wurde die Mortalitätsrate speziell für das Kollektiv der Patienten mit Insuffizienz untersucht. Der Vollständigkeit halber wird in Tab. 8 die Rate der Gesamtmortalität aller im Kollektiv dargestellt. Hier sind keine Besonderheiten zu beschreiben.

Tab. 8: Mortalität des Gesamtkollektivs

Zusätzlich sind Unter- und Obergrenze dieser Prozentsätze aus der Standardabweichung angegeben (n=744).

Zeit [Jahre]	Anzahl in Beobachtung	Überlebensrate [%]	Untergrenze	Obergrenze
0	744	100.0	-	-
30 Tage	609	97.4	96.8	98.0
½	535	96.1	95.3	96.8
1	464	94.1	93.2	95.1
2	388	93.3	92.2	94.3
5	128	89.0	87.5	90.5

Vergleicht man in Tab. 9 die Mortalität der Patienten mit AI (n=78) und die aller Patienten mit problemlos verheilter Anastomose (n=666), hatten Patienten mit einer Insuffizienz bereits innerhalb des ersten postoperativen Monats eine um 4% höhere Mortalität (97,90% vs. 93,59% Überleben). Dieser Trend setzte sich im Langzeitverlauf fort, da die Mortalität nach 2 Jahren im Insuffizienzkollektiv um 6% (p=0,026) höher lag als im Gesamtkollektiv (94,03% vs. 87,69% Überleben). Abb. 6 verdeutlicht grafisch die höhere Mortalität bei dem Ereignis einer AI mittels Kaplan Meier Kurve.

Tab. 9: Mortalität des Gesamtkollektivs in Bezug auf das Ereignis einer Anastomoseninsuffizienz

p = 0.026 im Log-Rank-Test. (Üb. -Rate = Überlebensrate).

Zeit [Jahre]	Gesamt n = 744 Anzahl	Anastomoseninsuffizienz			
		nein n = 666		ja n = 78	
	Anzahl	Anzahl	Üb.-Rate [%]	Anzahl	Üb.-Rate [%]
0	744	666	100.00	78	100.00
30 Tage	609	537	97.90	72	93.59
½	535	469	96.57	66	92.19
1	464	410	95.03	54	87.69
2	388	343	94.03	45	87.69
5	128	113	89.78	15	83.00

Überlebensrate

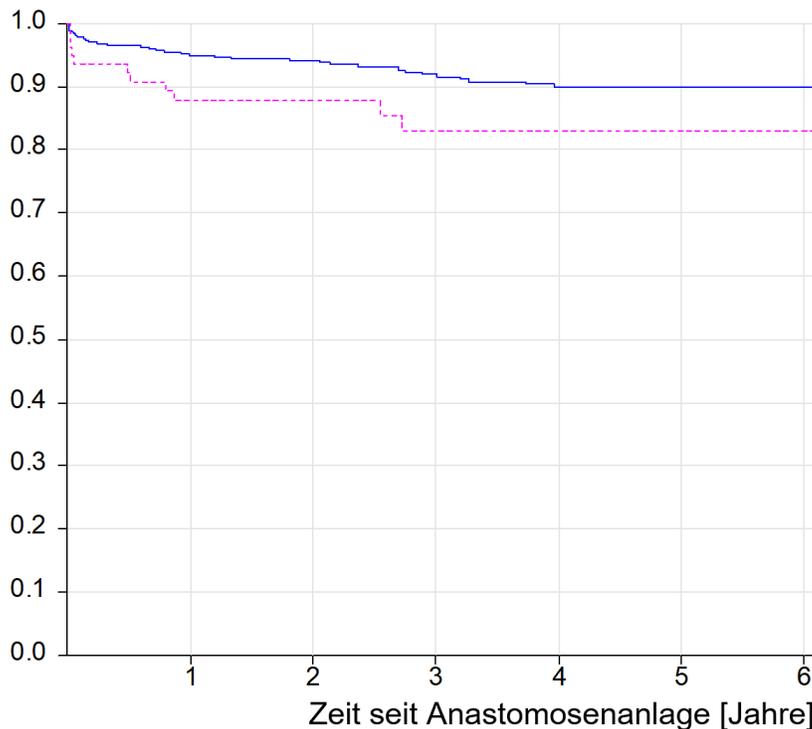


Abb. 6: Darstellung der Gesamtmortalität, differenziert nach dem Auftreten einer AI

X-Achse: Zeit seit der Anlage der Anastomose in Jahren, y-Achse: Überlebensrate.

— = keine AI (n = 666), - - - = AI (n = 78).

Es zeigt sich insgesamt eine signifikant höhere Mortalität bei Patienten über 60 Jahren, welche eine kolorektale Anastomose erhalten hatten (siehe Tab. 10). Interessant war hier, dass dies bereits in der kurzfristigen Beobachtung innerhalb des ersten und sechsten postoperativen Monats auffiel und nicht erst in der langfristigen Betrachtung über mehrere Jahre ($p < 0,0001$ im Log-Rank-Test). Innerhalb des ersten Monats verstarben 1% der Patienten unter 60 Jahren, jedoch knapp 4% der Patienten über 60 Jahren. Nach einem halben Jahr waren es immer noch 1% unter 60 Jahren, aber bereits 6% über 60 Jahren.

Diese Differenz nahm in der langfristigen Beobachtung nach 5 Jahren deutlich zu. Hier waren knapp 3% unter 60 Jahren verstorben, jedoch bereits 17% der älteren Patienten. Dieser Unterschied in der Langzeitbeobachtung kann möglicherweise mit einem Fortschreiten verschiedener Grunderkrankungen zusammenhängen.

Tab. 10: Mortalität des Gesamtkollektivs in Bezug auf das Patientenalter bei Operation

p < 0.0001 im Log-Rank-Test. (Üb. -Rate = Überlebensrate).

Zeit [Jahre]	Alter				
	Gesamt n = 744	unter 60 Jahre n = 329		ab 60 Jahren n = 415	
	Anzahl	Anzahl	Üb.-Rate [%]	Anzahl	Üb.-Rate [%]
0	744	329	100.00	415	100.00
30 Tage	609	259	98.91	350	96.24
½	535	230	98.91	305	93.92
1	464	200	98.43	264	90.99
2	388	174	97.92	214	89.84
5	128	70	97.25	58	82.82

Vergleicht man in Tab. 11 die Mortalität bei der OP-Indikation eines Malignoms (n=332) mit der OP-Indikation einer benignen Grunderkrankung (n=412), so bestand im kurzfristigen Intervall von 30 Tagen zunächst kein großer Unterschied. Allerdings war 1 Jahr postoperativ die Überlebensrate bei benigner Grunderkrankung um etwa 5% höher, nach 5 Jahren etwa um 8%. Innerhalb der benignen Indikationsgruppen ließ sich erwartungsgemäß kein signifikanter Unterschied finden.

Tab. 11: Mortalität des Gesamtkollektivs in Bezug auf Dignität der OP-Indikation

p = 0.0014 im Log-Rank-Test. (Üb. -Rate = Überlebensrate).

Zeit [Jahre]	Indikation				
	Gesamt n = 744	CA n = 332		benigne Erkrankung n = 412	
	Anzahl	Anzahl	Üb.-Rate [%]	Anzahl	Üb.-Rate [%]
0	744	332	100.00	412	100.00
30 Tage	609	299	97.53	310	97.29
½	535	270	94.85	265	97.29
1	464	228	91.82	236	96.52
2	388	185	90.91	203	95.66
5	128	46	84.99	82	93.00

Untersucht man die Mortalitätsrate in Bezug auf die Dringlichkeit der OP-Indikation, hatten Patienten mit elektivem Eingriff eine bessere Überlebensrate, wie auch der Kaplan Meier Kurve in Abb. 7 zu entnehmen ist. In Tab. 12 ist ersichtlich, dass bei notfallmäßiger Anlage einer Anastomose bereits im ersten Monat 5% mehr Patienten verstarben als bei elektiver Operation. Dies steigerte sich nach einem Jahr postoperativ auf 7% und nach 5 Jahren auf 10% ($p=0,027$).

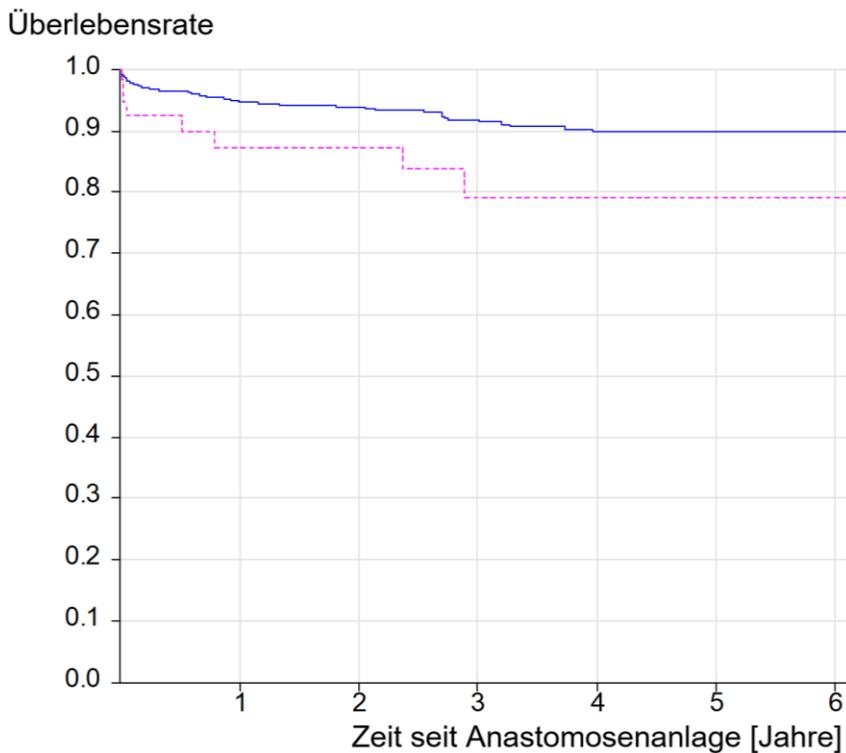


Abb. 7: Darstellung der Gesamtmortalität differenziert nach Dringlichkeit der Operation

x-Achse: Zeit seit der Anlage der Anastomose in Jahren, y-Achse: Überlebensrate,

— = elektiv (n = 688), - - - = Notfall (n= 56).

Tab. 12: Mortalität des Gesamtkollektivs in Bezug auf die Dringlichkeit der Operation

p = 0.027 im Log-Rank-Test. (Üb. -Rate = Überlebensrate).

Zeit [Jahre]	Dringlichkeit				
	Gesamt n = 744	Elektiv n = 688		Notfall n = 56	
	Anzahl	Anzahl	Üb.-Rate [%]	Anzahl	Üb.-Rate [%]
0	744	688	100.00	56	100.00
30 Tage	609	564	97.82	45	92.50
½	535	498	96.37	37	92.50
1	464	432	94.70	32	87.35
2	388	361	93.76	27	87.35
5	128	122	89.77	6	79.06

Auch Patienten mit offenem Zugangsweg oder Notwendigkeit der Konversion zeigten im Trend eine höhere Mortalität als bei laparoskopischer Operation. Eine 2%-ige Differenz nach 30 Tagen stieg ab dem 1 postoperativen Jahr auf 5% und nach 5 Jahren auf 9% (p < 0,0001 im Log-Rank-Test).

Stand die Anastomose unter Stomaprotektion, so korrelierte das mit einer höheren Mortalität (vgl. Tab. 13). Betrachtet wurde hierbei nur der Faktor, ob die Anastomose ab dem Resektionszeitpunkt für die akute Heilungsphase unter Stomaprotektion stand. Es war keine Bedingung, dass das Stoma während des gesamten beobachteten Zeitraums bestehen musste. Im kurzfristigen Intervall bis 30 Tage postoperativ zeigten beide Gruppen eine ähnliche Sterblichkeit. 6 Monate postoperativ begann sich ein Trend zu entwickeln mit etwa 1% höherer Sterblichkeit bei Patienten mit protektiver Enterostomie. 2 Jahre postoperativ stieg dieser Trend auf 2% und 5 Jahre postoperativ auf 4% (Überlebensrate ohne Stomaprotektion 90,81% vs. mit Stomaprotektion 86,79%). Insgesamt zeigte sich also ein schlechteres Überleben für Patienten mit Stoma im langfristigen Beobachtungszeitraum.

Tab. 13: Überlebensrate des Gesamtkollektivs in Abhängigkeit einer protektiven Enterostomie

p = 0.043 im Log-Rank-Test. (Üb. -Rate = Überlebensrate).

Zeit [Jahre]	Protektive Enterostomie					
	Gesamt n = 744	nein n = 435		ja n = 309		
		Anzahl	Anzahl	Üb.-Rate [%]	Anzahl	Üb.-Rate [%]
0	744	435	100.00	309	100.00	
30 Tage	609	323	97.75	286	97.04	
½	535	285	96.49	250	95.61	
1	464	257	95.07	207	93.11	
2	388	222	94.69	166	91.58	
5	128	81	90.81	47	86.79	

Betrachtete man nun nur die Mortalität des Kollektivs der Patienten mit AI, so ergaben sich interessante Aspekte in Bezug auf das Insuffizienzsymptom „Allgemeinzustand“. Dieser Begriff stammt aus der klinischen Einschätzung, die dokumentiert wurde und zeigt, dass hier die ärztliche Einschätzung der Patienten eine wesentliche Rolle spielte. Eine konkrete Definition, wie genau der „Allgemeinzustand“ definiert wurde, gibt es daher nicht. Patienten, bei welchen der erste Hinweis auf eine AI die deutliche Verschlechterung des Allgemeinzustands war, zeigten eine signifikant höhere Mortalität (Tab. 14, p=0,016). Der Unterschied fiel insbesondere im kurzen Intervall 30 Tage nach Insuffizienzdiagnose auf. Ein Drittel der Patienten mit schlechtem AZ war in diesem Zeitraum bereits verstorben, hingegen nur 4% der Patienten ohne AZ-Verschlechterung. Hiernach näherte sich die Überlebensrate wieder an die Patienten mit guten AZ an, wie auch der Kaplan Meier Kurve in Abb. 8 zu entnehmen ist.

Tab. 14: Mortalität im Insuffizienzkollektiv in Bezug auf das Symptom Allgemeinzustand

p = 0.016 im Log-Rank-Test (n = 77). (Üb. -Rate = Überlebensrate).

Zeit [Jahre]	Allgemeinzustand					
	Gesamt n = 77	schlecht n = 6		gut n = 71		
		Anzahl	Anzahl	Üb.-Rate[%]	Anzahl	Üb.-Rate[%]
0	77	6	100.00	71	100.00	
30 Tage	71	4	66.67	67	95.77	
½	63	3	50.00	60	94.20	
1	53	3	50.00	50	90.68	
2	42	2	50.00	40	90.68	
5	13	1	50.00	12	85.32	

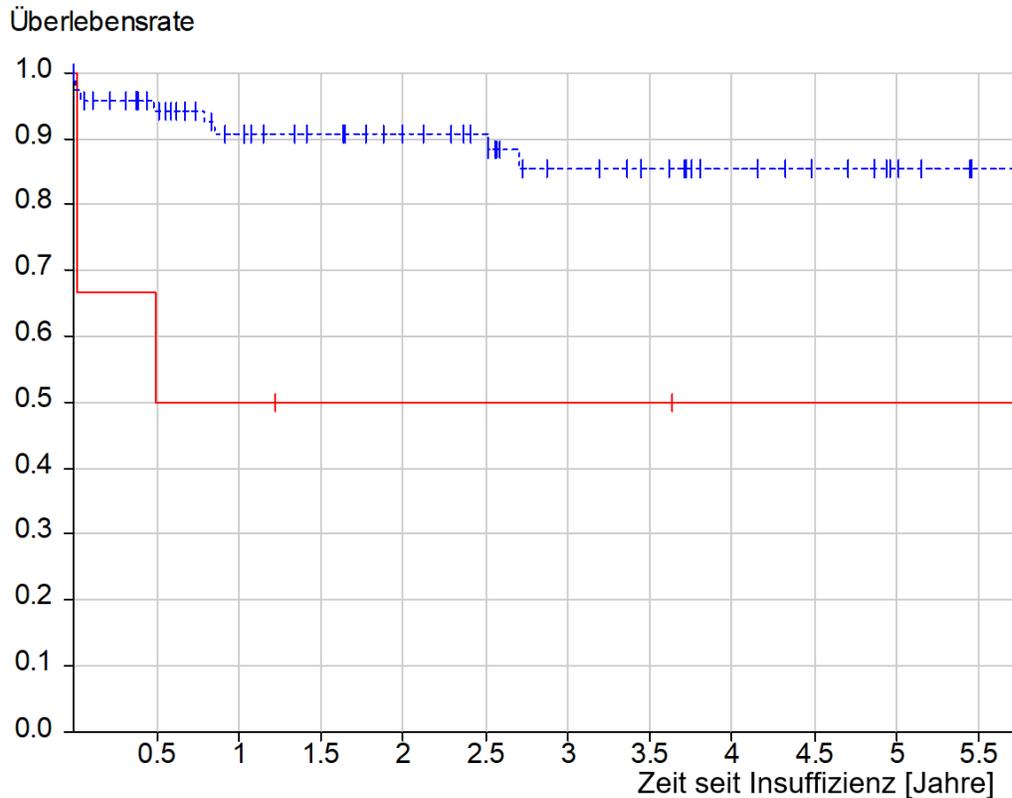


Abb. 8: Darstellung der Gesamtmortalität im Insuffizienzkollektiv differenziert nach dem Symptom AZ

x-Achse: Zeit seit Diagnose der Insuffizienz in Jahren, y-Achse: Überlebensrate (n=77).

— schlecht, - - - = gut. Vertikale Striche markieren jeweils Patienten, welche aus der weiteren Beobachtung ausschieden.

3.2 Risikofaktoren für das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz

In diesem Abschnitt wird auf mögliche Risikofaktoren für eine AI eingegangen werden. Es wurden sowohl die in der Literatur beschriebene Faktoren im vorliegenden Gesamtkollektiv, als auch Risikofaktoren für die untergeordneten Kollektive getrennt nach OP-Indikation (CA, Divertikulitis, CED) untersucht.

3.2.1 Analyse des Gesamtkollektivs

Es zeigte sich kein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer AI im Zusammenhang mit dem Patientenalter (60.8 ± 13.4 Jahre ohne AI vs. 61.2 ± 13.7 Jahren mit AI; $p_U = 0.69$).

Gleichermaßen erschien die Rate an AI nicht durch den BMI beeinflusst. Auch beeinflusste eine Resektion als Notfall im Vergleich mit elektiv angelegten Anastomosen die Insuffizienzrate nicht. Es zeigte sich jedoch, dass männliche Patienten häufiger Insuffizienzen der Anastomose entwickeln als Frauen (Männer 57/423; 13,5% vs. Frauen 21/321; 6,5%; $p_c=0,0018$). In der multivariaten Analyse mittels logistischer Regression zeigte sich eine Odds Ratio von 1,9394 (95%-KI 1,137 – 3,3082, $p = 0,015$) und somit bei Männern ein doppelt so hohes Risiko für eine AI. Die Dignität der Grunderkrankung bzw. die Operationsindikation zeigte insgesamt keinen Zusammenhang mit dem Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz (Karzinom: 13,25% vs. Divertikulitis: 8,01% vs. CED: 10,81%). Es war jedoch zu beobachten, dass nach neoadjuvanter Therapie bei Patienten mit maligner Grunderkrankung das Risiko für eine Insuffizienz signifikant erhöht war ($p_c=0,018$).

Die Lokalisation der Anastomose hatte keinen ersichtlichen Einfluss auf die Entwicklung einer Insuffizienz. Darunter fielen die Distanz von der Anokutanlinie, der Anschluss mittels Stapler oder Handnaht, eine Pouchbildung oder das Vorhandensein eines protektiven Enterostomas, die allesamt keine Unterschiede zeigten. Ein offenes operatives Vorgehen zeigte sich im Vergleich zu einer Laparoskopie als signifikanter Risikofaktor mit $p_c=0,0037$. Bei Prüfung mittels logistischer Regression bestand eine OR von 2,2746 (95%-KI 1,2821 – 4,0354) und einer Signifikanz von $p=0,005$. Dieser Effekt blieb auch bestehen, wenn man die Berechnungen der logistischen Regression ohne diejenigen Patienten durchführt, welche eine notfallmäßige Laparotomie erhalten hatten (OR 2,0440, 95%-KI 1,1459 – 3,6461, $p=0,015$).

Als auffällig zeigte sich, dass pulmonal vorerkrankte Patienten ein signifikant erhöhtes Risiko für eine AI hatten ($p_c= 0,017$). Dies bestätigte sich bei der Berechnung der logistischen Regression. Mit einer Signifikanz von $p = 0,007$ betrug die OR 2,256 (95%-CI 1,2531 bis 4,0617). In Bezug auf die übrigen untersuchten Vorerkrankungen (siehe Abb. 2) ließ sich kein Zusammenhang zum Auftreten einer AI feststellen.

Für die Einnahme von Medikamenten wurde beobachtet, dass das Risiko für eine Insuffizienz bei Cortisoneinnahme erhöht war ($p_{fy}=0,047$). Entsprechend zeigte sich bei der logistischen Regression die Cortisoneinnahme als Prädiktor für eine AI (OR 2,1563; 95%-CI, 0,9878 bis 4,7074, $p=0,054$). In Bezug auf die übrigen untersuchten eingenommenen

Medikamente, einschließlich Nikotinabusus, ließ sich kein signifikanter Zusammenhang zum Auftreten einer AI beobachten.

3.2.2 Analyse der indikationsspezifischen Subkollektive

Bei der Untersuchung der Subgruppen, um indikationsspezifische Risikofaktoren zu identifizieren, ergaben sich in der Gruppe der CA- und Divertikulitispatienten interessante Aspekte.

Im Subkollektiv der Malignompatienten zeigte sich bei der multivariaten Berechnung mittels logistischer Regression insbesondere das männliche Geschlecht als Risikofaktor. Die OR beträgt für männliche CA-Patienten 2,4 (KI-95% von 1,03-5,6) vs. 1,94 für das männliche Gesamtkollektiv.

Hervorzuheben ist insbesondere das Subkollektiv der Divertikulitispatienten. Es zeichnete sich durch ein deutlich erhöhtes Risiko für Anastomoseninsuffizienzen beim Vorliegen von pulmonalen Vorerkrankungen und Cortisoneinnahme aus. Es erfolgte ebenfalls eine multivariate Analyse mittels logistischer Regression. Für Divertikulitispatienten mit pulmonaler Erkrankung bestand ein etwa 4,5-fach erhöhtes Risiko eine Anastomoseninsuffizienz zu entwickeln (OR 4,47, KI-95% 1,79-11,16 mit $p = 0,001$). Im Vergleich hierzu bestand im Gesamtkollektiv nur etwa ein 2-fach erhöhtes Risiko (OR 2,26). In Bezug auf eine Cortisoneinnahme bestand ein mehr als 5-fach erhöhtes Risiko (OR 5,42, KI-95% 1,65-17,85 mit $p_c = 0,005$). Im Gesamtkollektiv hingegen war das Risiko bei Cortisoneinnahme etwa verdoppelt (OR 2,27).

3.3 Symptome und Diagnostik bei Anastomoseninsuffizienz

Es bestehen verschiedene Möglichkeiten, wann und wie eine Insuffizienz in Erscheinung tritt. In diesem Abschnitt wird darauf eingegangen, welche Symptome beobachtet wurden, in welchem postoperativen Zeitrahmen sie auftraten und wie häufig die einzelnen Symptome jeweils waren. Die jeweilige Diagnostik ist hier ebenfalls mit aufgeführt.

Über 60% der Symptome wurden innerhalb der ersten 7 Tage dokumentiert. Etwa weitere 30% während des 8. bis 21. postoperativen Tages.

Der Mittelwert der Zeit bis Symptombeginn war $29,2 \pm 147,0$ d, der Median betrug 6d (Range 1-1280 Tage). Einzelfälle hatten sehr späte Insuffizienzen, die ebenfalls in diese Statistik miteinfließen, sodass der Median in diesem Fall als die zuverlässigste Angabe für ein Zeitintervall zwischen Operation und dem Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz erscheint. Abb. 9 veranschaulicht die Häufung des Symptombeginns vor allem innerhalb der ersten 3 bis 7 Tage postoperativ.

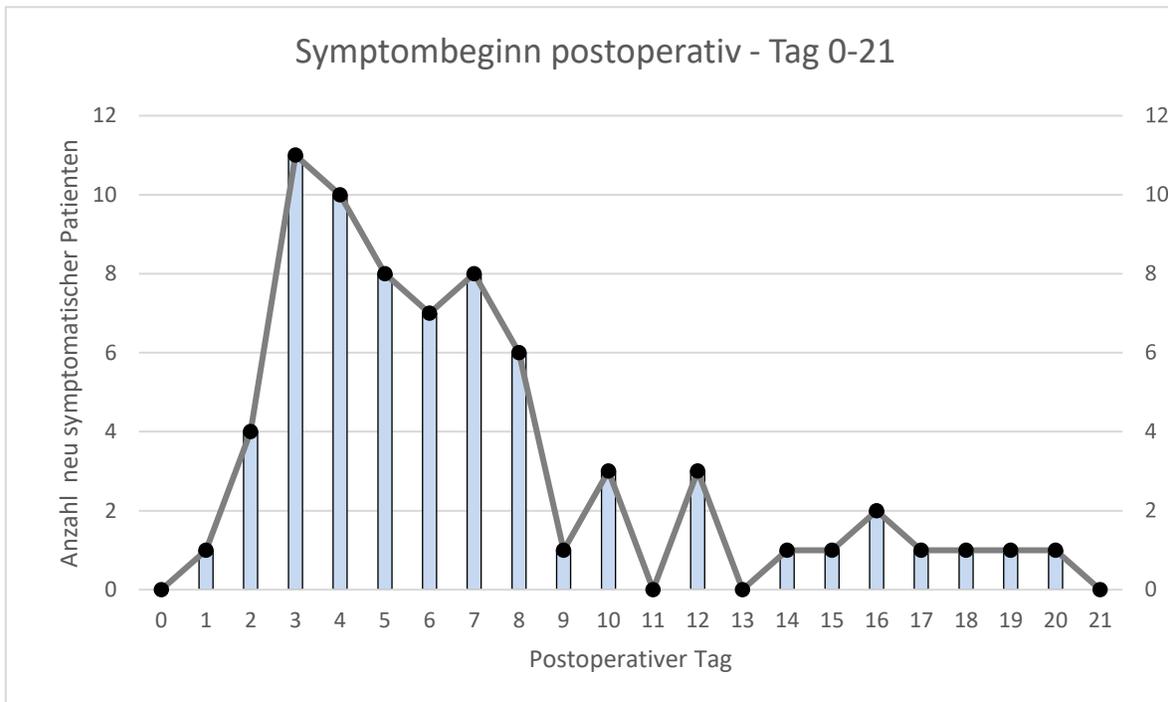


Abb. 9: Symptombeginn bei Insuffizienz innerhalb der ersten 21 postoperativen Tage

Aufgetragen ist die Anzahl der Patienten mit neu aufgetretenen Symptomen (y-Achse) innerhalb der postoperativen Tage 0 bis 21 im Ein-Tages-Intervall (x-Achse) (n=70).

Als häufigste klinische Symptome fanden sich Fieber (28,21%) Schmerzen (16,67%), Verschlechterung des AZ (7,69%) und Erbrechen (5,13%). Eine veränderte Laborchemie (Leukozytose, erhöhtes CRP) war in 48,72% auffällig. Bei 76,32% der Patienten war die Insuffizienz im CT ersichtlich, bei drei Patienten jedoch nur indirekt aufgrund von freier abdomineller Luft. Bei 2 Patienten wurde kein CT durchgeführt. Auffällig war, dass nur bei der Hälfte der Frauen (50,00%) die Insuffizienz im durchgeführten CT sichtbar war, jedoch bei 84,21% der Männer ($p_{fy}=0,0051$).

Tendenziell sind distal gelegene Anastomoseninsuffizienzen in der Bildgebung seltener sichtbar gewesen (Anastomosenhöhe >5cm 78,87% vs. Anastomosenhöhe <5cm 40,00%). Es waren 100% der Insuffizienzen mit caudalem Anschluss ans Kolon Sigmoidum sichtbar. Bei Anschluss ans Rektum konnten 80% der Insuffizienzen im CT nachgewiesen werden, bei analem Pouch nur noch 33,33%.

Patienten mit protektivem Enterostoma hatten signifikant ($p_c=0,03$) seltener erhöhte Laborwerte (37,50%) als Patienten ohne Stoma (62,16%). Aussagen über Sensitivität und Spezifität der einzelnen Diagnostikmittel ließen sich nicht treffen, da die Anzahl der falsch negativen Patienten nicht erhoben wurde.

Am häufigsten zur Diagnose führte eine auffällige Bildgebung (76,32%).

In einer Clusteranalyse wurden insgesamt 13 verschiedene Symptome untersucht. Abb. 10 gibt eine Übersicht über die Verteilung der aufgetretenen Symptome.

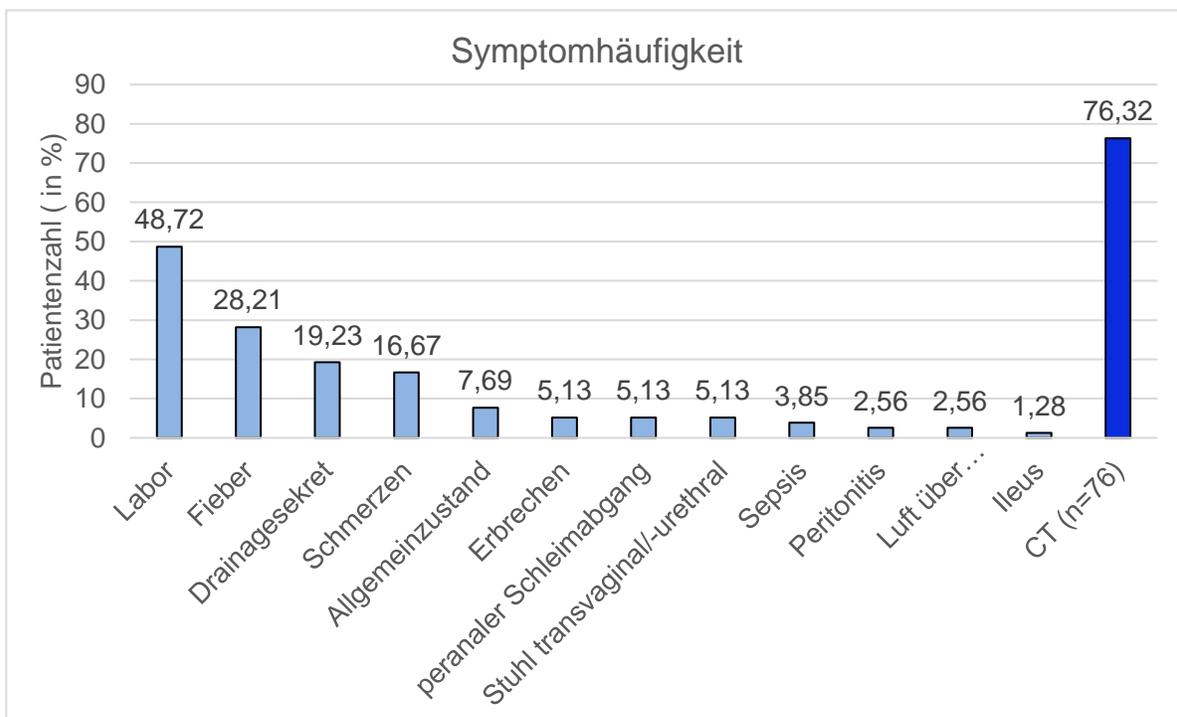


Abb. 10: Symptomhäufigkeit bei Anastomoseninsuffizienz

Dargestellt sind alle aufgetretenen Symptome (x-Achse) mit ihrer jeweiligen Häufigkeit (y-Achse, in %) innerhalb des Insuffizienzkollektivs (n=78). CT als Diagnostikmittel ist extra aufgeführt. Bei 2 Patienten wurde kein CT durchgeführt, hier gilt somit n= 76.

Mittels Clusteranalyse ließen sich drei Symptomgruppen zusammenfassen, die mit einer Anastomoseninsuffizienz verbunden waren:

Patienten des 1. Clusters (n=18) zeigten auffälliges Drainagesekret oder perianale Schleimabgänge. Im Vergleich zu den anderen Clustern traten seltener Fieber, erhöhte Infektwerte oder eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes auf.

Patienten des 2. Clusters (n=7) zeigten transvaginalen oder transurethralen Stuhlabgang und boten ein septisches Krankheitsbild. Selten war bei diesen Patienten die Bildgebung auffällig oder bestand Fieber. Unspezifische Symptome wie Schmerzen, Erbrechen, Peritonitis, Ileus und Sekretion/Luftabgabe über die Wunde traten nie auf.

Patienten des 3. Clusters (n=53) zeigten Schmerzen, Fieber, Peritonitis, Erbrechen, Ileus und Sekretion/Luftabgabe über die Laparotomiewunde. Besonders häufig waren hier Laborbefund und Bildgebung auffällig. Auffällige Drainagesekrete, perianale Schleimabgänge, transvaginaler/transurethraler Stuhl und septisches Krankheitsbild wurden hier nicht beschrieben.

Die Patienten, deren AI mit dem Erstsymptom transvaginalen oder transurethralen Stuhlabgangs auffiel, wurden zwischen dem 16. und 178. postoperativen Tag symptomatisch. Aufgrund dieser zeitlichen Latenz war als Ursache nicht von einer intraoperativen Verletzung des Urogenitaltrakts, sondern von einer Fistelbildung auszugehen.

3.4 Therapiekonzepte bei Anastomoseninsuffizienz

Bezüglich der Therapie bestanden verschiedene Konzepte. Entweder erfolgte eine konservative oder eine operative Therapie. Weiterhin wurden auch verschiedene Maßnahmen miteinander kombiniert.

Alle Patienten mit AI erhielten eine kalkulierte antibiotische Therapie, sodass diesbezüglich nicht auf weitere Unterschiede zwischen den Gruppen eingegangen wurde.

25 Patienten (32,05%) erhielten einen primär konservativen Therapieversuch, 53 Patienten (67,95%) wurden primär operativ behandelt.

An konservativen Maßnahmen wurden 2 Verfahren eingesetzt:

- Rektaler Spülkatheter: 27 Patienten (34,62%)
- Antibiotische Therapie: 78 Patienten (100%)

Zur operativen Sanierung wurden folgende Optionen genutzt:

- Übernähung der Anastomosen: 30 Patienten (38,46%)
- Neuanlage Anastomose: 8 Patienten (10,26%)
- Diskontinuitätsresektion nach Hartmann: 13 Patienten (16,67%)

Bei der Diskontinuitätsresektion nach Hartmann handelt es sich allerdings um eine Maßnahme mit Auflösung der Anastomose. Da hier jedoch die Frage nach bestmöglichem Therapiekonzept mit Erhalt der Passagekontinuität im Vordergrund stand, wurde der Fokus im Folgenden auf die übrigen Therapieoptionen gelegt.

Größtenteils erfolgten Kombinationen von verschiedenen Therapien. So erhielten 25 Patienten (32,05%) die Neuanlage eines protektiven Enterostomas zusätzlich zu einer oder mehreren der genannten operativen oder konservativen Maßnahmen. 38 Patienten (48,72%) hatten bereits ein protektives Stoma. Entweder angelegt im Rahmen der hier untersuchten Primäroperation oder aufgrund vorher erfolgter Operationen. Weiterhin erfolgte auch die Kombination aus Anlage eines rektalen Spülkatheters und Übernähung der Anastomose bei 2 Patienten, welche bereits ein protektives Stoma hatten und bei weiteren 3 Patienten, welche zusätzlich zu Spülkatheter und Übernähung noch die Neuanlage eines protektiven Stomas erhielten.

Die folgende Grafik (Abb. 11) gibt eine Übersicht über alle Kombinationen der durchgeführten Therapiemaßnahmen.

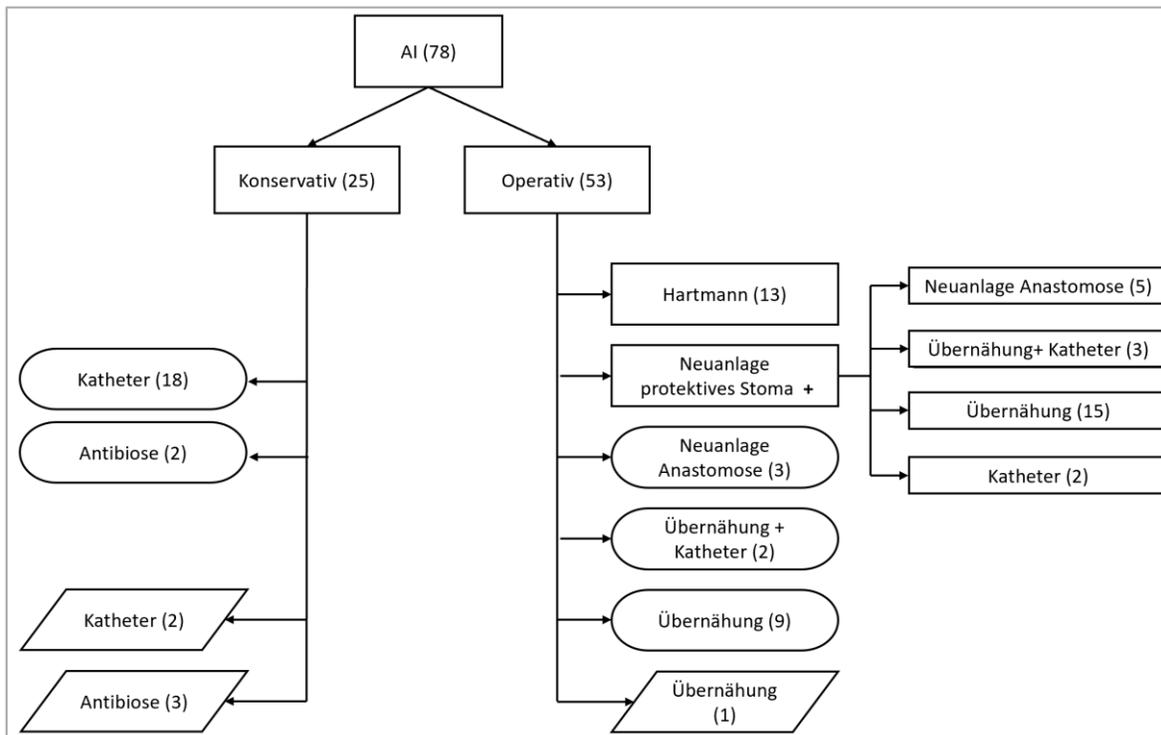


Abb. 11: Übersicht über die verschiedenen Kombinationen an Therapiemaßnahmen

Kreisförmige Markierungen bezeichnen Patienten mit bereits vorhandenem Stoma zum Zeitpunkt der Insuffizienz, Rautenformen markieren Patienten, welche auch während der Therapie ohne Stoma verblieben. In Klammern ist die Anzahl der Patienten angegeben.

Für den sinnhaften statistischen Vergleich der unterschiedlichen Therapien erfolgte die Zusammenfassung in verschiedene Gruppen. Das Einbeziehen der Patienten, welche in der gesamten Therapie ohne Stoma verblieben, erlaubte keine Bildung von statistisch sinnvollen Gruppengrößen. Betrachtet werden sollten somit Patienten mit kontinuierlicher Therapie und bereits bestehendem oder im Rahmen der Insuffizienztherapie angelegtem protektivem Stoma. Somit entfielen 19 Patienten aus der weiteren Auswertung (13 Patienten mit Hartmannsituation, 6 Patienten ohne protektives Stoma). 34 Patienten hatten bereits zum Zeitpunkt der AI ein Stoma, 25 Patienten erhielten eines im Rahmen der Insuffizienztherapie.

Somit ließen sich die Patienten mit protektivem Stoma (n=59) in folgende 5 Gruppen einteilen, wie in Tab. 15 dargestellt:

Tab. 15: Subkollektive der Therapie-Gruppen

Betrachtet wurden alle Patienten mit Stoma (n=59).

Art der Therapie	Anzahl der Patienten
Neuanlage Anastomose	8
Übernähung + Spülkatheter	5
Übernähung	24
Spülkatheter	20
Antibiose	2

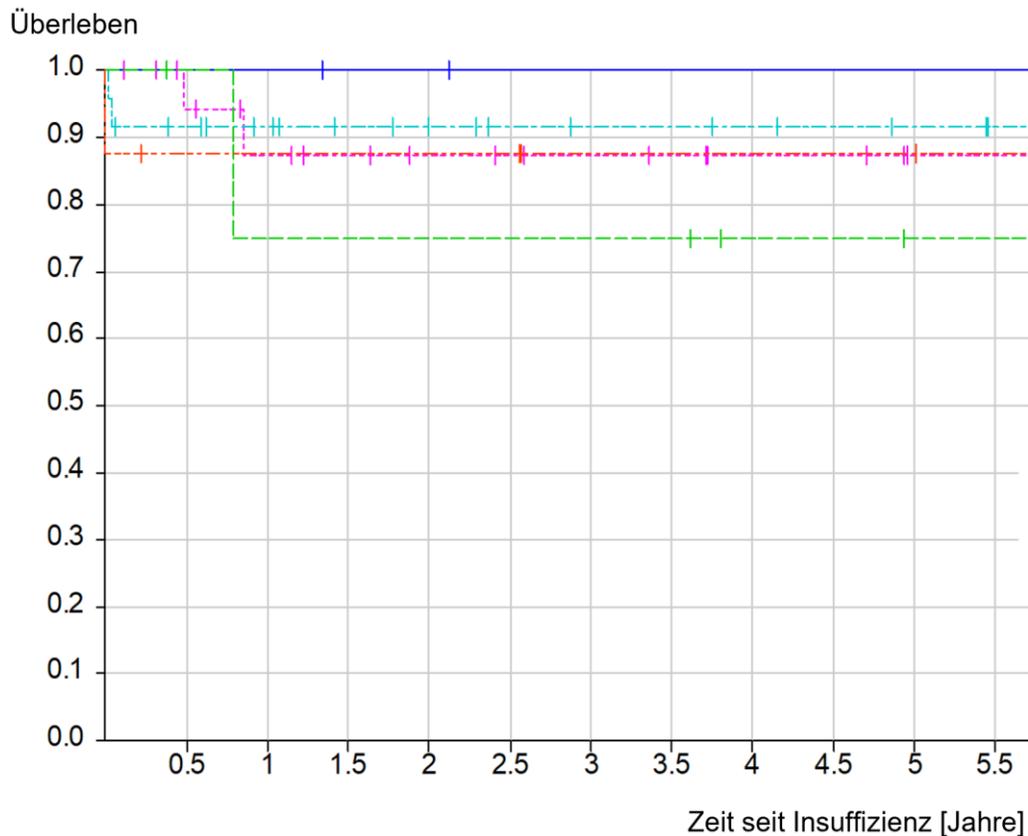
3.5 Vergleich der Therapiekonzepte nach Anastomoseninsuffizienz

In der Folge wurde untersucht, ob sich aus einer unterschiedlichen Vorgehensweise ein Vorteil für einen der beschriebenen Therapieansätze ergab.

Zog man zunächst einen Vergleich zwischen der Kontinuitätserhaltenden Therapie und der Insuffizienztherapie mittels Hartmann-Operation zeigte sich im Vergleich mittels Log Rank Test ein signifikant höheres Versterben für Patienten bei Anlage einer Hartmann-Situation mit $p = 0,018$. Dieser Unterschied kann auch Ausdruck einer erhöhten Gesamtmorbidität sein.

Eine weitere statistische Aufarbeitung der Therapiekonzepte mit Kontinuitätserhaltung war schwierig, da aufgrund der oben dargestellten Heterogenität des Vorgehens sehr kleine Subgruppenkollektive entstanden, die eine klare Aussage erschwerten. Dennoch wurden verschiedene Aspekte näher untersucht.

Verglich man im Log Rank Test alle Therapiegruppen mit Kontinuitätserhaltender Therapie jeweils paarweise miteinander, zeigte sich dementsprechend für keine der Gruppen ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil.



**Abb. 12: Darstellung der Mortalität in Bezug auf die verschiedenen Optionen einer
kontinuitätserhaltenden Therapie bei AI**

x-Achse: Zeit seit Beginn der Insuffizienztherapie in Jahren, y-Achse: Überlebensrate (n = 59).

— = Antibiose, - - - = Katheter, - · - · = Übernähung
- - - = Katheter + Übernähung, - · - · = Neuanlage Anastomose

Es fiel auf, dass die Patienten mit antibiotischer Therapie, Katheter sowie Übernähung plus Katheter in den ersten 30 Tagen ein 100%iges Überleben zeigten. Die Gruppe der Anastomosenneuanlagen zeigte hier nur ein Überleben von knapp 90%. 1 Jahr nach AI fiel die Rate der Überlebenden dann deutlich auf 87% (Katheter), bzw. auf 75% (Katheter + Übernähung). Es ist unwahrscheinlich, dass dies im Langzeitverlauf auf die differentielle Therapie zurückzuführen ist.

Die konservative Therapie mit den vermeintlich besten Überlebenschancen war die singuläre Gabe von Antibiotika. Diese ist sicherlich speziellen Fällen der AI vorbehalten. Entsprechend wurden hier auch nur 2 Patienten so behandelt.

Weitere Operationen nach initialer Insuffizienztherapie jeder Art waren bei 31 Patienten (39,74%) notwendig. Hier sind Rückverlagerungen von protektiven Enterostomata nicht miteingeschlossen. Erfasst wurden Eingriffe zur Komplikationsbeherrschung der Insuffizienz, wie z.B. operative Revision bei persistierender Insuffizienz, Fistelbildung, Wundheilungsstörung, Abszedierung oder Revision bei Stenose nach Insuffizienz. Vergleicht man die einzelnen Therapiegruppen miteinander in Hinsicht auf die Notwendigkeit von weiteren Operationen, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Insuffizienztherapien.

Stenosebildung nach Anastomoseninsuffizienz:

Von den 78 Patienten mit Behandlung der AI entwickelten 9 Patienten (11,54%) eine Stenose. Im Kollektiv der Patienten mit suffizienter Anastomose betrug der Anteil der Stenosen 5,11% und war nicht signifikant unterschiedlich zu den Patienten mit Anastomoseninsuffizienz (siehe Abb. 13). Eine erhöhte Stenoserate nach einer speziellen Form der Insuffizienztherapie ließ sich nicht nachweisen. Stenosen traten nach allen Therapieformen gleichermaßen auf.

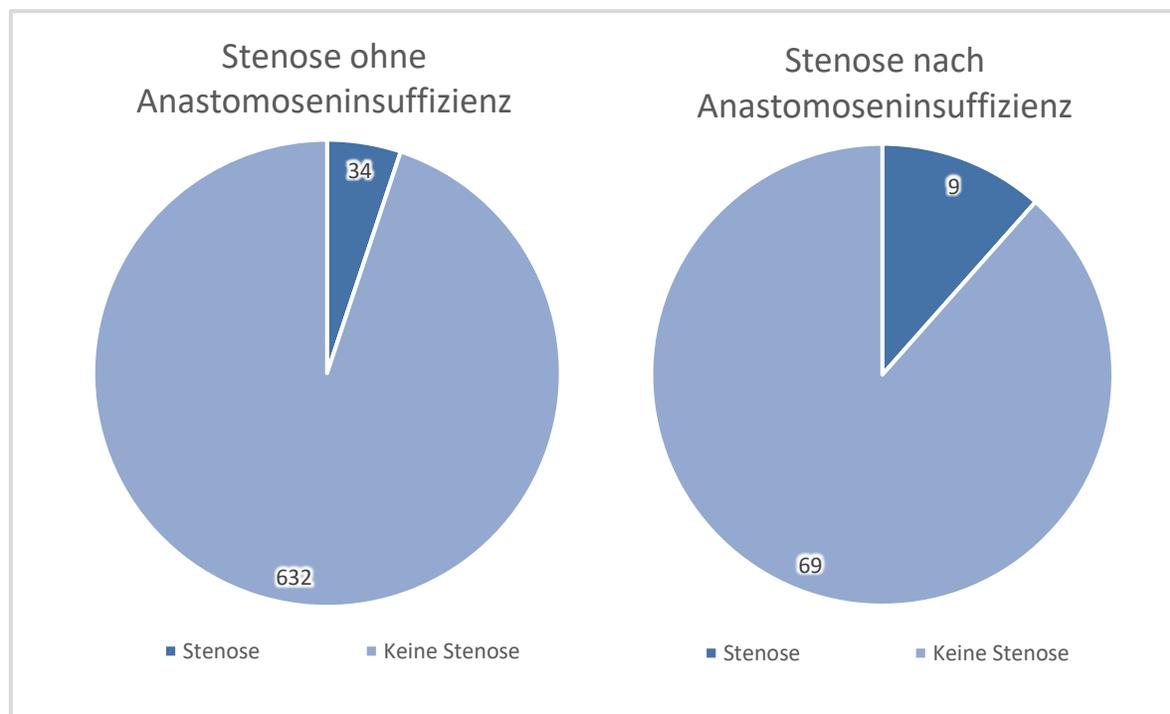


Abb. 13: Stenosebildung in Bezug auf Anastomoseninsuffizienz

Vergleich zwischen dem Kollektiv der Patienten ohne (n=666) und mit Anastomoseninsuffizienz (n=78).

4 Diskussion

Die vorliegende Dissertation beschäftigt sich mit Risikofaktoren und Möglichkeiten zur therapeutischen Intervention nach Anastomoseninsuffizienzen nach kolorektalen Eingriffen. Es wurden in einer unizentrischen retrospektiven Analyse an einem Klinikum der Maximalversorgung 744 Patienten betrachtet, welche nach kolorektaler Resektion eine Anastomose erhielten. Diese wurden im Mittel über 2,5 Jahre anhand der klinischen Routinekontrollen nachbeobachtet. Insgesamt war bei 10,48% der Patienten eine AI über sämtliche Indikationsspektren zu verzeichnen. Als Risikofaktoren konnten männliches Geschlecht, Cortisoneinnahme, neoadjuvante Therapie, pulmonale Vorerkrankung und ein offener Zugangsweg herausgearbeitet werden. Ein protektives Enterostoma konnte eine AI nicht verhindern, aber die Symptome der Patienten mindern. In Bezug auf die Diagnostik erschienen die klinische Einschätzung anhand des Allgemeinzustands, die Laborchemie und die Schnittbildgebung (Kontrastmittel-CT) als die effektivsten Methoden, eine AI sicher zu diagnostizieren. Sowohl im Kurzzeit- als auch im Langzeitverlauf war in der Gruppe von Patienten mit AI eine insgesamt höhere Mortalität zu verzeichnen, die unabhängig von der Grunderkrankung zu sein schien. Beim Komplikationsmanagement von AI zeigte sich eine höhere Mortalität in der Subgruppe, in der die Anastomose im Sinne einer Hartmann-Situation aufgelöst werden musste. In Bezug auf das Komplikationsmanagement zur Revision der Anastomose mittels konservativer oder operativer Verfahren ergab sich kein statistisch fassbarer Vorteil für ein spezielles Management, so dass das Vorgehen bei AI eine Individualentscheidung bleibt.

4.1 Patientenkollektiv und Studiendesign

Bei der vorgelegten Studie handelt es sich um ein retrospektives Studiendesign mit einem Patientenkollektiv von knapp 750 Patienten. Nimmt man Metaanalysen aus, lässt sich diese Zahl im internationalen Vergleich im oberen Drittel einordnen. So betrachteten beispielsweise Boyce et al. in ihrer Metaanalyse 22 Studien. Hiervon wiesen 19 Studien eine Patientenzahl $n < 400$ auf, nur 3 Studien hatten Patientenzahlen von $n > 800$ ⁵⁰. Gu et al. untersuchten insgesamt 13 Studien, hierbei 4 Studien von $n > 800$ und 9 Studien von $n < 500$ ⁵¹. Somit stellt die hier durchgeführte Untersuchung eine der größten Einzelanalysen zu diesem komplexen Thema dar. In dieser Arbeit wurden die Einschlusskriterien der zu

analysierenden Patienten sehr weit gefasst, während andere Arbeiten oft isoliert AI bei Patienten in einem Subkollektiv wie z.B. malignen OP-Indikationen, Patienten mit CED oder einem Kollektiv mit rein laparoskopisch durchgeführten Operationen betrachteten^{50,52-54}. Dieser Aspekt muss bei der folgenden Betrachtung des Gesamtkollektivs und Beurteilung der Daten im Zusammenhang mit der Literatur differenziert betrachtet und auf eine Vergleichbarkeit geachtet werden.

Obwohl durch das retrospektive Studiendesign einige Limitationen entstanden, konnten in der vorliegenden Arbeit nur wenige Daten rückwirkend nicht vollständig erhoben werden. So wurde beispielsweise bei 2/78 Patienten mit AI kein CT vor der Therapie durchgeführt. Bei nur 3/332 Patienten mit OP-Indikation konnten aufgrund eines Rektumkarzinoms keine Informationen bezüglich einer zuvor vorgenommenen neoadjuvanten Therapie ermittelt werden. Es wurden sowohl objektivierbare Parameter (Alter, Geschlecht, Laborparameter, Vorerkrankungen, Medikamenteneinnahme etc.) als auch subjektive Parameter (Verschlechterung des AZ etc.) bei der Frage nach Risikofaktoren und Symptomen von AI erhoben.

Bei Verwendung von subjektiven Parametern sollte die Verlässlichkeit und Vergleichbarkeit von Daten in Fragen gestellt werden. Hier profitierte die Studie von ihrem retrospektiven Design. Etwa bei der Dokumentation des Allgemeinzustands von Patienten entstand kein Informations-Bias durch erhöhte Aufmerksamkeit diesbezüglich. Es folgte hieraus eine unbeeinflusste Datenerhebung.

Das hier untersuchte Patientenkollektiv erscheint im Vergleich zu anderen Studien in Bezug auf die demographischen Faktoren vergleichbar. Demnach präsentierten sich Arbeiten, welche ohne Differenzierung benigne und maligne OP-Indikationen einschlossen, mit übereinstimmender demographischer Struktur bzgl. Patientenalter, Geschlechterverteilung und BMI zu der vorgelegten Arbeit⁵⁰. Beim Subkollektiv der onkologischen Patienten ging sowohl die Geschlechterverteilung⁵⁵, als auch die Differenzierung der Tumorstadien⁵⁶ konform mit der aktuellen Studienlage. Das hier dargestellte Subkollektiv der Divertikulitispatienten zeigte sich kongruent bei Vergleich von Altersstruktur, Geschlecht, sowie Schwere der Erkrankung⁵⁷⁻⁵⁹.

Zusammenfassend ist das hier untersuchte Patientenkollektiv vergleichbar mit bisher in Publikationen dargestellten Kohorten. Die Daten lassen daher beispielhaft wichtige Rückschlüsse zur Versorgungsrealität in einer deutschen Universitätsklinik zu.

4.2 Häufigkeit von Anastomoseninsuffizienzen nach kolorektalen Eingriffen

In der Literatur existiert eine Schwankungsbreite in Bezug auf die Häufigkeit von Anastomoseninsuffizienzen nach Kolon- und Rektumresektion zwischen 0-20%. Die Schwankungsbreite kann auf die uneinheitliche Definition der AI zurückgeführt werden¹⁸. So führten Matthiessen et al. eine Insuffizienzrate von 8,2% an. Wurden Fisteln zwischen Anastomose und Vagina nach Rektumresektion mit einbezogen, stiegen die Insuffizienzen auf 13,3%⁶⁰. Zusätzlich ist zu beachten, dass die Dokumentationsqualität in Registerstudien häufig problematisch ist^{61,62}. Exemplarisch sei hier das Fehlen von Angaben zu durchgeführter neoadjuvanter Therapie, ASA-Score und 30-Tage-Mortalität bei ¼ der eingeschlossenen Patienten in der RALAR- Studie genannt⁵⁵.

Es kann bei der Betrachtung der Häufigkeit von Anastomoseninsuffizienzen davon ausgegangen werden, dass viele klinische inapparent bleiben. Dies ist insbesondere der Fall, wenn die Darmpassage mittels eines Enterostomas ausgeschaltet ist. Zusammenfassend wird mit hoher Wahrscheinlichkeit die eigentliche Rate an Anastomoseninsuffizienzen unterschätzt.

Im Gesamtkollektiv der vorliegenden Arbeit trat bei 10,48% der Patienten eine AI auf. Das 95%-KI beträgt 8,43 bis 12,96%. Die annähernd gleiche Insuffizienzrate konnten Brisinda et al. mit 10,4% bei einem ebenfalls nicht nach OP-Indikationen differenzierten Kollektiv zeigen⁶³.

Bei der Betrachtung der unterschiedlichen Grunderkrankungen findet man bei Operationen aufgrund eines Rektum-CAs im Vergleich mit anderen Patientenkollektiven mit 17.000 Patienten (AI 11,9%) und 13.000 Patienten (AI 7,5-13,5%) ähnliche Werte^{5,64}.

Kleinere Studien gibt es für Patienten mit CED. Dies ist der deutlich geringeren Inzidenz von operationspflichtigen CEDs im Vergleich zu kolorektalen Karzinomen geschuldet. Diederer

et al. zeigten Insuffizienzen bei 15,5% der CED-Patienten⁵². Dies entspricht dem hier dargestellten Subkollektiv mit einer Rate von 10,81% an AI bei CED-Patienten.

Bei Resektionen aufgrund von Divertikulitis fanden Silva-Velazco et al. bei 6% der Patienten Insuffizienzen vs. 8,01% im hier untersuchten Subkollektiv⁵⁴. Bei Rektumresektion aufgrund eines lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Ovarial-CA sind 6,6% AI beschrieben⁶⁵.

Wenn man zusammenfassend das Auftreten von AI nach kolorektalen Resektionen in der Chirurgie I der Uniklinik Würzburg nun in den internationalen Kontext setzt, so findet man auch unter Beachtung der teils unterschiedlichen Patientenkollektive eine vergleichbare Häufigkeit.

4.3 Risikofaktoren für die Entwicklung einer Anastomoseninsuffizienz

In der vorliegenden Arbeit wurden verschiedene Risikofaktoren für die Entwicklung einer Anastomoseninsuffizienz identifiziert. Ein nicht beeinflussbarer Risikofaktor schien hier das männliche Geschlecht zu sein. Mit einer OR von 1,94 ist das Risiko für Männer eine AI zu erleiden etwa doppelt so hoch wie für Frauen. Bei einer malignen OP-Indikation stieg die OR in der logistischen Regression sogar auf 2,4 an. Dies wird durch bisherige Arbeiten in der Literatur unterstützt, bei der Law et al. mit einer OR von 4,3 das männliche Geschlecht als Risikofaktor für eine AI nennen⁶⁶. In ihrer Arbeit beträgt die Insuffizienzrate insgesamt 10,2%. Betrachtet man die Geschlechter einzeln, bestehen bei 13,4% der Männer und 5,2% der Frauen Insuffizienzen⁶⁶. In der hier vorliegenden Arbeit zeigen sich ganz ähnliche Werte mit 13,5% Insuffizienzen bei Männern und 6,5% bei Frauen. Die Ergebnisse der vorgelegten Studie bestätigen somit diesen allgemein anerkannten Risikofaktor^{4,5,7,10,18,50,67,68}.

Als Erklärungsversuch bietet sich hier die unterschiedliche Anatomie des männlichen und weiblichen Beckens an. Durch das breitere weibliche Becken wird eine bessere intraoperative Übersicht, sowie ein geringeres Trauma durch das Zurückziehen des rektalen Stumpfes vermutet⁶⁶.

Die Durchführung einer neoadjuvanten Therapie stellte in der hier untersuchten Patientenkohorte ebenfalls einen Risikofaktor für die Entwicklung einer Anastomoseninsuffizienz dar. Auch dies wird durch entsprechende Daten aus der Literatur unterstützt^{4-6,10}. Begründet liegt das in der Veränderung der Kollagenstruktur der

extrazellulären Matrix durch die Strahlendosis. Hierdurch wird die Stabilität der Darmwand verändert, was zu einer AI beitragen kann⁶⁹. Weiterhin kommt es zu einer Veränderung der Gewebearchitektur mit entzündlicher Reaktion und Fibrosierung, was ebenfalls die Stabilität der Anastomosen reduziert. Eine verminderte Mikrogefäßdichte nach Radiatio kann ebenfalls nachgewiesen werden, was eine schlechtere Heilung durch schlechte Durchblutung der Anastomose nahelegt⁷⁰.

Ein immer wieder vermuteter Risikofaktor für die Entwicklung einer Anastomoseninsuffizienz ist die perioperative Einnahme von Cortison^{10,71}. Für das hier dargestellte Gesamtkollektiv wurde ein erhöhtes Risiko für eine Insuffizienz bei Cortisoneinnahme mit einer OR von 2,26 ermittelt.

In ihrer prospektiven Studie wiesen Sliker et al. ein 7-fach erhöhtes Risiko für eine Insuffizienz bei Cortisoneinnahme nach¹². Als zellbiologisch ursächlich hierfür wurden bereits im Rattenmodell eine verminderte Anastomosenheilung aufgrund Cortison bedingter Veränderung der Kollageneinlagerung sowie Verminderung der Migration von Entzündungszellen nachgewiesen⁷². Interessant ist die Feststellung, dass in der hier vorgelegten Studie besonders Patienten mit der OP-Indikation der Divertikulitis in der logistischen Regressionsanalyse sogar ein 5-fach erhöhtes Risiko für eine AI hatten (OR 5,42 bei KI-95% 1,65-17,85%, $p_c = 0,005^{**}$).

Eher selten in der Literatur diskutierte Parameter sind die pulmonalen Vorerkrankungen. Rencuzogullari et al. zeigten bei einer Studie mit Patienten ≥ 65 Jahren und Kolonresektion ein erhöhtes Risiko für Insuffizienz bei Vorliegen einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung im logistischen Regressionsmodell mit einer OR 1,44 (KI-95% 1,01-2,06)⁷¹. In Übereinstimmung hierzu konnte im hier untersuchten Gesamtkollektiv ein etwa 2-fach erhöhtes Risiko (OR 2,26) bewiesen werden.

Unerwartet in der hier vorgelegten Studie war allerdings der Nachweis eines 4,5-fach erhöhten Risikos (OR 4,47, KI-95% 1,79 – 11,16 mit $p_c = 0,001^{**}$) für eine Insuffizienz, insofern der pulmonal erkrankte Patient aufgrund einer Divertikulitis operiert wurde. Ähnliche Werte wiesen Sliker et al. in ihrer Studie zur perioperativen Cortisoneinnahme (OR 4,99; KI-95% 1,8-13,85) für das Auftreten einer Insuffizienz bei simultan bestehender pulmonaler Erkrankung und perioperativer Cortisoneinnahme nach¹². Sliker et al. und Rencuzogullari et al. bewiesen pulmonale Erkrankung und Cortisoneinnahme als Risikofaktoren für eine AI,

ohne jedoch bezüglich der Indikation zur Operation zu unterscheiden^{12,71}.

Es scheint, dass es einen Zusammenhang zwischen pulmonalen Erkrankungen und Cortisoneinnahme gibt, da bei einigen Erkrankungen (z.B. bei einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung) eine Cortisoneinnahme notwendig ist. So liegt die Vermutung nahe, dass gar nicht die Erkrankung, sondern die Steroideinnahme der Risikofaktor für die Insuffizienz ist. Dies schien jedoch in unserem Patientenkollektiv nicht der Fall zu sein, da sich sowohl gehäufte Insuffizienzen bei Patienten mit Cortisoneinnahme und Lungenerkrankung als auch bei Patienten mit entweder Cortisoneinnahme oder Lungenerkrankung beobachten ließen. Somit sind beide Faktoren unabhängig voneinander zu betrachten. Ob das Risiko für eine AI bei Vorliegen beider dieser Risikofaktoren kumulativ steigt, kann im Rahmen dieser Studie nicht geklärt werden.

Zu bemerken bleibt, dass vor allem bei Patienten mit entzündlichen Lungenerkrankungen (chronische Bronchitis, COPD, Pneumonie, Asbestose) ein erhöhtes Risiko für eine Insuffizienz bestand. Seltener hingegen trat eine Insuffizienz bei Asthma und nie bei Lungenembolie, Lungenemphysem, Lungenfibrose, pulmonaler Hypertonie, pulmonalen Metastasen, restriktiven Ventilationsstörungen und Lungensegmentresektionen auf. Gegebenenfalls spielt auch eine Rolle, dass im Indikationsfeld der Divertikulitispatienten signifikant mehr Patienten eine pulmonale Vorerkrankung hatten als die Karzinompatienten. Möglicherweise ist das als verstärkender Faktor zu werten.

Warum nun pulmonale Vorerkrankungen im Allgemeinen und speziell im Kollektiv der Divertikulitispatienten ein Risikofaktor für AI war, kann an dieser Stelle nicht abschließend beantwortet werden. Es kann darüber spekuliert werden, ob eine schlechtere Anastomosenheilung aufgrund einer (chronischen) Hypoxie eine Rolle spielt. Diese interessante Fragestellung muss jedoch im Rahmen speziell dafür geplanter Studien geklärt werden.

Eine bereits seit längerer Zeit bestehende Diskussion ist, ob die offene oder minimal-invasive Vorgehensweise in der kolorektalen Chirurgie einen Einfluss auf die Entwicklung einer Anastomoseninsuffizienz hat.

Arezzo et al. fanden in einer Metaanalyse von 23 Studien keinen signifikanten Unterschied zwischen offenem Vorgehen (Insuffizienz bei 8,9%) und einer laparoskopischen Operation mit einer Insuffizienzrate von insgesamt 7,6%⁶². Zur selben Schlussfolgerung kamen El-Gazzaz et al. bei einer unizentrischen Studie mit 4774 Patienten⁷³. Auch die prospektiv-

randomisierten Studien COST⁷⁴ und COLOR⁷⁵ fanden keinen Unterschied in Bezug auf Gesamtkomplikationen und insbesondere keine erhöhte Rate von Anastomoseninsuffizienzen im Vergleich zwischen offenen und laparoskopischen Operationen.

Die Heterogenität der Datenlage wird illustriert durch andere Arbeiten, bei denen bei laparoskopischem Vorgehen eine signifikant niedrige Rate an Anastomoseninsuffizienzen beschrieben wurde^{5,8,10,68}. Mungo et al. zeigten in einer großen Metaanalyse mit über 25.000 Patienten ein deutlich erhöhtes Risiko für eine Insuffizienz bei einem offenen Zugangsweg mit einer OR 1,72 (CI 95% 1,42 - 2,10)⁹. Hiermit übereinstimmend konnte in der hier vorgelegten Studie im Rahmen der logistischen Regression eine OR 2,27 (KI-95% 1,28 - 4,04) für eine AI bei offenem Vorgehen ermittelt werden. Dieser Effekt zeigte sich auch weiterhin, nachdem Patienten mit Notfall-Laparotomie aus der Berechnung herausgenommen wurden (OR 2,0440, 95%-KI 1,1459 – 3,6461, p=0,015).

Aufgeworfen wird somit die Frage, warum es zu solch unterschiedlichen Ergebnissen kommt:

Kritisch anzumerken ist in der Studie von El-Gazzaz et al., dass Patienten mit einer asymptomatisch, aber radiologisch nachgewiesenen Insuffizienz, sowie abdominellen Abszessen in Anastomosennähe ohne sicheren radiologischen Nachweis einer Insuffizienz ausgeschlossen wurden⁷³. In der weithin verwendeten Definition einer AI von Rahbari et al. finden diese Patienten allerdings Einschluss¹⁹.

Bei genauerer Prüfung der Metaanalyse von Arezzo et al.⁶² zeigte sich, dass die größte eingeschlossene randomisiert kontrollierte Studie (Guillou et al.⁷⁶) relevanten Limitationen in Bezug auf die Erfahrung der Operateure bei Laparoskopien unterlegen ist. An der Studie teilnehmende Chirurgen mussten mit 20 laparoskopischen Rektumresektionen vor Studienbeginn nur eine geringe Zahl an Eingriffen durchgeführt haben. Passend hierzu zeigte sich auch über den Studienverlauf eine deutlich fallende intraoperative Konversionsnotwendigkeit von 45% auf 15%. Trotz dieses Erfahrungsdefizits wurde nicht nur keine Überlegenheit des offenen Zugangswegs nachgewiesen, sondern auch kein signifikanter Unterschied festgestellt. Da 30% der insgesamt in die Metaanalyse eingeschlossenen laparoskopisch versorgten Patienten aus dieser Studie von Guillou et al. stammten⁷⁶, ist eine deutliche Beeinflussung der Ergebnisse zu erwarten und zu

hinterfragen, ob bei Operateuren mit initial höheren Fallzahlen nicht sogar eine Überlegenheit des laparoskopischen Zugangs nachzuweisen wäre.

Beispielsweise mussten Teilnehmer der COST- und COLOR-Studie^{74,75} vor Zulassung zur Studie nicht nur eine Mindestanzahl an Laparoskopien nachweisen, sondern auch ein ungekürztes OP-Video einer laparoskopischen kolorektalen Resektion einreichen, welches von einem unabhängigen Gremium auf die Qualität der Operationstechnik geprüft wurde. Auch in diesen Studien konnte kein Nachteil im operativen Ergebnis durch eine laparoskopische Technik belegt werden.

Insgesamt scheint deutlich zu werden, dass das minimal-invasive Vorgehen gerade bei den jüngeren Studien sowie im hier untersuchten Patientenkollektiv mit einer Reduktion der Rate von Anastomoseninsuffizienzen assoziiert ist. Dies unterstützt den aktuellen Trend in der Viszeralchirurgie zur Minimalisierung des Zugangstraumas.

Obwohl der Genuss von Alkohol und Nikotin in der Literatur wiederholt als Risikofaktor für eine Insuffizienz beschrieben wurde^{10,11}, konnte in dieser Studie keine entsprechende Korrelation nachgewiesen werden. Möglicherweise liegt die Ursache dafür im retrospektiven Studiendesign. Diese Parameter wurden nicht explizit abgefragt, sondern aus den anästhesiologischen Anamnesebögen und den Diagnoselisten der Patienten entnommen. Es erfolgte keine explizite Abfrage diesbezüglich, sodass einige fehlende Angaben durchaus zu erwarten sind. Die Klärung dieser Fragestellung bleibt prospektiven Studien überlassen.

4.4 Rolle des „protektiven“ Stomas bei Anastomoseninsuffizienzen

Die Wissenschaft ist sich trotz zahlreicher Studien und großer Metaanalysen uneinig, ob ein protektives Stoma eine AI verhindern kann^{1,51,77}. Diese Uneinigkeit liegt größtenteils darin begründet, dass es keine einheitliche Definition der AI gibt²². Kleinere Insuffizienzen bleiben, wie oben bereits erwähnt, eventuell aufgrund fehlender Symptomatik unter Stomaprotektion klinisch inapparent.

In der hier vorgelegten Arbeit ließ sich keine Reduktion von Insuffizienzen bei Stomaanlage nachweisen.

Klar scheint zu sein, dass bei vorgeschaltetem Stoma die Komplikationen einer Insuffizienz deutlich milder verlaufen. Zahlreiche Arbeiten bewiesen eine niedrigere Mortalität, seltenere Notwendigkeit einer operativen Revision und mildere Symptome bei AI unter Stomaprotektion^{2,78}.

Entsprechend konnten auch in dieser Studie bei AI signifikant seltener laborchemisch erhöhte Infektwerte nachgewiesen werden, wenn die Anastomose unter Stomaprotektion stand. Im aufgezeigten Kontext lässt sich somit auf eine geringere generalisierte inflammatorische Reaktion des Körpers und somit mildere Symptomatik bei Insuffizienz schließen.

Dies sind schlagkräftige Argumente, die für die Anlage eines protektiven Enterostoma sprechen. Jedoch sollte die Anlage eines auch temporär geplanten Stomas gut überlegt sein. Zwischen 12-32% dieser Stomata werden in der Realität nicht zurückverlegt²³⁻²⁷. Hierbei müssen auch Konsequenzen wie Dehydratation bei erhöhtem Flüssigkeitsverlust über das Stoma sowie psychosoziale Probleme und die Minderung der Lebensqualität mit einbezogen werden²².

Weiterhin besteht zur Stomarückverlagerung die Notwendigkeit eines zusätzlichen operativen Eingriffs, bei welchem die Risiken nicht unterschätzt werden sollten. Sharma et al. hatten in einer groß angelegten Studie mit etwa 5500 Patienten bei 9% der Patienten größere Komplikationen und bei 8% der Patienten kleinere Komplikationen aufgezeigt. Insgesamt traten auch 32 Todesfälle auf⁷⁹. Auch in der vorliegenden Arbeit verstarb ein Patient im Rahmen einer Stomarückverlagerung.

Aus all diesen Gründen wurde die Praktik der niederschweligen routinemäßigen Anlage eines protektiven Stomas verlassen. Indikationen zur Anlage orientieren sich beim einzelnen Patienten aktuell an bestehenden Risikofaktoren für eine AI. Eingang hat diese Praktik bereits in die "S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom" gefunden. Bei Anlage einer tiefen Anastomose im Rahmen einer totalen mesokolischen Exzision bei Rektumkarzinom empfiehlt die Leitlinie klar die Anlage eines protektiven Stomas wegen der Kombination eines erhöhten AI-Risikos der tief liegenden Anastomosen sowie der Reduktion an Komplikationen bei Auftreten einer AI⁸⁰.

Weiterhin ergeht in der S3-Leitlinie Divertikelkrankheit/Divertikulitis die Empfehlung zur Anlage eines Stomas bei perforierter Sigmadivertikulitis mit generalisierter Peritonitis³⁴.

In der hier vorliegenden Arbeit zeigte sich im Gesamtkollektiv eine schlechtere Überlebensrate bei Vorhandensein eines protektiven Stomas. Möglicherweise lässt sich das durch ein bereits präoperativ bestehendes erhöhtes Risikoprofil erklären, aufgrund dessen der Operateur sich zur Anlage eines Stomas entschied.

4.5 Vorgehen zur Erkennung und Diagnose einer Anastomoseninsuffizienz

AI können in verschiedenen Ausprägungen auftreten: von der asymptomatischen Mikroinsuffizienz über eine Fistulierung mit vaginalen oder urethralen Stuhlabgängen bis hin zu einem schweren septischen Geschehen. Entsprechend unterschiedlich und teils unspezifisch fallen auch die Symptome aus. Bezeichnend hierfür ist, dass bei 78 Patienten mit AI in dieser Studie 12 verschiedene Symptome erfasst wurden, durch welche die AI primär auffiel. Erst nach Auffallen eines dieser Symptome erfolgte die Durchführung einer CT. In der durchgeführten Schnittbildgebung konnten $\frac{3}{4}$ der Insuffizienzen detektiert werden. Dieser Prozentsatz deckt sich mit verschiedenen anderen Untersuchungen bezüglich Sichtbarkeit von AI in CT-Untersuchungen⁸¹⁻⁸⁴. Eine Aussage bezüglich der Sensitivität und Spezifität der CT kann aufgrund der hier vorgelegten Daten nicht getroffen werden, da keine Erfassung der falsch-negativen Patienten erfolgte.

Als internationaler Konsens zeigt sich, dass die CT weiterhin als Goldstandard für die Diagnostik einer AI gilt und zur Verbesserung der Sensitivität rektal Kontrastmittel gegeben werden sollte^{85,86}.

Wenig überraschend ist, dass eine Erhöhung von laborchemisch bestimmten Inflammationsparametern Hinweise auf eine AI geben⁸⁷⁻⁹⁰.

Dementsprechend ließ sich auch in dieser Arbeit bei 48% der Patienten als häufigstes „Symptom“ ein auffälliger Laborbefund mit erhöhten Werten für Leukozyten oder CRP nachweisen. Auch Yeung et al. empfahlen in ihrer Metaanalyse die Bestimmung des CRP-Wertes vor allem am 4. und 7. postoperativen Tag⁴⁷. Su'a et al. erweiterten in ihrer Arbeit das Spektrum der Laborparameter um das Interleukin-6 und konnten bei Patienten mit AI bereits am vierten postoperativen Tag eine signifikante Erhöhung feststellen⁸⁸.

Im Kollektiv der vorliegenden Arbeit wurde in der Mehrheit der Fälle die Diagnose der AI innerhalb der ersten postoperativen Woche gestellt. 20% der AI fielen innerhalb der ersten drei Tage auf, 43% der Patienten bis zu 5. Tag und 63% der Patienten wurden bis zum 7. Tag symptomatisch.

Das Stellen der Diagnose einer Insuffizienz kann vor allem wegen der unspezifischen Symptome herausfordernd sein. Stearns et al. konnten in ihrer Analyse zwar bereits innerhalb der ersten 36 Stunden nach der Operation signifikante Erhöhungen von Atemfrequenz, Herzfrequenz und Temperatur nachweisen, jedoch erfolgte die Diagnosestellung der AI erst durchschnittlich am 7. postoperativen Tag⁴⁸. Diese zeitliche Diskrepanz kann darin begründet liegen, dass die genannten vegetativen Veränderungen auch durch andere perioperative Veränderungen, wie z.B. Schmerzen erklärbar sind und die Diagnosestellung erst nach Auftreten von spezifischeren Symptomen erfolgte.

Neben messbaren Parametern wie Infektwerten und Vitalparametern sollten allerdings auch subjektive Befunde wie der Allgemeinzustand der Patienten mit in die Beurteilung des behandelnden Teams einfließen. In der vorliegenden Arbeit konnte eine signifikant höhere Mortalität für Patienten mit schlechtem AZ gezeigt werden. Ein Drittel der Patienten mit schlechtem AZ bei insuffizienter Anastomose verstarb während des ersten postoperativen Monats, hingegen nur 4% der Patienten ohne AZ-Verschlechterung. Dies unterstreicht die Bedeutung der klinischen Einschätzung von Patienten.

Eine AI- Diagnose zu stellen kann sehr diffizil und herausfordernd sein. Als diagnostisch sinnvolles Vorgehen scheint sich somit eine erhöhte Aufmerksamkeit gegenüber klinischen und laborchemischen Symptomen zu bewähren. Beachtet werden sollte auch eine Kombination dieser Befunde sowie subjektive Parameter wie beispielsweise eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes. Bei auffälligen Befunden sollte die niederschwellige Indizierung einer CT-Untersuchung folgen. Bei blandem CT-graphischem Befund und bestehenden klinischen Auffälligkeiten kann großzügig über die Indikation zur Koloskopie oder Second-Look-Operation diskutiert werden.

4.6 Folgen der Anastomoseninsuffizienz in Bezug auf die Gesamtmortalität

Wie im Einleitungsteil ausgeführt, gibt es eine große Heterogenität in der Herangehensweise, wenn eine Anastomoseninsuffizienz nach kolorektalen Operationen detektiert wird.

In der vorgelegten Studie zeigte sich ein signifikant schlechteres Überleben für Patienten mit AI im Vergleich zu Patienten mit suffizienter Anastomose. Patienten mit AI hatten bereits nach dem ersten postoperativen Monat ein um 4% schlechteres Überleben (98% vs. 94%). Dies steigerte sich nach 2 Jahren postoperativ auf 6% (94% vs. 88%), so dass die Entwicklung einer AI auch mit einer erhöhten langfristigen Mortalität einherging.

Überraschend ist diese Tatsache nicht, da es sich bei einer AI um eine Komplikation mit hohem Risiko für eine Systeminfektion handelt, wenn Darminhalt nach extraluminal gerät. Nimmt man einen schlechten AZ als Zeichen für eine schwere Systeminfektion an, so zeigt sich passend zu dieser These auch das signifikant schlechtere Überleben von Patienten, welche klinisch als erstes mit dem Symptom „schlechter AZ“ auffielen. Insbesondere im postoperativen 30-Tage-Intervall verstarben deutlich mehr Patienten (Überlebensrate schlechter AZ: ja vs. nein, 66,7% vs. 95,8%).

Die Überlebensrate nach AI an der Universitätsklinik Würzburg beträgt nach 30 Tage 93,6% (SD 90,8%-96,4%) im Vergleich zu einer Überlebensrate von 97,9% (SD 97,3%-98,5%) bei Patienten mit suffizienter Anastomose. Da AI häufig mit anderen Problemen, einer erhöhten Komorbidität sowie einer schwereren Grunderkrankung einhergehen, ist dies nicht als kausale Folge der AI anzusehen. Möchte man nun die Überlebensrate bei AI in der Literatur vergleichen, muss man erneut die unterschiedlichen Patientengruppen berücksichtigen. In den meisten Fällen handelt es sich um Patientenkollektive mit einer malignen Grunderkrankung bzw. einem kolorektalen Karzinom. Ebenfalls handelt es sich primär um Studien mit dem Endpunkt eines 30-Tage-Überlebens oder Überlebens während des Krankenhausaufenthalts. Hier zeigte sich eine Spannweite der Überlebensrate von 81,7%-95%^{63,91-93}. Somit befindet sich die Überlebensrate des hier dargestellten Patientenkollektivs im internationalen Vergleich an der oberen Grenze. Dies entspricht etwa den Zahlen von Gessler et al., bei denen nach kolorektalen AI unter Einschluss aller Indikationen zur Resektion eine Überlebensrate von 95% nach 30 Tagen beobachtet wurde⁸¹.

In einer großen Studie zu Rektumkarzinomen mit 17.000 Patienten publizierten Jannasch et al. auch Daten zum Überleben nach 1 Jahr (84,6%), 2 Jahren (79,3%) und 5 Jahren (61,5%)⁶⁴. Zieht man den Vergleich zu den hier ermittelten Daten (Überleben 1 Jahr 87,7%, 2 Jahre 87,7% und 5 Jahre 83,0%) scheint in dieser Studie ein besseres Überleben bewiesen zu werden. Allerdings sollte dies kritisch betrachtet werden, da bei einem reinen Kollektiv mit CA-Patienten vor allem langfristig mit einem schlechteren Überleben aufgrund der malignen Erkrankung zu rechnen ist. Hier scheint bei der Frage nach möglichst guter Therapie einer AI das kurzfristige Überleben ein besserer Vergleichsparameter zu sein.

Dennoch zeigen die hier ermittelten Zahlen im Vergleich, dass das Therapieregime am UKW sehr gut zu sein scheint, da es sich im internationalen Vergleich gut positionieren kann.

4.7 Management der Anastomoseninsuffizienz

Im Rahmen der Untersuchung des Komplikationsmanagements lag der Fokus auf denjenigen Patienten mit AI, welche einen kontinuierlichkeitserhaltenden Therapieversuch erhielten und bereits mit protektivem Stoma versorgt waren oder im Rahmen der Therapie eins erhielten. Trotzdem wird zunächst die Gruppe der Patienten, die eine Auflösung der Anastomose im Sinne einer Hartmannsituation erhielten, kurz diskutiert:

Patienten, welche direkt eine Auflösung der Anastomose im Sinne der Schaffung einer Hartmann-Situation als Therapie der AI erhielten, zeigten insgesamt ein signifikant schlechteres Überleben. Bereits nach 30 Tagen war die Überlebensrate um 10 % schlechter als bei den Patienten mit kontinuierlichkeitserhaltender Therapie und Stoma (95% vs. 85%). Hier stellt sich die Frage nach Ursache und Wirkung. Es darf vermutet werden, dass nicht die Tatsache der Anlage einer Hartmann-Situation zum schlechteren Überleben führte, sondern dass es eher ein Hinweis dafür ist, dass Patienten mit schwererem klinischen Verlauf eine Diskontinuitätsresektion erhielten. Somit führte möglicherweise gar nicht die Therapie zu dem früheren Versterben, sondern die Gesamtsituation des Patienten.

Alle Patienten der betrachteten kontinuierlichkeitserhaltenden Gruppen erhielten eine antibiotische Therapie und standen unter Stomaprotektion. Dieses wurde entweder im Rahmen der Primäroperation oder der Insuffizienztherapie angelegt. Unterteilt wurde demnach in 5 Gruppen:

- keine weitere Intervention
- rektaler Spülkatheter
- Übernähung der Anastomose
- Spülkatheter und Übernähung
- komplette Neuanlage der Anastomose

Welche Überlegungen des betreuenden Arztes zur Veranlassung welcher Therapie führte, ist nicht dokumentiert. Führte man einen Log Rank Test durch und verglich die einzelnen Therapiegruppen miteinander, zeigte sich für keine Gruppe ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil.

Als weiteren Parameter, um über die Qualität der Therapieregime zu urteilen, kann man die Notwendigkeit einer operativen Revision heranziehen. Diese betrug im Kollektiv der Patienten mit AI 39%. Betrachtet wurden hierbei allerdings nur notwendige Operationen zum Beherrschen von Komplikationen der AI. Operationen wie Stomarückverlagerungen waren nicht inkludiert. Statistisch zeigte sich jedoch für keine der Therapiegruppen eine erhöhte Revisionsnotwendigkeit.

Eine Aussage darüber zu treffen, welche der Therapieoptionen die „beste“ war, ist nicht möglich. Daraus ist abzuleiten, dass es kein „Standardprozedere“ gibt, sondern die Notwendigkeit besteht, abhängig von Patient, klinischer Situation und Stabilität des Patienten eine individuelle Entscheidung zu treffen. Bei vergleichbarem Gesamtüberleben im internationalen Vergleich sowie keinem relevanten Unterschied bezüglich des Überlebens einzelner Therapieregime und der Revisionsnotwendigkeit lässt sich zusammenfassen, dass alle Optionen, die hier dargestellt wurden, geeignet sind, um die Folgen der AI zu beherrschen. Die Therapieentscheidung bleibt daher individuell.

4.8 Limitationen

Bei der vorgelegten Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Studie mit den entsprechenden Limitationen. Da keine systematische Nachbeobachtung im Sinne von geplanten Einbestellungen nach einem vorgegebenen Untersuchungsprotokoll erfolgte, sondern nur eingetretene Ereignisse dokumentiert wurden, kann eine gewisse Verzerrung in Bezug auf Komplikationen nicht ausgeschlossen werden.

Aufgrund des lang andauernden Datenbearbeitungszeitraums flossen zum Teil etwas ältere Daten in die Analyse mit ein (Resektionszeitraum 2009- 2013). Dementsprechend spielten auch modernere Operationsverfahren wie die Roboter-assistierte-Chirurgie keine Rolle in der Analyse. Positiv hervorzuheben ist jedoch eine konsekutiv lange Nachbeobachtungsphase von teils über 7 Jahren.

Außerdem besteht Verbesserungspotential bei der Dokumentationsqualität. Beispielfhaft seien hier fehlende Daten bei der Erhebung des Divertikulitisstadiums (8/287), des intraoperativen Blutverlustes (67/744), des ASA-Scores (6/744), einer stattgehabten neoadjuvanten Therapie (5/306) und der durchgeführten CT-Bildgebung (2/78) genannt.

4.9 Zusammenfassung und Fazit für die Praxis

Der Wunsch, AI bei jedem Patienten zu vermeiden, scheint nicht realisierbar zu sein, sodass der Fokus daraufgelegt werden sollte, Risikofaktoren zu identifizieren und reduzieren, Insuffizienzen so früh wie möglich zu detektieren und die bestmögliche Therapie für den einzelnen Patienten zu wählen.

Patientenbezogene Risikofakten wie beispielsweise männliches Geschlecht können nicht verändert werden. Jedoch gibt es Parameter, auf welche perioperativ Einfluss genommen werden kann. Diese Studie bestätigte, dass eine laparoskopische Operation das Risiko für eine AI senkt. Nach Möglichkeit sollte man sich also - bei ausreichender chirurgischer Erfahrung und wenn es der Zustand der Patient erlaubt - für diese minimalinvasive Variante entscheiden.

Außerdem sollten bezüglich des vermuteten Risikofaktors der pulmonalen Erkrankungen prospektive Studien erfolgen, welche klären, welche Arten von pulmonalen Erkrankungen einen Einfluss nehmen und warum. Sollte sich eine Hypoxie an der Anastomose als Ursache zeigen, könnte die Möglichkeit einer intraoperativen Verwendung einer Indocyaningrün (ICG)-Fluoreszenzangiographie in Betracht gezogen werden. Benčurik et al. zeigten bei 15% der Patienten eine Nachresektion bei schlechter intraoperativer Perfusion sowie eine Reduktion der AI-Rate von 19% auf 9% unter Verwendung dieser Technik⁹⁴. Bei der Frage nach Praktikabilität dieser Methode konnten De Nardi et al. eine Verlängerung der OP-Dauer um nur 5 min zeigen⁹⁵. Verwendet wird diese Methode bereits im UKW. Die Sektion

für Rekonstruktive Chirurgie des UKW verwendet die ICG-Fluoreszenzangiographie gelegentlich zur intraoperativen Perfusionsdarstellung bei Lappenplastiken⁹⁶. Eine Studie mit ICG-Darstellung der Anastomosenperfusion speziell bei Patienten mit pulmonaler Erkrankung könnte hier Aufschluss bringen.

Weiterhin konnte bestätigt werden, dass ein protektives Enterostoma eine AI nicht verhindern, aber ihre Symptome deutlich mildern kann. Somit sollte bei Patienten mit entsprechend hohem Risikoprofil die Anlage eines protektiven Stomas immer diskutiert werden.

Da gezeigt werden konnte, dass Patienten mit AI oft zunächst nur durch unspezifische Symptome auffallen, sollte niederschwellig eine CT-Diagnostik erfolgen, jedoch hierbei beachtet werden, dass eine unauffällige CT nicht als AI-Ausschluss gewertet werden darf. Knapp $\frac{1}{4}$ der Insuffizienzen konnten in dieser Studie CT-graphisch nicht dargestellt werden. Die Höhe dieser Zahl an falsch-negativen CT-Befunden deckt sich mit der Literatur^{81–84}. Bei Durchführung einer CT sollte auf die Gabe von rektalem und oralem Kontrastmittel geachtet werden. Durch die Gabe von rektalem Kontrastmittel konnten Marres et al. eine deutliche Verbesserung von Sensitivität und Spezifität für AI nachweisen (Sensitivität 47% vs. 78%, Spezifität 88% vs. 94%). Erreichte entweder das orale oder das rektale Kontrastmittel die Anastomose, stieg die Sensitivität auf 93% und die Spezifität auf 97%⁸⁵.

Bei Patienten mit Cortisoneinnahme fanden sich häufig keine erhöhten Laborparameter, sodass explizit bei dieser Patientengruppe auch niederschwellig an eine CT-Diagnostik gedacht werden sollte. Alternativ kann bei diesem Patientenkollektiv auch eine routinemäßige postoperative Darstellung der Anastomose mittels Endoskopie diskutiert werden.

Betrachtet man das durchgeführte Komplikationsmanagement, kann keine explizite Empfehlung zu einer speziellen Therapieoption gegeben werden. Die Entscheidung über die Invasivität einer Maßnahme (konservativ vs. interventionell vs. operativ) bleibt patientenabhängig. Die Mortalität bei AI am UWK fügt sich nicht nur gut in den internationalen Kontext ein, sondern positioniert sich sogar an der unteren Grenze. Dies bestätigt ein gut funktionierendes Therapieregime bei hoher Expertise, welches beibehalten werden sollte.

Diskutiert werden sollte die Option der Implementierung eines Score Systems zur früheren Detektion von AI. Als Vorbild dienen kann hier der von den Kollegen den Dulk et al. entwickelte Score, welcher bereits in der klinischen Praxis eine schnellere Diagnosestellung der AI beweisen konnte. Unter der Verwendung dieses Scores, welcher ein postoperatives Protokoll mit verschiedenen klinischen und laborchemischen Parametern überwacht, konnten AI durchschnittlich 2 Tage früher detektiert werden als ohne Überwachungsprotokoll⁹⁷. Überprüft wurden allgemeine Werte wie Vitalparameter (Herzfrequenz, Atemfrequenz, Temperatur, AZ, kognitiver Status, Sondenernährung), Laborparameter (Infektwerte, Nierenfunktion) und abdomineller Untersuchungsbefund (Passagestörung, Fasziendehiszenz, Schmerzen). Ab einer definierten Punktzahl sollte umgehend die CT-Diagnostik erfolgen. Die Implementierung eines solchen Scores in den klinischen Alltag scheint praktikabel, da alle erforderlichen Daten bereits über die pflegerische und ärztliche Visite erhoben und über die elektronische Patientenkurve dokumentiert werden. Durch Einpflegen einer Software, welche das Erreichen einer definierten Grenzpunktzahl signalisiert, könnte die Zeit zur CT und zur Diagnosestellung verkürzt werden.

Da sich durch eine frühere Diagnosestellung Folgen der AI klinisch mildern lassen und die Mortalitätsrate sinkt, könnte ein solches Modell durchaus interessant sein und ein hilfreiches Tool für die Zukunft darstellen.

5 Zusammenfassung

Eine gefürchtete Komplikation nach Resektionen am Kolon mit Wiederherstellung der Kontinuität ist das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz (AI). Der Prozess der Diagnosestellung und das therapeutische Vorgehen sind zentrumsspezifisch und sehr heterogen. Ziel dieser Promotionsarbeit war die deskriptive Darstellung der Prävalenz, Diagnostik und Therapie von AI, um anhand dieser Daten ein bestimmtes zu favorisierendes Vorgehen zur AI-Behandlung herauszuarbeiten.

Es wurde eine retrospektive unizentrische Analyse durchgeführt. Diese umfasste eine Kohorte von 744 Patienten, welche von 2009 bis 2013 am Universitätsklinikum Würzburg unter Kontinuitätserhalt kolorektal reseziert wurden. Es erfolgte eine deskriptive und statistische Auswertung mittels uni- und multivariater Analysen in Bezug auf Demographie, Risikofaktoren für die Entwicklung einer AI und den Erfolg der einzelnen Therapiekonzepte.

Während der Nachbeobachtungsphase vom im Mittel 2,5 Jahren entwickelten 10,48% der Patienten eine AI. 60% der Insuffizienzen wurden während der ersten 7 postoperativen Tage detektiert. Als Risikofaktoren konnten indikationsunabhängig männliches Geschlecht, offener Zugangsweg und pulmonale Erkrankungen herausgearbeitet werden. Indikationsspezifisch zeigte sich eine Zunahme des AI-Risikos bei Divertikulitis-Patienten mit pulmonalen Erkrankungen (OR 4,5) und Cortisoneinnahme (OR 5,4). Auffällig wurden Patienten mit AI durch heterogene und teils unspezifische Symptome – am häufigsten durch Fieber (28,21%) und auffällige Laborwerte (48,72%). Eine folgende CT-Diagnostik bestätigte die Diagnose in 76,32% der Fälle und war in 24,48% falsch negativ. Patienten mit schlechtem AZ bei Diagnose der AI zeigten eine signifikant höhere Mortalität. Ein protektives Stoma konnte eine AI nicht verhindern, aber ihre Symptome und die Schwere des Verlaufs abmildern. Gemessen an der Überlebensrate und der Revisionspflichtigkeit unterschieden sich die durchgeführten Maßnahmen beim Versuch der Kontinuitätserhaltenden Therapie nicht in Bezug auf den Erfolg der Therapie.

Wie Insuffizienz- und Mortalitätsrate nach AI zeigen, ist diese unizentrische Analyse international vergleichbar. Die Ableitung einer generellen Empfehlung zur therapeutischen Vorgehensweise bei AI ist nicht möglich. Vielmehr sind alle dargestellten Maßnahmen zur Beherrschung der AI sinnvoll, während die Wahl der Vorgehensweise weiterhin eine Individualentscheidung bleibt.

6 Literaturverzeichnis

1. Fratrić, I. *et al.* Value of protective stoma in rectal cancer surgery. *Med. Pregl.* **69**, 73–78 (2016).
2. Gastinger, I. *et al.* Protective defunctioning stoma in low anterior resection for rectal carcinoma. *Br. J. Surg.* **92**, 1137–1142 (2005).
3. Niu, L., Wang, J., Zhang, P. & Zhao, X. Protective ileostomy does not prevent anastomotic leakage after anterior resection of rectal cancer. *J. Int. Med. Res.* **48**, 1–10 (2020).
4. Pommergaard, H. C. *et al.* Preoperative risk factors for anastomotic leakage after resection for colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis.* **16**, 662–671 (2014).
5. Arron, M. N. N. *et al.* Trends in risk factors of anastomotic leakage after colorectal cancer surgery (2011–2019): A Dutch population-based study. *Color. Dis.* **23**, 3251–3261 (2021).
6. Park, J. S. *et al.* Multicenter analysis of risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic rectal cancer excision: the Korean laparoscopic colorectal surgery study group. *Ann. Surg.* **257**, 665–671 (2013).
7. Rullier, E. *et al.* Risk factors for anastomotic leakage after resection of rectal cancer. *Br. J. Surg.* **85**, 355–358 (1998).
8. Masoomi, H. *et al.* Outcomes of laparoscopic versus open colectomy in elective surgery for diverticulitis. *World J. Surg.* **35**, 2143–2148 (2011).
9. Mungo, B., Papageorge, C. M., Stem, M., Molena, D. & Lidor, A. O. The Impact of Operative Approach on Postoperative Complications Following Colectomy for Colon Cancer. *World J. Surg.* **41**, 2143–2152 (2017).
10. Midura, E. F. *et al.* Risk factors and consequences of anastomotic leak after colectomy: a national analysis. *Dis. Colon Rectum* **58**, 333–338 (2015).
11. Sørensen, L. T. *et al.* Smoking and alcohol abuse are major risk factors for anastomotic leakage in colorectal surgery. *Br. J. Surg.* **86**, 927–931 (1999).
12. Slieker, J. C. *et al.* Long-term and Perioperative Corticosteroids in Anastomotic Leakage: A Prospective Study of 259 Left-Sided Colorectal Anastomoses. *Arch. Surg.* **147**, 447–452 (2012).
13. Dulskas, A. *et al.* Anastomotic Leak Impact on Long-Term Survival after Right Colectomy for Cancer: A Propensity-Score-Matched Analysis. *J. Clin. Med.* **11**, 4375 (2022).
14. Juvik, A. F., Nielsen, S., Tolstrup, M. B., Lykke, J. & Klein, M. Anastomotic

technique is not associated with leakage rate after right hemicolectomy. *Dan. Med. J.* **67**, 1–11 (2020).

15. Gustafsson, P., Jestin, P., Gunnarsson, U. & Lindfors, U. Higher frequency of anastomotic leakage with stapled compared to hand-sewn ileocolic anastomosis in a large population-based study. *World J. Surg.* **39**, 1834–1839 (2015).
16. Koneru, S. *et al.* Right hemicolectomy anastomotic leak study: a review of right hemicolectomy in the binational clinical outcomes registry (BCOR). *ANZ J. Surg.* **93**, 1646–1651 (2023).
17. Veyrie, N. *et al.* Anastomotic leakage after elective right versus left colectomy for cancer: prevalence and independent risk factors. *J. Am. Coll. Surg.* **205**, 785–793 (2007).
18. Sciuto, A. *et al.* Predictive factors for anastomotic leakage after laparoscopic colorectal surgery. *World J. Gastroenterol.* **24**, 2247 (2018).
19. Rahbari, N. N. *et al.* Definition and grading of anastomotic leakage following anterior resection of the rectum: A proposal by the International Study Group of Rectal Cancer. *Surgery* **147**, 339–351 (2010).
20. Fielding, L. P., Stewart-Brown, S., Blesovsky, L. & Kearney, G. Anastomotic integrity after operations for large-bowel cancer: A multicentre study. *Br. Med. J.* **281**, 411–414 (1980).
21. Guyton, K. L., Hyman, N. H. & Alverdy, J. C. Prevention of Perioperative Anastomotic Healing Complications: Anastomotic Stricture and Anastomotic Leak. *Adv. Surg.* **50**, 129–141 (2016).
22. Hanna, M. H., Vinci, A. & Pigazzi, A. Diverting ileostomy in colorectal surgery: when is it necessary? *Langenbeck's Arch. Surg.* **400**, 145–152 (2015).
23. Waterland, P., Goonetilleke, K., Naumann, D. N., Sutcliff, M. & Soliman, F. Defunctioning Ileostomy Reversal Rates and Reasons for Delayed Reversal: Does Delay Impact on Complications of Ileostomy Reversal? A Study of 170 Defunctioning Ileostomies. *J. Clin. Med. Res.* **7**, 685 (2015).
24. Lordan, J. T., Heywood, R., Shirol, S. & Edwards, D. P. Following anterior resection for rectal cancer, defunctioning ileostomy closure may be significantly delayed by adjuvant chemotherapy: a retrospective study. *Colorectal Dis.* **9**, 420–422 (2007).
25. David, G. G. *et al.* Loop ileostomy following anterior resection: is it really temporary? *Colorectal Dis.* **12**, 428–432 (2010).
26. den Dulk, M. *et al.* A multivariate analysis of limiting factors for stoma reversal in patients with rectal cancer entered into the total mesorectal excision (TME) trial: a retrospective study. *Lancet. Oncol.* **8**, 297–303 (2007).
27. Junginger, T. *et al.* Permanent stoma after low anterior resection for rectal cancer. *Dis. Colon Rectum* **53**, 1632–1639 (2010).

28. Renner, K. *et al.* Die kollaterale Gefäßversorgung des linken Hemikolons: Historische Beobachtungen und aktuelle klinische Bedeutung. *Chirurg* **74**, 575–578 (2003).
29. Schwilden, E. D. Anatomie und Physiologie im Splanchnikusgebiet. *Gefässchirurgie* **11**, 148–158 (2006).
30. Zeng, J. & Su, G. High ligation of the inferior mesenteric artery during sigmoid colon and rectal cancer surgery increases the risk of anastomotic leakage: A meta-analysis. *World J. Surg. Oncol.* **16**, 157 (2018).
31. Delvaux, M. Diverticular disease of the colon in Europe: Epidemiology, impact on citizen health and prevention. *Aliment. Pharmacol. Ther. Suppl.* **18**, 71–74 (2003).
32. Strate, L. L., Modi, R., Cohen, E. & Spiegel, B. M. R. Diverticular disease as a chronic illness: Evolving epidemiologic and clinical insights. *Am. J. Gastroenterol.* **107**, 1486–1493 (2012).
33. Hansen O & Stock W. Prophylaktische Operation bei der Divertikelkrankheit des Kolons – Stufenkonzept durch exakte Stadieneinteilung. *Langenbeck's Arch. Surg.* **115**, 1257–1260 (1999).
34. Leifeld, L. *et al.* S3-Leitlinie Divertikelkrankheit/Divertikulitis – Gemeinsame Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV). *Z. Gastroenterol.* **60**, 613–688 (2022).
35. Leifeld, A. L. *et al.* S2k-Leitlinie Divertikelkrankheit/Divertikulitis 1 S2k Guidelines Diverticular Disease/Diverticulitis. *Ger. J. Gastroenterol.* **52**, 663–710 (2014).
36. Rieder, F., Zimmermann, E. M., Remzi, F. H. & Sandborn, W. J. Crohn's disease complicated by strictures: A systematic review. *Gut* **62**, 1072–1084 (2013).
37. Flemming, S., Kim, M. & Germer, C. T. Terminal ileitis in Crohn's disease—Is primary surgery the better treatment? *Chirurg* **92**, 16–20 (2021).
38. Jansen-Winkel, B., Lyros, O., Lachky, A., Teich, N. & Gockel, I. Technik der laparoskopischen Proktokolektomie. *Der Chir.* **88**, 777–784 (2017).
39. Germer, C. T. & Isbert, C. Operative Therapie chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen. *Der Internist 2014 558* **55**, 918–924 (2014).
40. Tremaine, W. J. Is indeterminate colitis determinable? *Curr. Gastroenterol. Rep.* **14**, 162–165 (2012).
41. Loertzer, H. *et al.* Vaginaler Beckenbodenrepair. *Urologe* **48**, 1038–1043 (2009).
42. Andromanakos, N. P., Pinis, S. I. & Kostakis, A. I. Chronic severe constipation. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* **27**, 204–214 (2015).
43. Schlegel, R. D., Dehni, N., Parc, R., Caplin, S. & Tiret, E. Results of reoperations in colorectal anastomotic strictures. *Dis. Colon Rectum* **44**, 1464–1468 (2001).

44. Luchtefeld, M. A., Milsom, J. W., Senagore, A., Surrell, J. A. & Mazier, W. P. Colorectal anastomotic stenosis results of a survey of the ASCRS membership. *Dis. Colon Rectum* **32**, 733–736 (1989).
45. Fasth, S., Hedlund, H., Svaninger, G. & Hulten, L. Autosuture of low colorectal anastomosis. *Acta Chir. Scand.* **148**, 535–539 (1982).
46. Horesh, N. *et al.* Considerations for Hartmann’s reversal and Hartmann’s reversal outcomes—a multicenter study. *Int. J. Colorectal Dis.* **32**, 1577–1582 (2017).
47. Yeung, D. E., Peterknecht, E., Hajibandeh, S., Hajibandeh, S. & Torrance, A. W. C-reactive protein can predict anastomotic leak in colorectal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Colorectal Dis.* **36**, 1147–1162 (2021).
48. Stearns, A. T. *et al.* Physiological changes after colorectal surgery suggest that anastomotic leakage is an early event: a retrospective cohort study. *Color. Dis.* **21**, 297–306 (2019).
49. Hedrick, T. L. & Kane, W. Management of Acute Anastomotic Leaks. *Clin. Colon Rectal Surg.* **34**, 400–405 (2021).
50. Boyce, S. A., Harris, C., Stevenson, A., Lumley, J. & Clark, D. Management of Low Colorectal Anastomotic Leakage in the Laparoscopic Era: More Than a Decade of Experience. *Dis. Colon Rectum* **60**, 807–814 (2017).
51. Gu, W. & Wu, S. Meta-analysis of defunctioning stoma in low anterior resection with total mesorectal excision for rectal cancer: evidence based on thirteen studies. *World J. Surg. Oncol.* **13**, 9 (2015).
52. Diederer, K. *et al.* Outcome after restorative proctocolectomy and ileal pouch–anal anastomosis in children and adults. *Br. J. Surg.* **104**, 1640–1647 (2017).
53. Tanaka, K. *et al.* Risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic surgery with the double stapling technique for stage 0/I rectal carcinoma: a subgroup analysis of a multicenter, single-arm phase II trial. *Surg. Today* **47**, 1215–1222 (2017).
54. Silva-Velazco, J. *et al.* Is there anything we can modify among factors associated with morbidity following elective laparoscopic sigmoidectomy for diverticulitis? *Surg. Endosc.* **30**, 3541–3551 (2016).
55. Degiuli, M. *et al.* Risk factors for anastomotic leakage after anterior resection for rectal cancer (RALAR study): A nationwide retrospective study of the Italian Society of Surgical Oncology Colorectal Cancer Network Collaborative Group. *Color. Dis.* **24**, 264–276 (2022).
56. Boström, P., Haapamäki, M. M., Rutegård, J., Matthiessen, P. & Rutegård, M. Population-based cohort study of the impact on postoperative mortality of anastomotic leakage after anterior resection for rectal cancer. *BJS Open* **3**, 106 (2019).

57. Abdalla, T. S. A. *et al.* Long-term functional outcome after tubular laparoscopic sigmoid resection for diverticular disease. *Int. J. Colorectal Dis.* **38**, 14 (2023).
58. Al-Temimi, M. H., Chandrasekaran, B., Agapian, J., Peters, W. R. & Wells, K. O. Robotic versus laparoscopic elective colectomy for left side diverticulitis: a propensity score–matched analysis of the NSQIP database. *Int. J. Colorectal Dis.* **34**, 1385–1392 (2019).
59. Grass, F., Crippa, J., Mathis, K. L., Kelley, S. R. & Larson, D. W. Feasibility and safety of robotic resection of complicated diverticular disease. **33**, 4171–4176 (2019).
60. Matthiessen, P., Hansson, L., Sjødahl, R. & Rutegård, J. Anastomotic-vaginal fistula (AVF) after anterior resection of the rectum for cancer--occurrence and risk factors. *Colorectal Dis.* **12**, 351–357 (2010).
61. Dias, V. E. *et al.* Preoperative risk factors associated with anastomotic leakage after colectomy for colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Rev. Col. Bras. Cir.* **49**, e20223363 (2022).
62. Arezzo, A., Passera, R., Scozzari, G., Verra, M. & Morino, M. Laparoscopy for rectal cancer reduces short-term mortality and morbidity: Results of a systematic review and meta-analysis. *Surg. Endosc.* **27**, 1485–1502 (2013).
63. Brisinda, G. *et al.* Anastomotic leakage in rectal cancer surgery: Retrospective analysis of risk factors. *World J. Clin. Cases* **10**, 13321 (2022).
64. Jannasch, O. *et al.* Risk factors, short and long term outcome of anastomotic leaks in rectal cancer. *Oncotarget* **6**, 36884–36893 (2015).
65. Lago, V. *et al.* Risk factors for anastomotic leakage after colorectal resection in ovarian cancer surgery: A multi-centre study. *Gynecol. Oncol.* **153**, 549–554 (2019).
66. Law, W. L., Chu, K. W., Ho, J. W. C. & Chan, C. W. Risk factors for anastomotic leakage after low anterior resection with total mesorectal excision. *Am. J. Surg.* **179**, 92–96 (2000).
67. Lipska, M. A., Bissett, I. P., Parry, B. R. & Merrie, A. E. H. Anastomotic leakage after lower gastrointestinal anastomosis: men are at a higher risk. *ANZ J. Surg.* **76**, 579–585 (2006).
68. Qu, H., Liu, Y. & Bi, D. song. Clinical risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic anterior resection for rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Surg. Endosc.* **29**, 3608–3617 (2015).
69. Jiang, W. *et al.* Post-operative anastomotic leakage and collagen changes in patients with rectal cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy vs chemoradiotherapy. *Gastroenterol. Rep.* **10**, goac058 (2022).
70. Qin, Q. *et al.* Radiation-induced injury on surgical margins: a clue to anastomotic leakage after rectal-cancer resection with neoadjuvant chemoradiotherapy?

- Gastroenterol. Rep.* **7**, 98–106 (2019).
71. Rencuzogullari, A. *et al.* Predictors of Anastomotic Leak in Elderly Patients After Colectomy: Nomogram-Based Assessment From the American College of Surgeons National Surgical Quality Program Procedure-Targeted Cohort. *Dis. Colon Rectum* **60**, 527–536 (2017).
 72. Mantzoros, I. *et al.* Effects of steroid on the healing of colonic anastomoses in the rat. *Tech. Coloproctol.* **8**, s180–s183 (2004).
 73. El-Gazzaz, G., Geisler, D. & Hull, T. Risk of clinical leak after laparoscopic versus open bowel anastomosis. *Surg. Endosc.* **24**, 1898–1903 (2010).
 74. Nelson, H. *et al.* A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. *N. Engl. J. Med.* **350**, 2050–2059 (2004).
 75. Heikkinen, T. *et al.* Laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: short-term outcomes of a randomised trial. *Lancet. Oncol.* **6**, 477–484 (2005).
 76. Guillou, P. J. *et al.* Short-term endpoints of conventional versus laparoscopic-assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASICC trial): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* **365**, 1718–1726 (2005).
 77. Tan, W. S., Tang, C. L., Shi, L. & Eu, K. W. Meta-analysis of defunctioning stomas in low anterior resection for rectal cancer. *Br. J. Surg.* **96**, 462–472 (2009).
 78. Matthiessen, P., Hallböök, O., Rutegård, J., Simert, G. & Sjødahl, R. Defunctioning Stoma Reduces Symptomatic Anastomotic Leakage After Low Anterior Resection of the Rectum for Cancer. *Ann. Surg.* **246**, 207–214 (2007).
 79. Sharma, A. *et al.* Closure of defunctioning loop ileostomy is associated with considerable morbidity. *Colorectal Dis.* **15**, 458–462 (2013).
 80. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 2.1, 2019, AWMF Registrierungsnummer: 021/007OL, <http://www.leitlinienprogrammonkologie.de/leitlinien/kolorektales-karzinom/> [abgerufen am: 31.01.2024]
 81. Gessler, B., Eriksson, O. & Angenete, E. Diagnosis, treatment, and consequences of anastomotic leakage in colorectal surgery. *Int. J. Colorectal Dis.* **32**, 549–556 (2017).
 82. Kouv, P. *et al.* Anastomotic leakage after colorectal surgery: diagnostic accuracy of CT. *Eur. Radiol.* **25**, 3543–3551 (2015).
 83. Kornmann, V. N. N., Van Ramshorst, B., Smits, A. B., Bollen, T. L. & Boerma, D. Beware of false-negative CT scan for anastomotic leakage after colonic surgery. *Int. J. Colorectal Dis.* **29**, 445–451 (2014).
 84. Marres, C. C. M. *et al.* Colorectal anastomotic leak: delay in reintervention after false-negative computed tomography scan is a reason for concern. *Tech.*

Coloproctol. **21**, 709 (2017).

85. Marres, C. C. . *et al.* The importance of rectal contrast in CT assessment to detect anastomotic leakage after colorectal surgery. *Color. Dis.* **23**, 2466 (2021).
86. Moreno-Lopez, N. *et al.* CT scan for early diagnosis of anastomotic leak after colorectal surgery: is rectal contrast useful? *Tech. Coloproctol.* **1**, 1–7 (2022).
87. El Zaher, H. A. *et al.* Role of the triad of procalcitonin, C-reactive protein, and white blood cell count in the prediction of anastomotic leak following colorectal resections. *World J. Surg. Oncol.* **20**, 33 (2022).
88. Su'a, B. *et al.* Detection of Anastomotic Leakage Following Elective Colonic Surgery: Results of the Prospective Biomarkers and Anastomotic Leakage (BALL) Study. *J. Surg. Res.* **273**, 85–92 (2022).
89. Catarci, M. *et al.* Anastomotic leakage after elective colorectal surgery: a prospective multicentre observational study on use of the Dutch leakage score, serum procalcitonin and serum C-reactive protein for diagnosis. *BJS Open* **4**, 499 (2020).
90. Jebin Aaron, D. *et al.* Serial estimation of serum C-reactive protein and procalcitonin for early detection of anastomotic leak after elective intestinal surgeries: a prospective cohort study. *Turkish J. Surg.* **37**, 22–27 (2021).
91. McArdle, C. S., McMillan, D. C. & Hole, D. J. Impact of anastomotic leakage on long-term survival of patients undergoing curative resection for colorectal cancer. *Br. J. Surg.* **92**, 1150–1154 (2005).
92. Kube, R. *et al.* Anastomotic leakage after colon cancer surgery: a predictor of significant morbidity and hospital mortality, and diminished tumour-free survival. *Eur. J. Surg. Oncol.* **36**, 120–124 (2010).
93. Branagan, G. & Finnis, D. Prognosis after anastomotic leakage in colorectal surgery. *Dis. Colon Rectum* **48**, 1021–1026 (2005).
94. Benčurik, V. *et al.* Intraoperative fluorescence angiography and risk factors of anastomotic leakage in mini-invasive low rectal resections. *Surg. Endosc.* **35**, 5015–5023 (2021).
95. De Nardi, P. *et al.* Intraoperative angiography with indocyanine green to assess anastomosis perfusion in patients undergoing laparoscopic colorectal resection: results of a multicenter randomized controlled trial. *Surg. Endosc.* **34**, 53–60 (2020).
96. Jakubietz, R. G., Schmidt, K., Bernuth, S., Meffert, R. H. & Jakubietz, M. G. Evaluation of the Intraoperative Blood Flow of Pedicled Perforator Flaps Using Indocyanine Green-fluorescence Angiography. *Plast. Reconstr. surgery. Glob. open* **7**, 1 (2019).
97. den Dulk, M. *et al.* Improved diagnosis and treatment of anastomotic leakage after colorectal surgery. *Eur. J. Surg. Oncol.* **35**, 420–426 (2009).

Appendix

I Abkürzungsverzeichnis

A.	-	Arteria
AI	-	Anastomoseninsuffizienz
AZ	-	Allgemeinzustand
ASA	-	American Society of Anesthesiologists
bzw.	-	beziehungsweise
CED	-	Chronisch entzündliche Darmerkrankungen
CT	-	Computertomografie
CU	-	Colitis Ulcerosa
d	-	Tage
EK	-	Erythrozytenkonzentrat
FFP	-	fresh frozen plasma
h	-	Stunden
ICG	-	Indocyaningrün
KI	-	Konfidenzintervall
MC	-	Morbus Crohn
Min	-	Minuten
OP	-	Operation
o.g.	-	oben genannt
p_c	-	Chi-Quadrat-Test
p_{fy}	-	Exakter Test nach Fisher und Yates
p_{kw}	-	Rangvarianzanalyse nach Kruskal und Wallis
p_u	-	U-Test nach Mann und Whitney
SD	-	Standardabweichung
TK	-	Thrombozytenkonzentrat
UICC	-	Union Internationale Contre le Cancer
UKW	-	Universitätsklinikum Würzburg
vs.	-	versus
z.B.	-	zum Beispiel

II Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Übersicht über das Patientenkollektiv	18
Abb. 2: Vorerkrankungen im Gesamtkollektiv	24
Abb. 3: Hauptindikation zur Operation	29
Abb. 4: Protektives Enterostoma in Abhängigkeit der OP-Indikation	35
Abb. 5: Chirurgische Komplikationen nach Anastomosenanlage	36
Abb. 6: Darstellung der Gesamtmortalität, differenziert nach dem Auftreten einer AI	40
Abb. 7: Darstellung der Gesamtmortalität differenziert nach Dringlichkeit der Operation..	42
Abb. 8: Darstellung der Gesamtmortalität im Insuffizienzkollektiv differenziert nach dem Symptom AZ.....	45
Abb. 9: Symptombeginn bei Insuffizienz innerhalb der ersten 21 postoperativen Tage	48
Abb. 10: Symptommhäufigkeit bei Anastomoseninsuffizienz	49
Abb. 11: Übersicht über die verschiedenen Kombinationen an Therapiemaßnahmen.....	52
Abb. 12: Darstellung der Mortalität in Bezug auf die verschiedenen Optionen einer kontinuitätserhaltenden Therapie bei AI	54
Abb. 13: Stenosebildung in Bezug auf Anastomoseninsuffizienz	55

III Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Laborparameter mit Referenzbereichen.....	21
Tab. 2: Demografische Daten des untersuchten Gesamtkollektivs.....	26
Tab. 3: Tumorstadien bei kolorektalem Karzinom	28
Tab. 4: OP-Dringlichkeit nach Hauptindikation	30
Tab. 5: OP-Methode nach OP-Indikation	31
Tab. 6: Anastomosenlokalisierung und -art im Gesamtkollektiv.....	34
Tab. 7: Postoperative Komplikationen.....	37
Tab. 8: Mortalität des Gesamtkollektivs	39
Tab. 9: Mortalität des Gesamtkollektivs in Bezug auf das Ereignis einer Anastomoseninsuffizienz	39
Tab. 10: Mortalität des Gesamtkollektivs in Bezug auf das Patientenalter bei Operation .	41
Tab. 11: Mortalität des Gesamtkollektivs in Bezug auf Dignität der OP-Indikation.....	41
Tab. 12: Mortalität des Gesamtkollektivs in Bezug auf die Dringlichkeit der Operation.....	43
Tab. 13: Überlebensrate des Gesamtkollektivs in Abhängigkeit einer protektiven Enterostomie	44
Tab. 14: Mortalität im Insuffizienzkollektiv in Bezug auf das Symptom Allgemeinzustand	44
Tab. 15: Subkollektive der Therapie-Gruppen.....	53

IV Danksagung

Allen voran danke ich meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Nicolas Schlegel für die Überlassung meines Promotionsthemas. Ich danke ihm besonders für die herausragende Betreuung, die mit gekonnter Mischung aus konstruktiven Gesprächen, strukturierter Arbeitsplanung und motivierenden Worten maßgeblich zum Erfolg dieser Arbeit beigetragen hat.

Ebenfalls zu großem Dank verpflichtet bin ich Frau Dr. rer. nat. Imme Haubitz für ihre kompetente und durchgehend engagierte Unterstützung bei der statistischen Beratung.

Meinem engsten Kreis aus Familie und Freunden danke ich für den Rückhalt und die Unterstützung, die ich erfahren durfte und weiterhin erfahren darf.