

Aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Transplantationschirurgie
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. J. Werner

**Untersuchungen zu Auftreten und Vermeidung der
Anastomoseninsuffizienz nach tiefer anteriorer
Rektumresektion durch eine lokale antimikrobielle Prophylaxe**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Zahnmedizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Dr. med. Daniel Schneider

aus

Marburg an der Lahn

**Jahr
2016**

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. med. Michael S. Kasperek

**Mitberichterstatter: PD Dr. Dr. Johann Spatz
Prof. Dr. Klaus Hallfeldt**

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 22.02.2016

INHALTSVERZEICHNIS

A. EINLEITUNG	07
1. Das Rektumkarzinom	09
2. Operationsverfahren am Rektum	09
3. Die (tiefe) anteriore Rektumresektion	10
<i>3.1. Die Resektionstechnik der tiefen anterioren Rektumresektion</i>	10
<i>3.2. Die Wiederherstellung der Darmkontinuität</i>	11
4. Wundheilung am Gastrointestinaltrakt	12
<i>4.1. Grundlagen der Wundheilung am Gastrointestinaltrakt</i>	12
<i>4.2. Die gestörte Wundheilung</i>	13
5. Die Definition der Anastomoseninsuffizienz	13
6. Parameter zur Erkennung gastrointestinaler Infektionen	15
7. Therapieoptionen bei Wundheilungsstörungen der wiederhergestellten Darmkontinuität	16
8. Kolonisationsabwehr, Antibiotische Prophylaxe und Dekontamination	17
<i>8.1. Die „single shot“ Antibiose in der kolorektalen Chirurgie</i>	19

8.2. SDD- <i>“selective decontamination of the digestive tract”</i>	19
8.3. <i>Vermeidung von Anastomoseninsuffizienzen nach totaler Gastrektomie mit lokaler Dekontamination</i>	20
8.4. <i>Die Prävention der Nahtinsuffizienz nach tiefer anteriorer Rektumresektion durch eine lokale antimikrobielle Prophylaxe- eine Kosten- Nutzenanalyse</i>	21
B. FRAGESTELLUNGEN	22
C. PATIENTEN UND METHODE	26
1. Durchführung der Klinischen Studie	26
2. Kriterien vor Durchführung der Studie	26
3. Studienablauf	27
4. Abbruch der Studie	29
5. Die Endpunkte der Studie	29
6. Das „intention to treat“ Prinzip	33
7. Biometrie und Datenverarbeitung	33
D. Ergebnisse	35
- Studienmedikament orientierte Auswertung -	
1. Anastomoseninsuffizienzrate	35
2. Nicht Anastomoseninsuffizienz assoziierte Infektionen	36
3. Mortalität	37

4. Entzündungsparameter	38
5. Allgemeine Daten	41
6. Tumorspezifische Daten	42
7. Operationsspezifische Daten	44
- Anastomoseninsuffizienz orientierte Auswertung -	
1. Hauptfragestellungen	45
2. Entzündungsparameter	45
3. Allgemeine Daten	48
4. Tumorspezifische Daten	49
3. Operationsspezifische Daten	51
E. DISKUSSION DER ERGEBNISSE	52
F. ZUSAMMENFASSUNG	62
G. LITERATURVERZEICHNIS	64
H. ABKÜRZUNGEN	79
I. DANKSAGUNG	81
J. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	82

A. EINLEITUNG

Da das kolorektale Karzinom eine der häufigsten Krebserkrankungen des Menschen darstellt und potenziell komplikationsträchtige tiefe anteriore Rektumresektionen wegen eines Rektumkarzinoms häufig durchgeführt werden müssen, versucht man schon seit der Erstbeschreibung des Eingriffs durch Kraske (69) am Ende des 19. Jahrhunderts, durch verschiedenste Maßnahmen die Komplikationsrate zu senken. Dadurch sollen die Risiken für den Patienten minimiert und das Ergebnis des Eingriffs optimiert werden.

Eine gefürchtete Komplikation der tiefen anterioren Rektumresektion ist die Undichtigkeit der Wiederverbindung (Anastomose) zwischen Dickdarm und Rektum, die sogenannte Anastomoseninsuffizienz, bei deren Entstehung auch Infektionen im Bereich der Anastomose selbst als ausschlaggebend diskutiert werden. Aus dieser Komplikation können für den Patienten eine Reihe von Krankheitsbildern resultieren, die den Patienten vital gefährden können und mit dem Risiko eines dauerhaften künstlichen Darmausgangs und einer erhöhten Letalität verbunden sind und nicht zuletzt durch verlängerte Liegedauer und erhöhten Behandlungsaufwand zu einer deutlichen Zunahme der Behandlungskosten führt (159, 167). Weiterhin konnte gezeigt werden, dass das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz mit einem Einfluss auf das onkologische Ergebnis und das Langzeitüberleben von Patienten mit kolorektalen Karzinomen verbunden ist, was die Wichtigkeit der Vermeidung dieser Komplikation nochmals unterstreicht (104, 118, 77).

Es wurde viel über die ideale Nahttechnik (36, 40, 65, 72, 74, 88, 95) und die Anwendung von Klammernahtgeräten geforscht (99, 103, 107, 108, 163). Bei anderen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass unter einer intraoperativen prophylaktischen i.v.-Antibiose eine signifikante Senkung von postoperativen Wundinfektionen zu beobachten ist, was jedoch bislang für das Auftreten von Anastomoseninsuffizienzen nicht gezeigt werden konnte. Weitere Forschung zur Reduzierung von postoperativen Anastomoseninsuffizienzen nach kolorektalen Eingriffen beschäftigen sich z.B. mit prä- oder intraoperativen Darmspülungen (16, 137, 166), mit der Anlage eines protektiven Anus praeter (127, 23) oder der Analyse von Drainagesekreten um frühzeitig eine Infektion als Zeichen für eine Anastomoseninsuffizienz erkennen zu können (28, 53). Schließlich sind mit dem Endo-Vac-System auch verbesserte Möglichkeiten zur Therapie einer manifesten Anastomoseninsuffizienz beschrieben worden (05, 162). Bei Durchsicht der Literatur zeigen sich bei der hohen Rektumanastomose (> 7 cm von der Anokutanlinie entfernt) bei ca. 9%, bei der tiefen Rektumanastomose (< 7 cm von der Anokutanlinie entfernt) bei 5% - 17% postoperativ klinisch

manifeste Anastomoseninsuffizienzen (03, 27, 47, 60, 73, 100, 114, 124, 134, 142). Aufgrund der Konsequenzen einer Anastomoseninsuffizienz erscheinen diese Zahlen immer noch zu hoch, so dass es weiterhin erstrebenswert ist, an der Vermeidung dieser Komplikation zu arbeiten. In der hier dargestellten Dekontaminations-(DEKO)-Rektum Studie wurde untersucht, ob sich die Anzahl an frühen Anastomoseninsuffizienzen nach tiefer anteriorer Rektumresektion durch eine selektive Darmdekontamination senken lässt, ein Prinzip, dass bei der ösophagojejunalen Anastomose nach Gastrektomie bereits erfolgreich eingesetzt werden konnte (124).

1. Das Rektumkarzinom

Das Rektumkarzinom ist definiert als Karzinom des Enddarms, welcher die letzten 16 cm oberhalb der Anokutanlinie darstellt (27). Mit einer Inzidenz von einem Fall pro 40 Einwohner handelt es sich beim kolorektalen Karzinom in Mitteleuropa bei beiden Geschlechtern um das zweithäufigste Karzinom überhaupt, wobei sich fast 60% der kolorektalen Karzinome im Rektum finden (10). Abgesehen von speziellen Risikoerkrankungen wie familiäre adenomatöse Polyposis, Colitis ulcerosa oder vorbestehende kolorektale Adenome, sind für die Entstehung genetische Disposition, Ernährungsfaktoren (mangelnde Bewegung, Übergewicht) sowie Nikotin- oder Alkoholabusus von Bedeutung (27).

Das Auftreten von Metastasen kann sowohl hämatogen in Leber und Lunge, als auch lymphogen erfolgen. Das therapeutische Vorgehen erfolgt bei kurativem Ansatz grundsätzlich operativ. Zusätzlich kann jedoch eine neoadjuvante Vorbehandlung in der Regel als Radiochemotherapie, aber auch als Kurzzeitbestrahlung erfolgen. Postoperativ wird stadienabhängig gegebenenfalls eine adjuvante Chemotherapie empfohlen. Die 5-Jahresüberlebensrate nach Erstdiagnose liegt bei 95% im UICC-Stadium I, bei 85% im UICC-Stadium II, bei 55% im UICC-Stadium III und bei 5% im UICC-Stadium IV. Aufgrund der Möglichkeit von metachronen Metastasen und Lokalrezidiven sollte postoperativ eine stadiengerechte Nachsorge erfolgen.

2. Operationsverfahren beim Rektumkarzinom

Bei der operativen Therapie des Rektumkarzinoms kann in 80% der Fälle kurativ und bei 90% der Tumoren kontinenterhaltend operiert werden (45). Nur bei kleinen sogenannten low-risk Karzinomen mit dem Tumorstadium T1, Grading 1-2 und ohne Lymphgefäßinvasion kommt aufgrund des niedrigen Risikos von Lymphknoten- und Fernmetastasen die lokale Exzision des Tumors im Gesunden in Betracht. Bei allen anderen Tumorstadien ist eine komplette Entfernung des Tumors mit Sicherheitsabstand unter Mitnahme der abführenden Lymphbahnen im Sinne einer totalen mesorektalen Exzision anzustreben. Der am häufigsten durchgeführte Eingriff ist hierbei die kontinenterhaltende tiefe anteriore Rektumresektion bei Tumoren des oberen, mittleren und unteren Rektums, wobei bei relativ tief sitzenden Karzinomen, die kontinenterhaltend operiert werden können eine direkte Verbindung des Kolons mit der Analschleimhaut (sogenannte koloanale Anastomose) nötig sein kann. Daneben wird die abdominoperineale Rektumresektion mit Rektumexstirpation und dauerhafter Anlage eines endständigen Anus praeter bei sehr tiefsitzenden

Karzinomen und bei Infiltration des Sphinkterapparats durchgeführt. Zur Reduktion der Lokalrezidivrate wird das dem Rektum zugehörige Mesorektum, in dem sich die Lymphbahnen und -knoten befinden, im Sinne einer sogenannten mesorektalen Exzision immer mit entfernt, was bei Karzinomen im oberen Rektum als partielle mesorektale Exzision erfolgen kann und bei Karzinomen des mittleren und unteren Drittels immer als totale mesorektale Exzision (TME) erfolgt.

3. Die (tiefe) anteriore Rektumresektion

Die (tiefe) anteriore Rektumresektion hat für den Patienten im Vergleich zu der abdominoperinealen Rektumexstirpation den entscheidenden Vorteil, dass durch den Erhalt der Darmkontinuität etwaige negative Folgen durch ein permanentes Kolostoma vermieden werden. Die Operationsletalität liegt bei ca. 1 % (06, 34, 45).

Der Eingriff besteht aus zwei hintereinander folgenden Arbeitsschritten. Zunächst wird der tumortragende Darmabschnitt mit dem dazugehörigen Lymphabstromgebiet und Mesorektum mit einem Sicherheitsabstand reseziert. Anschließend erfolgt die Herstellung einer Anastomose des Kolon descendens mit dem Rektumstumpf, um die Darmkontinuität wieder herzustellen. Die aneinander liegenden reanastomosierten Darmabschnitte müssen durch eine Hand- oder Klammernaht zusammengeführt werden. Kommt es im Bereich der Anastomose zu einer Wundheilungsstörung tritt eine Anastomoseninsuffizienz auf. Aufgrund der oben erwähnten Konsequenzen wird heute vor allem beim Vorliegen von Risikofaktoren für das Auftreten einer Insuffizienz (z.B. neoadjuvante Radiochemotherapie, tiefe Anastomose, technische Schwierigkeiten) häufig ein protektives Ileostoma angelegt um die Stuhlpassage über die Anastomose auszuschalten und so die Folgen einer Insuffizienz mit Abszessbildung, Peritonitis und Sepsis zu minimieren und den Patienten zu schützen (62). Allerdings sind auch die Anlage und vor allem die Rückverlagerung eines solchen Stomas nicht frei von Komplikationen (93), so dass die Indikation hierzu streng gestellt werden sollte.

3.1. Die Resektionstechnik der tiefen anterioren Rektumresektion:

Die tiefe anteriore Rektumresektion kann sowohl in minimal invasiver Form als auch als offener Eingriff vorgenommen werden. Der intraabdominell stattfindende Eingriff und das Resektionsausmaß unterscheiden sich bei beiden Eingriffen nicht. Zunächst wird die Unterbindung

der Gefäßversorgung des zu resezierenden Darmabschnittes vorgenommen. Dies erfolgt durch abgangsnahe Ligatur der A. mesenterica inferior und infrapankreatische Ligatur der V. mesenterica inferior, was aufgrund der Blutversorgung die orale Resektionsgrenze im Bereich des Übergangs von Kolon descendens zum Sigma vorgibt. Um eine ausreichende Mobilität für eine spannungsfreie Anastomose sicher zu stellen, muss die linke Kolonflexur in der Regel komplett mobilisiert werden (32, 132). Standard bei der Resektion von Tumoren des tiefen und mittleren Rektums ist heute die totale mesorektale Exzision, da so die Lokalrezidivrate signifikant verringert werden kann. Hiermit ist die Entfernung des gesamten Rektums mit umgebendem Fett- und Bindegewebe innerhalb der mesorektalen Faszie bis auf den muskulären Beckenboden gemeint (42, 122). Die Ebene der Präparation ist die Schicht außerhalb der mesorektalen Faszie, welche selber nicht verletzt werden darf. Die Methode berücksichtigt das pathologisch-anatomische Tumorverhalten, indem sie durch die TME mittels weit lateraler Exzision des ganzen Rektums mögliche extraperitoneale perirektale Tumorsatelliten und lymphogene Metastasen im Mesorektum oder distal des Tumors mit entfernt. Bei ausgedehntem Tumorwachstum und sehr weit aboral liegenden Tumoren kann es nötig sein, intrasphinkitär, also zwischen dem inneren und äußeren Schließmuskel, zu resezieren, um einen genügenden Sicherheitsabstand einzuhalten und eine koloanale Anastomose anzulegen (32, 54, 155). Des weiteren müssen Strukturen in die der Primärtumor per continuitatem einwächst, wie z.B. die Harnblase, Gebärmutter, oder eine Dünndarmschlinge, gegebenenfalls en bloc mit entfernt werden.

3.2. Die Wiederherstellung der Darmkontinuität

Um die Darmkontinuität wieder herzustellen sind eine Reihe verschiedener Operationstechniken beschrieben worden. Eines der Hauptprobleme nach der Resektion des Rektums ist die verloren gegangene Reservoirfunktion und daraus resultierend ein imperativer Stuhldrang und eine verminderte Kontinenzleistung des Neorektums, so dass vor allem bei sehr tiefen Anastomosen eine Reservoir Bildung angestrebt wird. Diese kann durch eine Seit-zu-End-Anastomose, durch einen J-Pouch oder durch eine Längsinzision des Kolons mit anschließendem queren Verschluss als sogenannter transverser Coloplasty-Pouch erfolgen (45). In der Regel wird die Anastomose heutzutage durch eine Klammernahttechnik im Sinne einer double-stabling Anastomose hergestellt. Nur bei sehr tiefen Tumoren oder intersphinkitären Anastomose wird eine Handanostomose durch Naht von anal her im Sinne einer koloanal Anastomose durchgeführt.

4. Wundheilung am Gastrointestinaltrakt

4.1. Grundlagen

Angestrebtes Ziel bei der Wundheilung am Gastrointestinaltrakt ist die primäre Wundheilung, d.h. bündig schließende Wundränder ohne begleitende Infektion. Demgegenüber kommt es bei Wunden mit Keimbeseidung oder Gewebsdefekt zur sekundären Wundheilung mit infektionsbedingten Komplikationen wie Nekrosen, verzögertem Wundverschluss, systemischen Beeinträchtigungen oder Narbenbildung, was bei Nähten am Gastrointestinaltrakt zu Undichtigkeiten (Naht- oder Anastomoseninsuffizienzen) mit schwerwiegenden Folgen führen kann. Es werden drei Phasen der Wundheilung unterschieden:

- I. *Exsudativ-resorptive Phase (1.-4. Tag)*
- II. *Proliferative Phase (4.-14. Tag)*
- III. *Reparativ-regenerative Phase (14.-180. Tag)*

In der ersten, der exsudativ-resorptiven Phase kommt es zum Auffüllen der Wundlücke mit Blut und Gewebsflüssigkeit. Die Gerinnungskaskade wird aktiviert und Gefäße kontrahieren sich. Die Wunde unterliegt einer Verklebung durch Fibrin bei einsetzendem Kollagenabbau. Chemotaktisch immigrierte Granulozyten und Histiozyten phagozytieren abgestorbenes Gewebe, Zelltrümmer und Keime. Durch chemotaktische Reize kommt es zur Einwanderung von Granulozyten und Makrophagen. Des Weiteren kommt es zu einer erhöhten Kapillardurchlässigkeit mit lokalem Ödem, lokaler Hyperämie und Ausschüttung von Akut-Phase-Proteine.

In der proliferativen Phase kommt es zur Kapillareinsprossung in das Wundgebiet. Es werden wasserunlösliche Kollagene und Proteoglykane durch Fibroblasten produziert. Durch proliferierende Myofibroblasten kommt es zur Kontraktion der Wunde und zur Gewebsstabilisierung. Außerdem kommt es zur Fibrinolyse. Eine bestehende Mangelernährung oder Stoffwechselerkrankung führt in dieser Phase zu einer Hemmung der komplexen Regulation der Vorgänge.

In der Regenerationsphase kommt es durch Vernetzung der Kollagenfasern zu einer weiteren Stabilisierung der Wunde. Die Epithelialisierung der Wundoberfläche findet entlang der oberflächlichen Fibrinschicht der Wunde statt.

4.2. Die gestörte Wundheilung

Die zellulären Vorgänge bei der gestörten Wundheilung sind komplex. Zentral für die Regulation der Wundheilung scheint jedoch das Aktivitätsstadium der zur Phagozytose befähigten Makrophagen und Monozyten zu sein. Sie sezernieren die entsprechenden Mediatoren zur Fibroblastenproliferation (11, 15, 24, 58, 86, 99, 141, 147, 164). Diese Aktivität ist abhängig vom umgebenden Wundmilieu. Ein azidotisches, hypoxisches, hyperlaktämisches Milieu fördert die Sekretion von unterstützenden Mediatoren (51, 54). In infizierten und kontaminierten Wunden werden jedoch eher Mediatoren wie TNF und Eikosanoide produziert, für die ein hemmender Einfluss auf Fibroblasten nachgewiesen werden konnte (99, 146, 147, 55).

Bereits Halstedt (40) und später Whipple (165) untersuchten den störenden Einfluss von traumatisiertem oder nekrotischem Gewebe auf die Wundheilung. Dass eine lokale Entzündung eine systemische Auswirkung auf die Wundheilung des Organismus hat kann auch bei iatrogen gesetzten infektionsfreien lokalen Entzündungen im Tierversuch beobachtet werden. Hier zeigte sich, dass es zu einer Verzögerung der Wundheilung und einer Verminderung des nicht löslichen Kollagen auch an Gewebsarealen kommt, die weit von dem verletzten Wundgebiet entfernt liegen (50, 39). Daher wird durch die Anwendung von schonenden Nahttechniken und Nahtmaterialien eine möglichst geringe Gewebsreaktion und somit eine rasche Wundheilung zu erreichen versucht.

5. Definition der Anastomoseninsuffizienz

Die Anastomoseninsuffizienz ist die am meisten gefürchtete Komplikation nach der Durchführung einer tiefen anterioren Rektumresektion, trotzdem gibt es bislang keine allgemein anerkannte Definition. Kennzeichnend für die Insuffizienz ist der vollständige transmuralen Wanddefekt des Intestinums im Bereich einer chirurgischen Naht, so dass intra- und extraluminäre Räume miteinander kommunizieren (122). In schweren Fällen geht dies auch mit systemischer Beteiligung (z.B. Sepsis) und Peritonitis einher. Man unterteilt nach dem Schweizerischen Institut für Experimentelle Krebsforschung (ISREC) drei Schweregrade (106, 122):

- Grad I: Asymptomatisch mit radiologisch blind endender Fistel. Ohne Progredienz keine Therapie erforderlich.
- Grad II: Infektionszeichen mit radiologisch nachgewiesener Fistel. Elektiv endoskopische bzw. elektiv operative Therapie erforderlich
- Grad III: Infektionszeichen mit radiologisch nachgewiesener Fistel. Operative / antibiotische Therapie notfallmäßig erforderlich

Klinisch ist die Klassifikation deutlich schwieriger, da sich die Anastomoseninsuffizienz bei manchen Patienten, vor allem bei einem vorgeschalteten, protektiven Stoma, klinisch gar nicht manifestiert. Andere Patienten zeigen bereits bei einer winzigen radiologisch kaum sichtbaren Undichtigkeit der Nahtreihe deutliche Sepsiszeichen mit erhöhter Temperatur und Peritonitis.

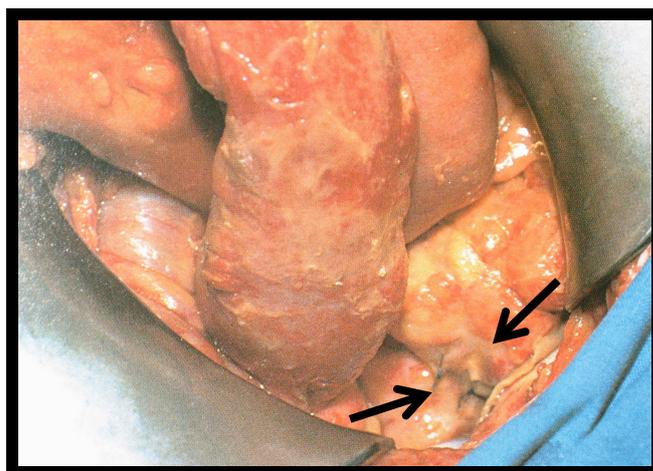


Bild 1: OP-Situs bei Peritonitis durch Anastomoseninsuffizienz. Der Defekt der Anastomose ist in der Tiefe sichtbar (167)

Als Hauptursache einer Anastomoseninsuffizienz wurden bislang technische Probleme wie Spannung auf der Anastomose, Mangel durchblutung (20, 24, 61) und Störungen der Wundheilung (31, 41, 52, 103) gesehen. Zur signifikanten Erhöhung der Anastomoseninsuffizienzrate bei der Rektumresektion führen u.a. eine präoperative Kortisontherapie, präoperative Radiochemotherapie, Mangelernährung, Alkoholerkrankung, intraoperative Komplikationen und die intraoperative Gabe von Blutprodukten, aber auch eine tiefe Anastomose und das männliche Geschlecht konnten als Risikofaktoren für das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz nachgewiesen werden (139).

Im Zusammenhang mit einem infektiösen Auslöser einer Anastomoseninsuffizienz kommt der Mangeldurchblutung als Risikofaktor eine besondere Bedeutung zu. Dadurch ist die Versorgung des Anastomosenbereichs mit immunkompetenten Zellen nicht gewährleistet und es kann sich so eine Infektion in diesem Bereich leichter ausbilden und auf diese Weise zu einer Anastomoseninsuffizienz beitragen (93, 123). Eine nicht signifikante Erhöhung der Anastomoseninsuffizienzrate wurde bei Nikotinabusus, koronarer Herzerkrankung und männlichen Patienten beobachtet (113).

6. Parameter zur Erkennung gastrointestinaler Infektionen:

Zumal keine zuverlässigen Laborparameter zur Erkennung einer Anastomoseninsuffizienz zur Verfügung stehen, entsteht der Verdacht auf das Vorliegen einer solchen in der Regel durch das klinische Bild mit Fieber, Tachykardie, Verschlechterung des Allgemeinzustandes und Bauchschmerzen. Falls sich zu diesem Zeitpunkt noch Drainagen im Abdomen befinden kann es hier zu einem Farbumschlag mit trüber Sekretion oder Luftabgang über die Drainage kommen. Im Rahmen von Entzündungsreaktionen kommt jedoch auch zu Laborveränderungen wie z.B. zu veränderten Wirkungen auf die Blutgerinnung und die Fibrinolyse, des weiteren können Komplementfaktoren, Entzündungsmediatoren wie Interleukine oder Akute-Phase-Proteine und Arachidonsäure-Derivate wie Leukotriene als Entzündungsmediatoren dienen. Als sensitive Frühindikatoren für das Auftreten einer Wundinfektion stellen das Interleukin-6 (IL-6), das C-reaktive Protein (CRP), sowie die Leukozytenzahl auch als Verlaufparameter den klinischen Standard dar.

Diese Werte zeigen jedoch nur eine geringe Spezifität. Die Beobachtungen bezüglich des IL-6 und des CRPs als Früherkennungsparameter einer gastrointestinalen Wundinfektion sind widersprüchlich (09, 26, 85, 168), da diese Werte postoperativ bei fast jedem Patienten nach kolorektalem Eingriff erhöht sind. Leukozytenwerte im Blut wiederum steigen oft erst zeitverzögert an, wenn der Allgemeinzustand des Patienten und die klinischen Parameter ohnehin auf einen septischen Zustand hindeuten. Daher scheint sich dieser Wert nur bedingt als Früh-Indikator einer Anastomoseninsuffizienz zu eignen. Blutkulturen, Kulturen von transanalen Abstrichen oder von Material aus den Wunddrainagen müssen erst mehrere Tage kultiviert oder bebrütet werden, so dass sie zur Frühdiagnostik einer Anastomoseninsuffizienz ungeeignet erscheinen. Procalcitonin eignet sich zwar sehr gut zur Identifizierung einer bakteriologischen Ursache bei Verdacht auf Sepsis oder

septisches inflammatorisches Response-Syndrom (SIRS), ist jedoch gerade bei noch im Anfangsstadium befindlichen Anastomoseninsuffizienzen falsch niedrig und außerdem als generelles Screening sehr teuer. In der Literatur wird mehrfach beschrieben, dass sich Zytokine, der pH- Wert und der Sauerstoffgehalt im Sekret der Wunddrainagen möglicherweise als Frühindikator für eine Nahtinsuffizienz nutzen lassen, was sich aber bislang nicht als klinischer Standard etabliert hat (53, 84).

7. Therapieoptionen bei Wundheilungsstörungen im Bereich einer Darmnaht

Die Therapie von Wundheilungsstörungen an der Anastomose gestaltet sich je nach Ausprägungsgrad unterschiedlich. So konnte von Goligher 1977 gezeigt werden, dass nur jede sechste Fistel klinisch symptomatisch wird (37). Kleinere asymptomatische Wundheilungsstörungen sind in der Frühphase nach dem Eingriff nicht selten und sind meist nur radiologisch oder endoskopisch nachweisbar. Sie bilden sich in der Regel nach kurzer Zeit spontan zurück, daher ist eine Therapie nicht nötig.

Bei kleineren Anastomoseninsuffizienzen wird versucht die Heilung durch regelmäßige endoskopische Spülungen zu unterstützen. Bei kleineren Leckagen kann eine Verklebung mittels Fibrinkleber versucht werde. Bei größeren Defekten kommt heutzutage zunehmend die Endo-V.A.C.-Therapie zum Einsatz. Hierbei wird nach endoskopischer Einlage eines Schwamms in die Insuffizienzhöhle über ein transanal ausgeleitetes Schlauchsystem ein Vakuum generiert und Wundsekret und Detritus abgeleitet, wodurch die Wundheilung gefördert wird (162). Falls es zu einer Leckage mit Peritonitis gekommen ist, entwickeln die Patienten häufig ein SIRS oder akute Organdysfunktion. Bei ausgedehnter Leckage und diffuser Peritonitis wird in der Regel ein Revisionseingriff mit Übernähung der Nahtundichtichtigkeit nach ausgiebiger Spülung und Drainage der Anastomosenregion erforderlich. Gegebenenfalls muss hierbei auch ein protektives Stoma angelegt oder die Anastomose aufgehoben und eine sogenannte Hartmann-Situation mit Ausleitung des oralen Schenkels des Dickdarnes und Blindverschluss des aboralen Endes angelegt werden. Theoretisch ist dann eine erneute Reanastomosierung nach 3-6 Monaten- wenn auch unter deutlich schwierigeren Voraussetzungen wieder möglich.

8. Kolonisationsabwehr, Antibiotische Prophylaxe und Dekontamination

Van der Waaij prägte den Begriff der Kolonisationsabwehr. Hierunter versteht man die „Fähigkeit eines Wirtsorganismus eine Kolonisation bzw. Infektion mit einem bestimmten Erreger zu verhindern“ (158). Man kann diesen Wert als Logarithmus einer oral verabreichten Dosis einer Spezies angeben, welche in mehr als zwei Wochen bei 50% der Individuen zu einer Kolonisierung führt (158). Kann der Erreger sich nach Überwindung der körpereigenen Abwehr an der Schleimhaut anheften, wird er Bestandteil der ortsständigen Bakterienbesiedlung und vermehrt sich. Es kommt zur Kolonisation und später zur Ausbildung einer Infektion. Der Körper antwortet auf diesen Vorgang mit der Mobilisierung seiner Immunabwehr. Kolonisationsabwehr ist somit als eine Eigenschaft des Wirtsorganismus und nicht von Krankheitserregern zu sehen. Durch das spezifische Kolonisationsabwehrsystem werden besonders aerobe potentiell pathogene Keime dezimiert und eliminiert. Bei Versagen der Abwehrmaßnahmen kommt es zu Besiedlung und Proliferation. Die Adhärenzfähigkeit gramnegativer Bakterien ist bei Abnahme des Zelloberflächenfibronektins herabgesetzt, was bei Zelloberflächen oropharyngealer Schleimhautzellen nachgewiesen werden konnte (47). Daher wurde gefolgert, dass durch den Verlust schützender Fibronektinmoleküle, Strukturen auf Zelloberflächen frei werden, welche für potentiell pathogene und überwiegend gramnegative Erreger eine Rezeptorfunktion haben. Dies stellt eine der Grundvoraussetzungen für Kolonisation dar (47). Für das Kolonisationsabwehrpotential sind unterschiedliche Faktoren wie die Integrität der Schleimhaut, physiologische Peristaltik, Schleimfluss, Desquamation der Schleimhautzellen, Immunglobulin A und die endogene Keimflora von Bedeutung (117). Spezielle Bedeutung für den Pathomechanismus haben neben dem Alter, der Grunderkrankung (Karzinom, Nieren- oder Leberversagen, Diabetes, Trauma, etc.) und der Invasivität des Eingriffs (Operation, Bestrahlung, ZVK) die Hemmung der Peristaltik und eine die endogene Flora beeinträchtigende antibiotische Therapie (117). Daneben scheint es jedoch auch eine spezifische Pathogenität von Erregern zu geben, welche mit dem Intrinsischen Pathogenitäts Index (IPI) angegeben wird. Dabei bedeutet ein Indexwert nahe 0 eine geringere Aggressivität und ein Index nahe 1 eine erhöhte Pathogenität (75) (siehe Tabelle). Das größte Reservoir pathogener und nicht pathogener Bakterien und Pilze im menschlichen Körper ist- neben den oropharyngealen Rachenabschnitten- der Gastrointestinaltrakt. Die normale Darmflora besteht überwiegend (wie in Tabelle 1 beschrieben) aus Anaerobiern wie *Fusobacterium* und *Bacteroides* spp. (98). Jedoch spielen bei vom Rektum ausgehenden Infektionen außer den anaeroben *Bacteroides spec.*, überwiegend potentiell pathogene Aerobier wie *E.coli*, *Klebsiella* spp., Enterokokken und Streptokokken eine Rolle (167).

Bei allgemeiner Schwäche oder unterschiedlichen pathologischen Bedingungen kann der Organismus von weiteren potentiell pathogenen Erregern besiedelt werden.

Grampositive Erreger	Gramnegative Erreger	Anaerobier
Enterokokken (17%)	Escheria coli (51%)	Bacteroides fragilis (37%)
alpha- und beta hämolysierende	Proteus spec. (16%)	Bacteroides spec. (35%)
Streptokokken (12%)	Klebsiella spec. (14%)	Clostridium spec. (23%)
Staphylokokkus aureus + Sta-	Pseudomonas spec. (7%)	
phylokokkus epidermidis (5%)	Enterobacter spec. (6%)	

Tabelle 1: Keime der Rektumflora von 900 Patienten mit intraabdominellen Infektionen (Perforation) (167)

Keime mit niedrigem pathogenem Potential / IPI = 0,01		Potentiell pathogene "ubiquitäre" Keime / IPI = 0,03 - 0,06	
Pharynx	Streptococcus viridans Veillonella spp. Peptostreptococcus Bacteroides spp.	Pharynx	Streptococcus pneumoniae Hemophilus. Influenzae Moraxella catarrhalis Staphylococcus aureus
Magen-Darm-Trakt	Clostridium spp. Enterococcus spp Escherichia Coli	Magen-Darm-Trakt	Candida spp. Escherichia coli Staphylococcus aureus
Haut	Physiologische Flora Koagulase – neg. Staphylococcus		
potentiell pathogen "Hospital-" Keime IPI= 0,03-0,06		Hochpathogene "epidemische- " Keime IPI = 0,9-1,0	
Pharynx und Magen-Darm-Trakt	Klebsiella spp. Proteus spp. Morganella spp. Enterobacter spp. Citrobacter spp. Serratia spp. Pseudomonas aeruginosa Acinetobacter spp. Multiresist. Staphylococcus aureus	Pharynx Magen-Darm-Trakt	Neisseria meningitides Salmonella spp.

Tabelle 2: Verschiedene humanpathogene Keime gelistet nach Intrinsischem Pathogenitäts Index (IPI)

8.1. Die „single shot“ Antibiose in der kolorektalen Chirurgie

Auf Empfehlung der Paul Ehrlich Gesellschaft wird bei kolorektalen Eingriffen bereits seit mehreren Jahren 30 Minuten vor dem Hautschnitt und ggf. bei langen Operationszeiten erneut zu einem späteren Zeitpunkt eine i.v. Antibiose durchgeführt. Hiermit soll durch die Gabe eines auf Anaerobier wirksamen Antibiotikums z.B. Metronidazol, in Kombination mit einem Cephalosporin der Gruppe 2, einer hämatogenen Verbreitung von Keimen aus dem Kolorektum entgegengewirkt werden. Diese „single shot“ Antibiotikaphylaxe hat sich in den letzten Jahren zum Standard in der kolorektalen Chirurgie, so auch bei der tiefen anterioren Rektumresektion, entwickelt. Hierunter kann, bei kolorektalen Eingriffen, eine Reduzierung der postoperativen Wundinfektionsrate von 25 bis 40 % auf 5-11% erzielt werden, indem insbesondere fakultative Darmbakterien wie *Bacteroides fragilis*, Enterokokken, verschiedene Anaerobier und in geringerem Ausmaß, auch Staphylokokken als Infektionsverursacher minimiert werden (112).

8.2. SDD- *“selective decontamination of the digestive tract”*

Van der Waaij et al. konnten 1971 zeigen, dass sich durch ein spezielles antimikrobielles Regime eine signifikante Reduktion der auftretenden Pneumonien bei intensivmedizinisch betreuten Patienten erzielen lässt. Diese treten sonst bei bis zu 50% der Patienten auf (155, 31). Dieses Konzept der SDD ist heute ein weit verbreiteter Standard auf Intensivstationen zur Infektionsprophylaxe. Ein Großteil der beobachteten pulmonalen Infektionen bei Langzeitpflegebedürftigen war nicht auf exogen akquirierte Keime, sondern auf Krankheitserreger der körpereigenen physiologischen Flora zurückzuführen. Insbesondere grampositive (*Staphylococcus aureus*) und gramnegative Erreger (*Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella* spp.) oder Yersinien können sich bei immundefizienten Patienten rasch im Gastrointestinaltrakt und im Pharynx ausbreiten (87). Aufgrund ihrer Kolonisationsabwehr besitzt die intakte anaerobe Flora einen natürlichen Schutz gegen eine sekundäre Besiedelung mit Erregern. Eine Störung oder ein Verlust dieses spezifischen Milieus führt zu einer verstärkten Besiedelung mit opportunistischen Keimen und zu einem erhöhten Infektionsrisiko. Die SDD des Gastrointestinaltraktes soll eine Besiedelung mit aeroben Erregern verhindern ohne das natürlich anaerobe Milieu zu stören. Dabei erfolgt neben verstärkten Hygienemaßnahmen und regelmäßigen Abstrichen eine lokale Anwendung von antimikrobiellen Substanzen im Oro- und Nasopharynx. Des Weiteren werden eine i.v. Antibiose mit einem Cephalosporin der 3. Generation (z.B. Cefotaxim), sowie eine topische

orale antimikrobielle Prophylaxe mit den synergistisch wirkenden Substanzen Polymyxin E, Tobramycin und Amphotericin B verabreicht (144). Diese Substanzen haben sich bewährt da sie die Kolonisationsabwehr nicht herabsetzen, nicht resorbierbar sind und nicht durch Bestandteile des Magen-Darminhaltes inaktiviert werden. Bei entsprechender Indikation kann auch eine rektale und / oder vaginale Applikation oder die Anwendung weiterer Substanzen erfolgen. Durch diese Maßnahmen konnte die Rate an Infektionen sowie die Liegezeitdauer signifikant gesenkt werden. Mehrere Studien weisen auch auf eine Senkung der Mortalität hin. Zu einer Entwicklung von Resistenzen, wie sie vielfach befürchtet wurde, kam es unter Durchführung einer SDD nicht (56, 44).

8.3. Verminderung der Anastomoseninsuffizienzrate nach totaler Gastrektomie mit lokaler Dekontamination

Parallel zum Konzept der selektiven lokalen Dekontamination bei Intensivpatienten zur Vermeidung pulmonaler Infekte konnten Cohen (20), Cohn (21) und LeVeen (64) den positiven Effekt einer lokalen antimikrobiellen Prophylaxe zur Vermeidung von Nahtinsuffizienzen nach Eingriffen am Gastrointestinaltrakt im Tierversuch nachweisen. Schardey gelang 1997 der Nachweis der Reduktion von Nahtinsuffizienzen nach Gastrektomien durch eine lokale Dekontamination (115, 120, 121). Untersucht wurde der Einfluss einer lokalen antimikrobiellen Prophylaxe mit Polymyxin B, Tobramycin, Vancomycin und Amphotericin B auf die Nahtinsuffizienzrate ösophagojejunalen Anastomosen Dabei konnte eine signifikante Senkung von ösophagojejunalen Nahtinsuffizienzen gezeigt werden (123).

8.4. Die Prävention der Nahtinsuffizienz nach tiefer anteriorer Rektumresektion durch eine lokale antimikrobielle Prophylaxe – eine Kosten- Nutzenanalyse

Im Jahr 2005 konnte im Rahmen einer Kosten-Nutzenanalyse mit Daten, basierend auf dem Patientenkollektiv der DEKO-Rektum Studie ein deutlicher positiver Einfluss auf verschiedene klinische Parameter nachgewiesen werden (129). So kam es unter der verwendeten antimikrobiellen Prophylaxe mit PTV zu einer (nicht signifikanten) Reduzierung der postoperativen Behandlungskosten um 37% oder 5551 Euro. Des Weiteren konnten die Liegezeiten auf Normalstation signifikant um 25% oder 7,3 Tage und auf Intensivstation (nicht signifikant) um 40% oder 4,1 Tage gesenkt werden.

Ebenso kam es unter Einfluss des Studienmedikaments zu einer signifikanten Reduktion der nötigen postoperativen Endoskopien von 13 pro Patient (oder entsprechend 74% pro Patient). Kein Einfluss wurde auf die Menge an nötigen Antibiotika und erforderliche Revisionseingriffe nachgewiesen (129).

B. FRAGESTELLUNGEN

Es sollte der Verlauf von Patienten die ohne und mit dem Studienmedikament PTV nach tiefer anteriorer Rektumresektion behandelt wurden verglichen werden. Hierbei handelte es sich um eine topische postoperative antiinfektiöse Therapie mittels einer nicht resorbierbaren Medikamentenkombination bestehend aus Polymyxin B, Tobramycin und Vancomycin. Zunächst wurden Patienten-, Tumor- und operationsspezifische Charakteristika erfasst um mögliche Unterschiede zwischen beiden Patientengruppen zu erheben. Anschließend wurde die Hauptfragestellung der möglichen Senkung der Rate an Anastomoseninsuffizienzen, sowie der Einfluss des Studienmedikaments auf nicht Anastomoseninsuffizienz assoziierte Infektionen und die Mortalität untersucht. Schließlich erfolgte eine weitere Untersuchung über die Entwicklung der Laborparameter Interleukin-6, CRP und Leukozyten.

Weitere Fragen waren, welches Risikofaktoren für die Entstehung von Anastomoseninsuffizienzen in Placebo- und PTV-Gruppe waren und ob die erhobenen Patientencharakteristika nicht auch einen Einfluss auf das Auftreten der Anastomoseninsuffizienz hatten. Hierzu wurden die Patienten des Gesamtkollektives nach Patienten mit und ohne Insuffizienz unabhängig davon ob sie PTV oder Placebo bekommen haben aufgeteilt und alle Patientencharakteristika erneut verglichen.

1. Hauptfragestellungen

1.1. Die Insuffizienzraten:

- **Wie viele Anastomoseninsuffizienzen traten in der Placebo Gruppe und der PTV-Gruppe auf? Konnte durch PTV die Anzahl an Insuffizienzen innerhalb der ersten 7 postoperativen Tage gesenkt werden?**

1.2. Die nicht Anastomoseninsuffizienz assoziierten Infektionen

Wie viele Infektionen die nicht im Zusammenhang mit einer Anastomoseninsuffizienz standen, traten in beiden Gruppen auf? Um welche Infektionen handelte es sich?

1.3. Die Mortalität

- **Wie hoch war die Mortalität in Placebo- und PTV-Gruppe? Konnte durch PTV die Mortalität gesenkt werden?**

1.4. Vergleich der Patientendaten:

Zur Überprüfung der Randomisierung und Vergleichbarkeit der Patientengruppen wurden folgende allgemeine Patientendaten erhoben und zwischen den Gruppen verglichen:

Allgemeine Daten:

- **Body Mass Index (BMI)**
- **Geschlecht**
- **Alter zum Zeitpunkt der Operation**
- **American Society of Anaesthesiologists (ASA) - Status**
- **Präoperatives Albumin**

Tumorspezifische Daten:

- **Tumorstadium (TNM)**
- **Tumorstadium (UICC)**
- **Tumorgrading**
- **Höhe des Tumors gemessen ab der Ano-cutan-Linie**
- **Anteil der Patienten mit neoadjuvanter Vorbehandlung durch Radiochemotherapie**
- **R1 Resektion in abschließender Histologie**

Operationsspezifische Daten:

- **Anteil der Patienten mit intraoperativer Übertragung von Erythrozytenkonzentraten**
- **Operationsdauer**
- **Anzahl der übertragenen Erythrozytenkonzentraten**
- **Anlage eines Kolonpouches**
- **Anteil Stapler- vs. Handanastomose**
- **Anlage eines protektiven Stomas**

2. Nebenfragestellungen:

2.1. Die Entzündungsparameter:

- **Wie war die Entwicklung des Interleukin-6 (IL-6) in Placebo- und PTV-Gruppe? Hatte PTV einen Einfluss auf den postoperativen IL-6 Verlauf?**
- **Wie war die Entwicklung des C-reaktiven Proteins in Placebo- und PTV-Gruppe? Hatte PTV einen Einfluss auf den postoperativen CRP Verlauf?**
- **Wie war die Entwicklung der Leukozytenzahlen in Placebo- und PTV-Gruppe? Hatte PTV einen Einfluss auf den postoperativen Verlauf der Leukozytenzahl?**

2.3. Die Insuffizienzorientierte Auswertung:

Um Risikofaktoren für das Auftreten von Anastomoseninsuffizienzen zu identifizieren wurden folgende Parameter zwischen Patienten ohne und mit Anastomoseninsuffizienz verglichen:

- **Body Mass Index (BMI)**
- **Geschlechtsverteilung**
- **Lebensalter**
- **ASA-Klassifikation**
- **Albumin**
- **Tumorstatus (T-Status)**
- **Lymphknotenbefall (N-Status)**
- **Auftreten von Fernmetastasen (M-Status)**
- **Histopathologisches Tumorgrading**
- **UICC-Stadium**
- **Höhe der Tumoren ab ano**
- **Neoadjuvante Vorbehandlung**
- **Anteil von Patienten mit PTV oder Placebo**
- **Nicht Anastomoseninsuffizienz assoziierten Infektionen**
- **Mortalität**

- **Fremdblutgabe**
- **Operationsdauer**
- **Pouchanlage**
- **Stapleranwendung**
- **Anus Praeter Anlage**
- **R1-Resektion**
- **Entwicklung der Werte des Interleukin-6 (IL-6)**
- **Entwicklung der Werte des C-reaktive Protein (CRP))**
- **Entwicklung der Leukozytenzahlen**

C. PATIENTEN UND METHODEN:

1. Durchführung der klinischen Studie

Die randomisierte, placebokontrollierte und doppelt verblindete DEKO-Rektum Studie wurde von 1998 bis 2003 an der Chirurgischen Klinik des Klinikums Großhadern durchgeführt. Hierbei sollte die Frage beantwortet werden, ob sich mit einer topischen postoperativen antiinfektiösen Therapie mittels eines nicht resorbierbaren Medikamententrägers bestehend aus Polymyxin B, Tobramycin und Vancomycin, die Raten an Anastomoseninsuffizienzen nach tiefer anteriorer Rektumresektion senken lässt. Die Studie war von der Ethikkommission Ludwig-Maximilians-Universität München zugelassen worden. Das Forschungsvorhaben wurde von der Firma Hoechst Marion Roussel mit 50.000 DM unterstützt. Bei 208 Patienten sollte wegen eines Rektumkarzinoms eine tiefe anteriore Rektumresektion durchgeführt werden. Anschließend wurde die Wirkung einer Therapie mit dem Studienmedikament PTV vs. Placebo untersucht (126).

2. Kriterien vor Durchführung der Studie

Einschlusskriterien für das Patientenkollektiv:

- Patienten, bei denen eine tiefe anteriore Rektumresektion mit primärer Anastomose wegen eines Rektumkarzinoms geplant war.

- Die rektoskopisch bestimmte Höhe des Tumorunterrandes musste zwischen 0-16 liegen.

Ausschlusskriterien für das Patientenkollektiv:

- Die Rektumresektion war nicht indiziert
- Aufgrund der Tumorlokalisation war eine Rektumexstirpation indiziert
- Die primäre Teilnahmeverweigerung
- Die bekannte Unverträglichkeit gegenüber der Medikamente

- Die bekannte allergische Reaktion gegen eines der Studienmedikamente
- Nicht-Mündige und Patienten unter 18 Jahren
- Die Teilnahme an einer anderen Studie
- Patienten die bereits am Rektum voroperiert waren oder bei den es sich um eine Rezidivoperation handelte
- Schwangerschaft

Es bestanden keine Ausschlusskriterien bezüglich des Alters nach oben, einer ggf. durchgeführten neoadjuvanten Therapie oder hinsichtlich des Geschlechts. Bezüglich der Begleitmedikation und hinsichtlich der Anlage eines protektiven Ileostomas bestanden keine Einschränkungen.

Bedingungen für das Ausscheiden aus der Studie:

- Technischer drop-out (nach Randomisierung intraoperative Entscheidung gegen das geplante operative Vorgehen, z.B. Entscheidung zur Rektumexstirpation)
- schwerwiegende Protokollverletzung (z.B. Verwechslung der Studienmedikamente)
- Todesfall

3. Studienablauf

Nach Teilnahmeeinwilligung wurden die Patienten mit Hilfe einer Randomisierungsliste einer von zwei Gruppen zugeteilt. Dies erfolgte nach dem Zufallsprinzip durch Zuteilung einer Studiennummer anhand derer die vorher von der Klinikapothek bereitgestellten Medikamente für die Station zur postoperativen Verabreichung ausgehändigt wurden. Äußerlich waren die Medikamente nicht zu unterscheiden. Die Patienten in Gruppe 1 erhielten jedoch ein Placebopräparat aus Lactulose (126). Die Patienten in Gruppe 2 erhielten eine Dekontamination mit dem Studienpräparat.

In der Studie wurde über 7 Tage lang alle 6 Stunden intra- und postoperativ der Anastomosenbereich über einen intraoperativ transanal eingelegten Blasenkatheter mit einem Studienpräparat gespült. Die erste Dosis wurde bereits am Abend vor der Operation oral gegeben, so dass das Präparat insgesamt 31mal verabreicht wurde. Zusätzlich erhielten alle an der Studie teilnehmenden Patienten eine intraoperative Single-Shot Antibiose mit 2 x 2g Cefotaxim i.v. (126).

Am Tag vor der Operation, wurde der Darm aller Patienten mit bis zu 6 Liter einer Koloskopielösung gespült. Als Beimischung wurden in den letzten Liter der Spüllösung zwei Kapseln des Placebos (Gruppe 1) oder zwei Kapseln des Studienmedikamentes (Gruppe 2) gegeben. Die Studienmedikamentendosis bestand aus 2 x 100mg Polymyxin B, 2 x 80mg Tobramycin sowie 2 x 125mg Vancomycin. Vom Tage vor der Operation bis zum 7. postoperativen Tag wurde der Intestinaltrakt der Patienten 4x täglich um 6, 12, 18 und 24 Uhr transanal dekontaminiert. Dabei wurde zuerst die Antibiotikamischung bzw. das Placebo in 20ml NaCl-Lösung suspendiert. Fünf Minuten später wurden zusätzlich in beiden Gruppen 5ml des Antimykotikums Amphomoronal B Suspension gegeben (126).

Alle Patienten wurden bis zum Ende ihres Krankenhausaufenthaltes oder bis zum Ausscheiden aus der Studie beobachtet. Im Rahmen des Klinikaufenthaltes wurden die unten aufgeführten allgemeinen, tumorspezifischen und operationsspezifischen Werte erfasst. Außerdem erfolgten präoperativ und sieben Tage lang postoperativ tägliche Laborkontrollen zur Bestimmung von IL-6, CRP und Leukozyten. Die Diagnose einer Anastomoseninsuffizienz konnte endoskopisch, radiologisch (Dünnschicht-CT oder Röntgen mit Kontrastmitteleinlauf) oder auch anhand klinischer Parameter (erhöhte Temperatur, Verschlechterung des Allgemeinzustandes, Entzündungslaborparameter, Drainagesekret, rektaler Ausfluss) erfolgen.

Studienmedikamentverabreichung (2 Kapseln Placebo- oder PTV- Präparat alle 6 Stunden)	
Placebogruppe	PTV-Gruppe
2x Lactulosekapseln (je 300mg)	2 x 100mg Polymyxin B
	2 x 80mg Tobramycin
	2x 125mg Vancomycin
1 x 5 ml Amphomoronal B	1 x 5ml Amphomoronal B

Tabelle 3: Verabreichung der Placebo- bzw. PTV-Präparate (126)

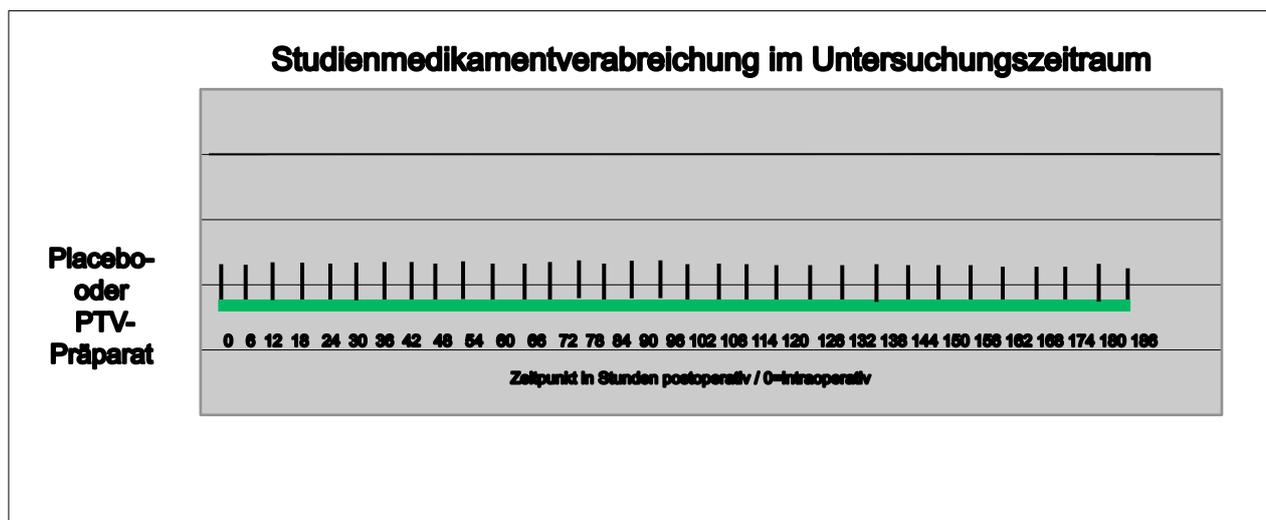


Diagramm 1: Studienmedikamentverabreichung im Untersuchungszeitraum (126)

4. Abbruch der Studie:

Nach 100 konsekutiv eingeschlossenen Patienten, welche das Studienmedikament oder das Placebopräparat verabreicht bekommen hatten sollte eine erste Zwischenauswertung erfolgen. Hiervon konnten letztlich 80 Patienten ausgewertet werden. Bei signifikantem Unterschied hinsichtlich der Nahtinsuffizienzrate zugunsten der PTV-Gruppe von mehr als 20% wurde die Studie wie im Studienprotokoll festgelegt frühzeitig abgebrochen (106).

5. Endpunkte der DEKO-Rektum Studie

- Die primären Endpunkte der Studie:

- *Anastomoseninsuffizienz*

Die Hauptfragestellung der DEKO-Rektum Studie war ob sich durch die Verwendung der lokalen antimikrobiellen Prophylaxe die Rate an postoperativen Anastomoseninsuffizienzen nach tiefer anteriorer Rektumresektion senken ließe, wie dies analog bei Eingriffen am Magen bereits gezeigt werden konnte (124).

- *Nicht Anastomoseninsuffizienz assoziierte Infektionen*

In den Untersuchungen zur selektiven Darmdekontamination (SDD) ist beschrieben worden, dass durch eine topische antimikrobielle Chemoprophylaxe eine Reduktion von Kollateralinfektionen (insbesondere Pneumonien) zu beobachten gewesen wäre (75, 121, 140).

- *Mortalität*

Eine Fragestellung war ob durch Gabe des Studienmedikaments eine Senkung der Mortalität erreicht werden könnte.

- ***Die sekundäre Endpunkte der Studie:***

Entzündungsparameter:

- Interleukin-6 (IL-6)
- C-reaktive Protein (CRP)
- Leukozyten

Mit Untersuchung der Entzündungsparameter sollte untersucht werden, ob ein Einfluss des Studienmedikamentes auf die allgemeine Entzündungsreaktion (Interleukin-6, Leukozytenzahl, C-reaktives Protein) des Körpers zu erkennen wäre. Es sollte stets die Entwicklung der Werte im Gesamtkollektiv und die Unterschiede in Placebo- und PTV-Gruppe betrachtet werden.

- Die tertiären Endpunkte der Studie:

Allgemeine Daten:

- Body Mass Index (BMI)
- Geschlechtsverteilung
- Lebensalter
- (ASA)-Klassifikation
- Präoperatives Albumin

Diese Daten wurden erhoben um einerseits die Vergleichbarkeit der Gruppen zu überprüfen und andererseits den Einfluss dieser Parameter auf das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz zu überprüfen (83, 170).

Tumorspezifische Daten:

- TNM-Stadium
- UICC-Stadium
- Histopathologisches Grading
- Höhe der Tumoren ab ano
- Neoadjuvante Vorbehandlung

Bei Untersuchung der tumorspezifischen Daten war neben der TNM Klassifikation auch das UICC-Stadium und das histopathologische Tumorigradung von Interesse. Daneben sollte zur Einschätzung ob ein Einfluss auf die Anastomoseninsuffizienzrate vorliegt, auch die Höhe der Tumoren in cm ab ano bestimmt werden. Von Bedeutung für die Studie war außerdem ob eine präoperative Radiochemotherapie durchgeführt worden war, welche möglicherweise einen Einfluss auf die Anastomosenheilung haben könnte.

Operationsspezifische Daten:

- Fremdblutgabe
- Operationsdauer
- Pouchanlage
- Stapleranwendung
- Anus Praeter Anlage
- R1-Situation

In vorangegangenen Untersuchungen war beobachtet worden, dass eine erforderliche intraoperative Fremdblutgabe (97, 102), eine lange Operationsdauer, eine intraoperative Pouchanlage (57, 67, 98), die Verwendung von Staplern (97, 140, 169) oder eine temporäre Anus praeter Anlage (62, 152) einen Einfluss auf die Anastomoseninsuffizienzrate hat (68). Entsprechend war auch dies für die Auswertung von Interesse. Außerdem sollte untersucht werden, ob das Vorliegen einer R1-Resektion am histologischen Präparat mit dem vermehrten Auftreten von Anastomoseninsuffizienzen vergesellschaftet ist.

- Die quartären Endpunkte der Studie:

- *Die Insuffizienz orientierte Auswertung:*
- *Allgemeiner Daten*
(Body Mass Index, Geschlechtsverteilung, Lebensalter, (ASA)-Klassifikation, präoperatives Albumin und Anzahl von Patienten mit PTV)
- *Tumorspezifischer Daten*
(TNM-Status, UICC-Status, histopathologisches Grading, Höhe des Carcinoms ab ano und präoperative Radiochemotherapie)
- *Operationsspezifischer Daten*
(Fremdblutgabe, Operationsdauer, Pouchanlage, Stapleranwendung, Anus Praeter Anlage, R1-Situation und Mortalität)
- *Entzündungsparameter*
(Interleukin-6 (IL-6), C-reaktives Protein (CRP), Leukozyten)

Es erfolgte abschließend eine Anastomoseninsuffizienz abhängige Auswertung der erhobenen Daten um zu klären was mögliche Risikofaktoren innerhalb der erhobenen Daten für die Entstehung von Anastomoseninsuffizienzen im Patientenkollektiv der DEKO-Rektum Studie waren.

6. Das „Intention-to-treat“-Prinzip

Bei Analyse randomisierter und kontrollierter Studien sollte nach dem „Intention-to-treat-Prinzip“ verfahren werden. Dies bedeutet, dass alle Personen, die zu Beginn nach dem Zufallsprinzip einer Therapiegruppe zugeordnet wurden, auch in der Analyse in dieser Gruppe beibehalten werden - auch wenn sie die Studientherapie nicht oder nur unvollständig erhalten haben (86, 21). In der DEKO-Rektum Studie wurde ebenfalls nach dem „Intention-to-treat“-Prinzip verfahren. Allerdings waren nach Ablauf des vorher für die Studie festgelegten Rekrutierungszeitraums von vier Jahren nicht wie geplant 208 Patienten eingeschlossen, sondern nur 100 Patienten. Ebenfalls im Studienprotokoll festgelegt war eine Zwischenauswertung nach 100 Patienten. Ursprünglich war die Verabreichung der Studienmedikation über einen im abführenden Schenkel des protektiven Ileostomas liegenden Katheter geplant. In einem Amendment zur Studie wurde dies nach 20 Patienten aufgrund gehäufte Lageprobleme des Katheters und weil die Rektum Resektion häufig ohne Anlage eines protektiven Ileostomas erfolgte, geändert und die Studienmedikation dann über einen rektal eingeführten, mit der Spitze oberhalb der Anastomose gelegenen Blasen Katheter verabreicht. Deshalb wurden bei unzuverlässiger Medikamentenverabreichung die ersten 20 Patienten aus der Auswertung ausgeschlossen.

7. Biometrie und Datenverarbeitung:

Angegeben wurden die Daten als Mittelwert (MW) bzw. Median (z.B. beim Alter) mit Standardabweichung (SD) bzw. Range. Bei der graphischen Darstellung von Laborwerten über mehrere Tage schien darüber hinaus die Angabe des Standardfehlers (SEM) sinnvoll. Zur statistischen Überprüfung der relativen Häufigkeiten auf Signifikanz wurden alle Merkmale zunächst mit Kontingenztafeln bearbeitet. Als Signifikanzniveau wurde von $p=0,05$ festgelegt. Zur Anwendung kamen danach folgende unterschiedliche Testverfahren:

- Chi-Quadrat-Test (2-seitig)
- Exakter Test nach Fisher (2-seitig)
- t-Test für unverbundene Stichproben (2-seitig)
- Varianzanalyse (ANOVA) ohne Messwiederholung

Bei inhomogenen Varianzen wurde ein 2-seitiger t-Test durchgeführt. Gruppenvergleiche quantitativer Merkmale wurden - entsprechend der vorliegenden Datenstruktur - mit verteilungsabhängigen bzw. verteilungsfreien Tests durchgeführt. Die Auswertung erfolgte anhand von Statistikkonzeption (94) sowie mit dem Statistik-Paket *Stat graphics* (Fa. Softonic Barcelona/Spanien) und *XLStat* (Fa. Statcon Witzenhausen/Deutschland). Aufgrund der umfangreichen Fragestellungen bestand grundsätzlich die Gefahr des multiplen Testens und damit des Überschreitens der „familywise error rate“ (FWER). Dem wurde mit dem Testverfahren nach hierarchischer Ordnung Rechnung getragen was aufgrund des Studiendesigns als klinische Studie möglich war (154). So wurden die Insuffizienzraten, die nicht Anastomoseninsuffizienz assoziierten Infektionen und die Mortalität unter der Studienmedikation als Hauptfragestellungen a priori festgelegt. Jedoch wurden auch bei allen Nebenfragestellungen die p-Werte bestimmt und angegeben um die Untersuchungen zu vervollständigen.

D. ERGEBNISSE

- Die Studienmedikament orientierte Auswertung -

1. Die Anastomoseninsuffizienzen

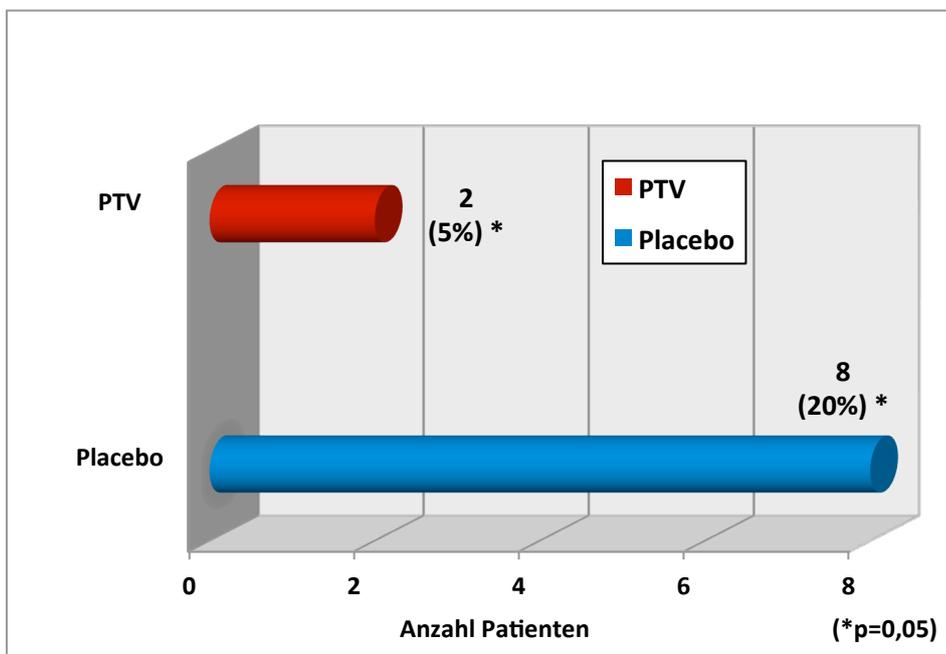


Abbildung 2: Vergleich der Anastomoseninsuffizienzraten

Bei der Hauptfragestellung der Studie kam es im Gesamtkollektiv (n=80) insgesamt zu 10 Anastomoseninsuffizienzen, was einer Rate von 12,5% entspricht. Beim Vergleich beider Gruppen zeigte sich, dass in der Placebogruppe (n= 40) bei acht Patienten (20%) eine Insuffizienz aufgetreten war. In der PTV-Gruppe (n= 40) waren dem gegenüber nur 2 Patienten (5%) von einer Insuffizienz betroffen. Somit hatten Patienten die mit PTV behandelt wurden signifikant weniger häufig eine Anastomoseninsuffizienz als Patienten in der Placebo-Gruppe (p=0,0425).

2. Die nicht Anastomoseninsuffizienz assoziierten Infektionen

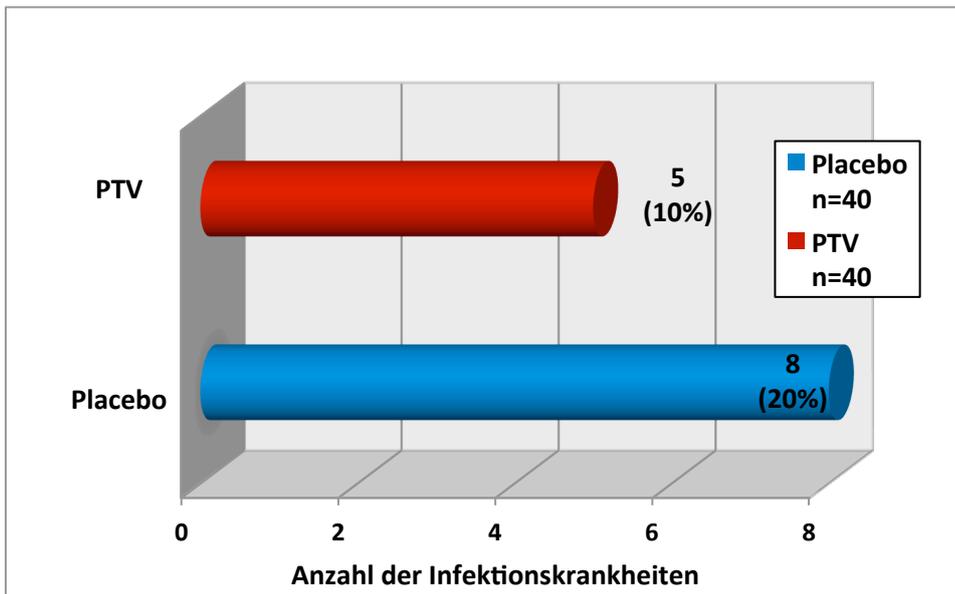


Abbildung 3: Vergleich der nicht Anastomoseninsuffizienz assoziierten Infektionen

Im Gesamtkollektiv fanden sich 12 Patienten (15%) die während ihres Aufenthaltes im Krankenhaus wegen eines postoperativen Infektes behandelt worden waren, der nicht in direktem Zusammenhang mit einer Nahtinsuffizienz stand. In der Placebogruppe fanden sich 8 Patienten (20%). Hierunter waren 2 Patienten mit Sepsis aufgrund eines infizierten zentralen Venenkatheters und einer oberflächlichen Wundinfektion, sowie weitere zwei Patienten mit unkomplizierten Wundinfektionen im Bereich der Laparotomiewunde. Bei zwei Patienten entwickelte sich ein Harnwegsinfekt. Hiervon erlitt eine Patientin zusätzlich eine Vulvitis mit Vaginalflour. Bei einem Patienten trat ein Magen-Darm Infekt mit Vomitus und Diarrhoe auf. In der PTV-Gruppe waren 5 Patienten bzw. 10% von einer Entzündungsreaktion betroffen, die nicht direkt auf eine Anastomoseninsuffizienz zurückzuführen war. Hier trat ebenfalls eine Sepsis aufgrund eines infizierten zentralen Venenkatheters auf. Des Weiteren mussten 2 Patienten wegen einer Pneumonie behandelt werden. Ein Patient entwickelte eine lokale Wundinfektion und bei einem Patienten musste ein Abszess im kleinen Becken per Punktion behandelt werden, wobei sich endoskopisch kein Hinweis für eine Anastomoseninsuffizienz ergab. Auch wenn sich tendenziell weniger nicht Anastomoseninsuffizienz assoziierte Infektionen in der PTV-Gruppe zeigten, ergab sich diesbezüglich kein Unterschied zwischen beiden Studiengruppen ($p=0.5312$).

Postoperative Komplikationen	Placebogruppe n=40	PTV-Gruppe n=40
Sepsis	2	1
Nahtabszesse	2	
Harnwegsinfekt	2	
Vulvitis mit Flour	1	
GI Infektion	1	
Pneumonie		2
Wundinfektion		1
Pelviner Abszess		1

Tabelle 4: Anastomoseninsuffizienz assoziierter Infektionen in Placebo- und PTV-Gruppe (Mehrfachnennungen möglich)

3. Die Mortalität

	Gesamt n=80	Placebo n=40	PTV n=40
Mortalität / Anzahl Pat. (%)	1(1,25)	1(2,5)	0 (0%)

Tabelle 5: Mortalität in Placebo- und PTV-Gruppe

Eine wichtige Fragestellung bei Durchführung der Studie war die Mortalität in Placebo- und PTV-Gruppe. Hierbei zeigte sich, dass in der Placebo-Gruppe nur ein Patient während seines Krankenhausaufenthaltes an einem intraoperativen Herzinfarkt im Rahmen eines erforderlichen Revisionseingriffes wegen eines Mesenterialinfarktes verstorben war. In der PTV - Gruppe war kein Patient verstorben. Bei der Signifikanzberechnung ergab sich dabei $p=0,3141$.

4. Entwicklung der Entzündungsparameter

4.1. Entwicklung des Interleukin-6 (IL-6)

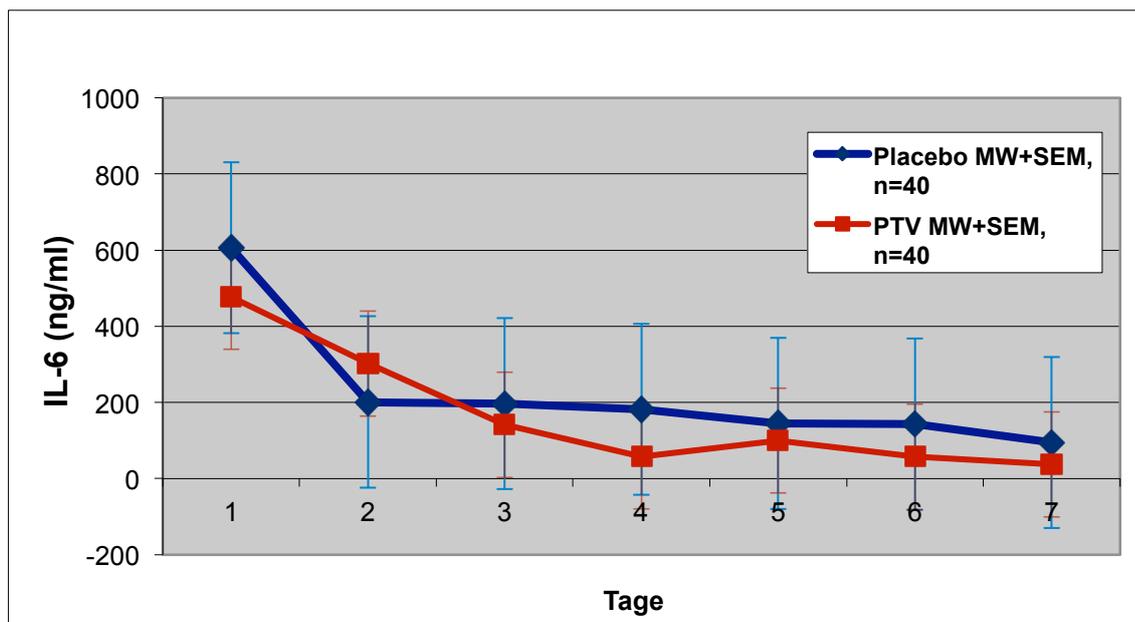


Abbildung 4: Postoperative Entwicklung des Interleukin-6

In der Placebogruppe lag der präoperative IL-6 Wert bei $8,49 \pm 3,49$ pg/ml und in der PTV-Gruppe bei $12 \pm 5,14$ pg/ml ($p = 0,5589$). Am ersten postoperativen Tag lag der IL-6 Wert in der Placebogruppe bei $606,88 \pm 224,88$ pg/ml und in der PTV-Gruppe bei $476,8 \pm 137,8$ pg/ml ($p = 0,6584$).

Bis zum siebten postoperativen Tag fielen die IL-6 Werte in der Placebogruppe bis auf $95,2 \pm 34,2$ pg/ml. In der PTV-Gruppe kam es zum Abfall der IL-6 Werte bis zum siebten postoperativen Tag auf $36,94 \pm 14,94$ pg/ml.

Der zur Berechnung der Signifikanz durchgeführte t-Test für unverbundene Stichproben zeigte an keinem untersuchten postoperativen Tag $p < 0,05$. Bei Durchführung einer Varianzanalyse (ANOVA) zum Vergleich der Daten über den Beobachtungszeitraum ergab sich $F = 1,117$ und $p = 0,896$. Somit ist davon auszugehen, dass PTV keinen Einfluss auf IL-6 hatte, auch wenn es ab dem 3. postoperativen Tag einen Trend hin zu niedrigeren IL-6 Werten in der PTV Gruppe gab.

4.2. Entwicklung des C-reaktiven Proteins (CRP)

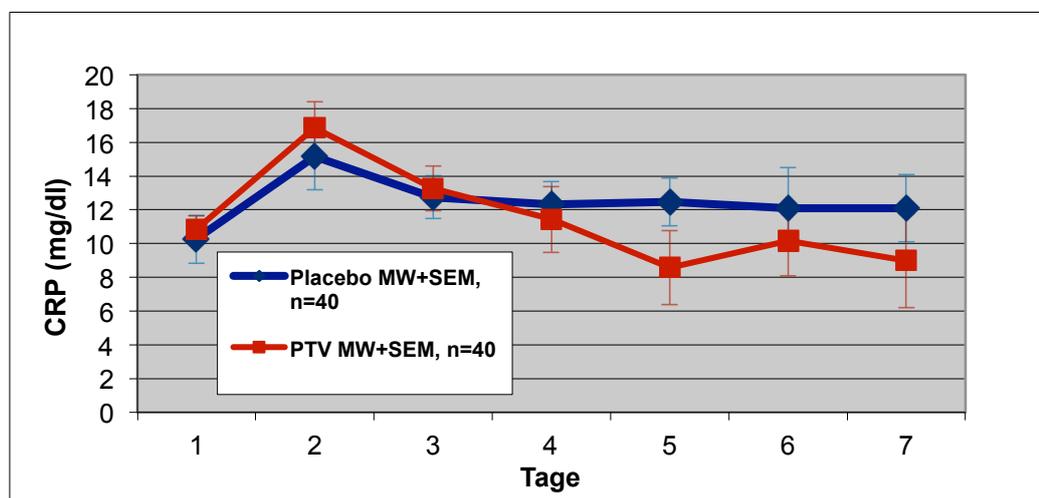


Abbildung 5: Postoperative Entwicklung des CRP

In der Placebogruppe lagen die präoperativen CRP-Werte bei $1,12 \pm 0,12$ mg/dl und in der PTV-Gruppe bei $1,33 \pm 0,33$ mg/dl ($p=0,7187$). Am ersten postoperativen Tag lagen die CRP-Werte in der Placebogruppe bei $10,26 \pm 0,26$ mg/dl und in der Studienmedikamentengruppe bei $10,46 \pm 1,46$ mg/dl ($p=0,4988$). Am zweiten postoperativen Tag stieg der CRP-Wert in der Placebogruppe auf $15,17 \pm 1,17$ mg/dl und in der PTV-Gruppe auf $16,07 \pm 2,07$ mg/dl ($p=0,7857$). Danach vielen die Werte bis zum 7. postoperativen Tag auf $12,7 \pm 2,7$ mg/dl in der Placebogruppe und auf $12,08 \pm 2,08$ mg/dl in der PTV-Gruppe ab. Bei Durchführung des t-Tests für unverbundene Stichproben zeigte sich an keinem der postoperativen Tage ein Unterschied der CRP-Werte zwischen beiden Gruppen ($p > 0,05$). In der Varianzanalyse (ANOVA) zum Vergleich der Daten über den Beobachtungszeitraum ergab sich $F=0,496$ und $p=0,412$. Somit bestand trotz eines Trends hin zu niedrigeren postoperativen CRP-Werten in der PTV-Gruppe kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen.

4.3. Entwicklung der Leukozyten

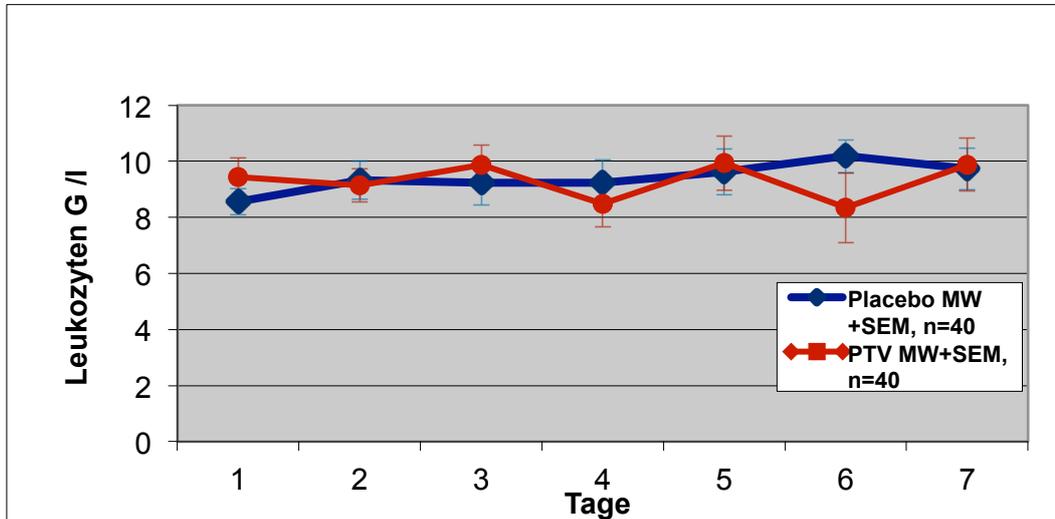


Abbildung 6: Postoperative Entwicklung der Leukozyten

In der Placebogruppe lagen die präoperativen Leukozytenwerte bei $6,04 \pm 0,04$ G/l und in der PTV-Gruppe bei $6,3 \pm 0,3$ G/l ($p = 0,584$). Am ersten postoperativen Tag stiegen die Leukozytenwerte in der Placebogruppe leicht auf $8,56 \pm 0,56$ G/l und in der PTV-Gruppe $9,3 \pm 0,3$ G/l ($p = 0,2945$). Vom zweiten bis siebten postoperativen Tag blieben die Leukozytenwerte in beiden Gruppen weitgehend stabil bei weitgehend gleicher Entwicklung der Werte im Verlauf in beiden Gruppen.

Der zur Berechnung der Signifikanz an jedem Tag des Beobachtungszeitraumes durchgeführte t-Tests für unverbundene Stichproben zeigte an keinem Tag einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen ($p > 0,05$). Ebenso ergab sich bei Durchführung einer Varianzanalyse (ANOVA) zum Vergleich der Daten über den Beobachtungszeitraum $F = 0,572$ und $p = 0,514$. Somit bestand kein signifikanter Unterschied der Entwicklung der CRP-Werte zwischen Placebo- und PTV-Gruppe.

5. Vergleich patientenrelevanter Daten

5.1. Allgemeine Daten

	Gesamt n=80	Placebo n=40	PTV n=40
Body Mass Index (BMI)[kg/m²]	25,88	26,27	25,49
SD	3,78	3,65	3,86
Range	16,61-35,11	17,99-35,11	16,61-33,78
Anzahl Männer (in %)	52 (63)	24 (60)	28 (72,5)
Lebensalter in Jahren	64,37	64,58	64,1
Median	64	65	65
ASA-Klassifikation	2,15	2,15	2,15
SD	0,42	0,48	0,36
Prä-Op Albumin [g/dl]	3,81	3,93	3,6
SD	1,18	0,92	1,56

Tabelle 6: Vergleich der allgemeinen Daten

Bei der Untersuchung der allgemeinen Patientendaten zeigten sich keine Unterschiede hinsichtlich des Body Mass Index ($p=0,3572$), der Verteilung des Geschlechts ($p=0,2412$), des Lebensalters ($p=0,8298$), der (ASA)-Klassifikation ($p=1$) und beim Vergleich der präoperativen Albumin-Werte ($p=0,7601$), so dass die beiden randomisierten Patientengruppen bezüglich dieser Parameter vergleichbar waren.

5.2. Tumorspezifische Daten

	Gesamt n = 80	Placebo n = 40	PTV n = 40
T (%)			
1	14(17,5)	9(22,5)	5(12,5)
2	27(33,8)	13(32,5)	14(35)
3	32(40)	15(37,5)	17(42,5)
4	7(8,8)	3(7,5)	4(10)
N (%)	Gesamt n = 80	Placebo n = 40	PTV n = 40
0	49(61,3)	27(67,5)	22(55)
1	19(23,8)	7(17,5)	12(30)
2	12(15)	6(15)	6(15)
M (%)	Gesamt n = 80	Placebo n = 40	PTV n = 40
0	60(75)	32(80)	28(70)
1	20(25)	8(20)	12(30)
UICC (%)	Gesamt n = 80	Placebo n = 40	PTV n = 40
1	30(37,5)	18(45)	12(30)
2	17(21,3)	9(22,5)	8(20)
3	14(17,5)	5(12,5)	9(22,5)
4	19(23,8)	8(20)	11(27,5)
Grade (%)	Gesamt n = 80	Placebo n = 40	PTV n = 40
1	6(7,5)	3(7,5)	3(7,5)
2	48(60)	23(57,5)	25(62,5)
3	26(32,5)	14(35)	12(30)

Tabelle 7a: Vergleich der Tumorstadien

Hinsichtlich T-, N-, und M-Stadium zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Patientengruppen ($p > 0.05$). In der zusammenfassenden Darstellung des Tumorstadiums in der UICC-Klassifikation fand sich ein Trend hin zu früheren Tumorstadien in der Placebogruppe ohne dass sich ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen nachweisen ließ. Auch beim Grading der Rektumkarzinome ließ sich kein Unterschied zwischen beiden Gruppen nachweisen ($p > 0.05$).

	Gesamt n = 80	Placebo n = 40	PTV n = 40
Lage der Karzinome in cm ab ano	8,52	8,39	8,65
SD	3,78	3,46	3,87
Range	0-17	0-17	0-15
Präoperative Radiochemotherapie/Anzahl Pat.(%)	34(43)	16(40)	18(45)

Tabelle 7b: Vergleich von Tumurlage und neoadjuvanter Therapie

Bei Betrachtung der Lage der Karzinome ab ano ($p = 0,7517$) und einer vor der Operation durchgeführten neoadjuvanten Radiochemotherapie ($p = 0,3484$) zeigten sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen Placebo- und PTV-Gruppe.

5.3. Operationsspezifische Daten

	Gesamt n=80	Placebo n=40	PTV n=40
Pat. mit Eks (Anzahl EKs/Pat. mit EKs)	3(2, 2, 12)	2(2, 12)	1(2)
SD	0,19	0,37	0,16
OP-Dauer in Minuten	261,49	275,25	246,14
SD	89	91	85
Range	90-530	130-480	90-530
Pouch (%)	3(3,75)	2(5)	1(2,5)
Stapler (%)	70(87,5)	34(85)	36(90)
Stoma (%)	72(90)	36(90)	36(90)
RI-Situation (%)	6(7,5)	4(10)	2(5)

Tabelle 8 : Vergleich der operationsspezifischen Daten

Bei Untersuchung der operationsspezifischen Daten von Placebo- und PTV-Gruppe, ergab sich hinsichtlich der Anzahl von Patienten welche intraoperativ Fremdblut erhalten hatten ($p=0,5562$), der Operationsdauer ($p=0,693$), der Rekonstruktion mit einem koloanalen Pouch ($p=0,5562$), der Anwendung eines Klammernahtgerätes zur Herstellung der Anastomose ($p=0,4999$), der Stoma-Anlage ($p=1$), und der Patienten mit einer histologisch gesicherten R1-Situation ($p=0,3959$) kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen.

- Die Insuffizienzorientierte Auswertung -

1. Die Hauptfragestellungen

Bei den Patienten ohne Insuffizienz (n=70) erhielten insgesamt 38 Patienten oder 54% das Studienmedikament PTV. In der Gruppe mit Insuffizienzen erhielten nur 2 Patienten (20%) das Studienmedikament PTV, so dass diese Komplikation in der PTV-Gruppe signifikant seltener auftrat (p=0,0425). Bei Berechnung der Mortalität war ein Patient in der Gruppe ohne Anastomoseninsuffizienz an den Folgen eines intraoperativen Herzinfarkts verstorben, so dass sich diesbezüglich kein Unterschied zwischen beiden Gruppen ergab (p=0,3512).

2. Die Entzündungsparameter

Interleukin-6 (IL-6)

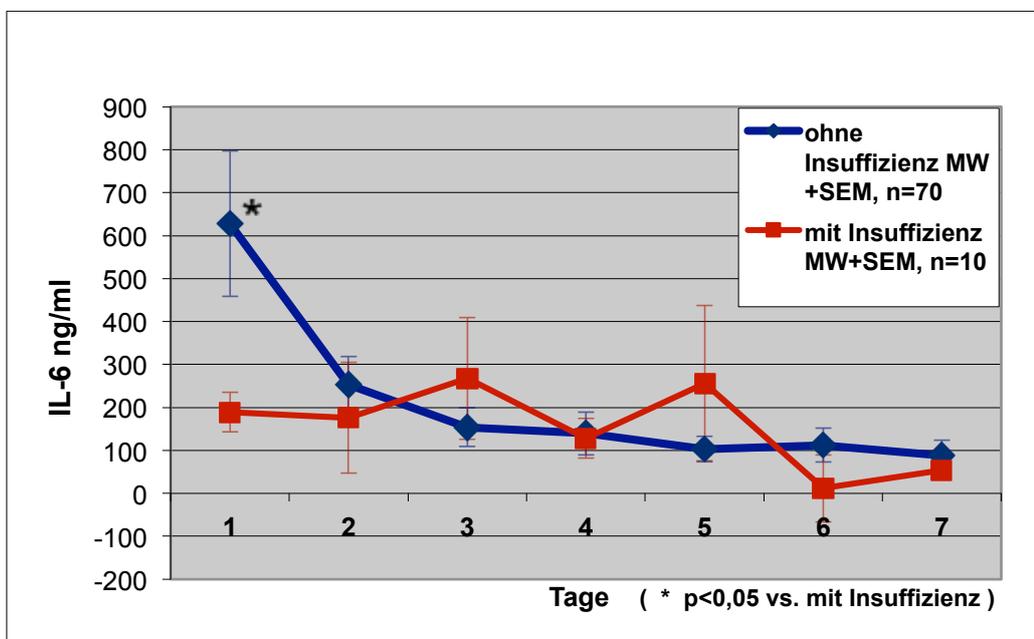


Abbildung 7: Postoperative Entwicklung des Interleukin-6 bei Patienten ohne und mit Insuffizienz

In der Gruppe von Patienten ohne Anastomoseninsuffizienz lag der präoperative IL-6 Wert bei $11,44 \pm 3,44$ ng/ml und in der Gruppe mit Insuffizienz bei $3,79 \pm 5,79$ ng/ml ($p=0,610$). Am ersten postoperativen Tag lag der IL-6 Wert in der Gruppe ohne Insuffizienz bei $627,79 \pm 169,79$ ng/ml und in der Gruppe mit Insuffizienz bei $189,43 \pm 45,43$ ng/ml, so dass sich hier ein signifikanter Unterschied mit höheren IL-6 Werten bei Patienten ohne Anastomoseninsuffizienz zeigte ($p=0,002$). Ab dem zweiten postoperativen Tag fiel der IL-6 Wert in der Gruppe ohne Insuffizienz stetig bis auf $88,14 \pm 35,14$ ng/ml am siebten postoperativen Tag. In der Gruppe mit Insuffizienz stieg der IL-6 Wert zunächst bis zum dritten postoperativen Tag an, um dann ab dem dritten postoperativen Tag mit leichten Schwankungen bis auf $16,06 \pm 18,06$ mg/dl am siebten postoperativen Tag abzufallen. Der zur Berechnung der Signifikanz durchgeführte t-Test für unverbundene Stichproben zeigte ab dem zweiten postoperativen Tag keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Patientengruppen mehr. Bei Durchführung einer Varianzanalyse (ANOVA) zum Vergleich der Daten über den Beobachtungszeitraum ergab sich $F=3,93$ und $p=0,12$. Somit zeigte sich in der Varianzanalyse kein signifikanter Unterschied im Verlauf der IL-6 Werte zwischen der Patientengruppe ohne Insuffizienz und mit Anastomoseninsuffizienz.

C-reaktives Protein (CRP)

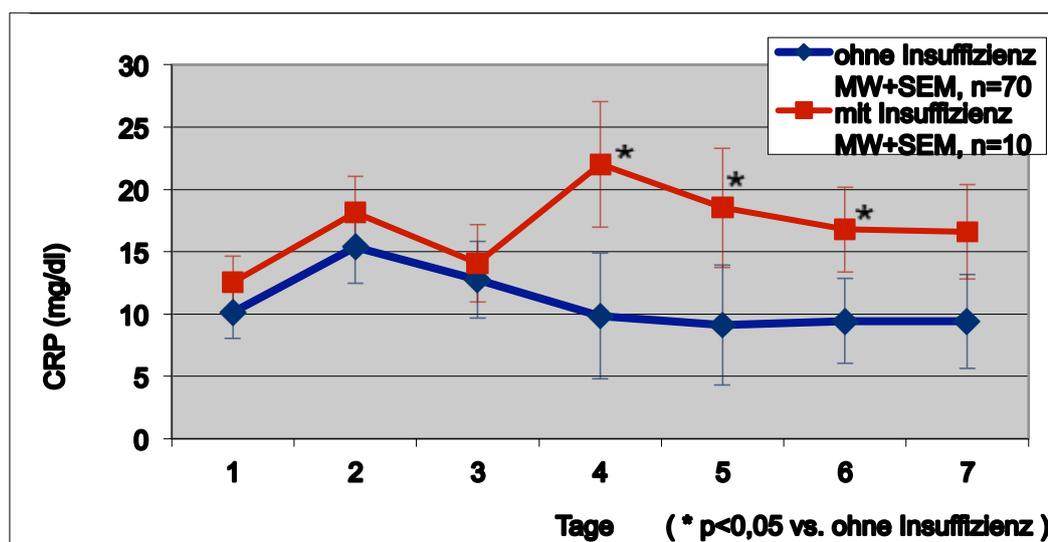


Abbildung 8: Postoperative Entwicklung des CRP bei Patienten ohne und mit Insuffizienz

Beim Vergleich des CRP waren die präoperativen Werte bei Patienten ohne (12,4 mg/dl) und mit Anastomoseninsuffizienz (2,04±2,04 mg/dl) vergleichbar (p=0,2446). Am ersten postoperativen Tag stieg der CRP Wert in der Gruppe von Patienten ohne Anastomoseninsuffizienz auf 10,17±0,17 mg/dl und in der Gruppe mit Insuffizienz auf 12,54±2,54 mg/dl an (p=0,2843).

Ab dem zweiten postoperativen Tag fielen die CRP-Werte in der Gruppe ohne Insuffizienz bis zum siebten postoperativen Tag kontinuierlich auf 9,41±2,41 mg/dl. In der Gruppe der Patienten mit Insuffizienz stiegen die CRP-Werte bis auf 22,03±5,03 mg/dl am vierten postoperativen Tag und fielen im weiteren Verlauf bis auf 16,06±3,06 mg/dl am siebten postoperativen Tag ab. Im durchgeführten t-Test für unverbundene Stichproben (2-seitig) ergab sich am vierten (p=0,0004), fünften (p=0,009) und sechsten postoperativen Tag p=0,0405 ein signifikant höherer CRP-Wert in der Patientengruppe mit Anastomoseninsuffizienz.

Zur Berechnung der Signifikanz der mittleren CRP Werte bis zum siebten postoperativen Tag, wurde eine Varianzanalyse ohne Messwiederholungen (ANOVA) durchgeführt. Hierbei ergab sich bei der Varianzanalyse mit F=0,563 und p=0,502 kein signifikanter Unterschied zwischen den Patientengruppen.

Leukozyten

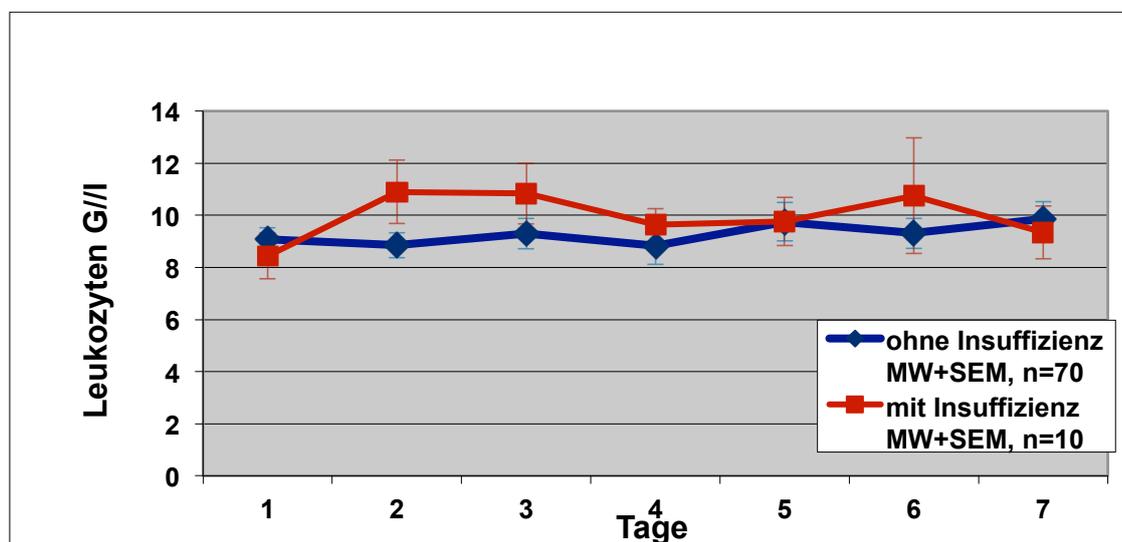


Abbildung 9: Postoperative Entwicklung der Leukozyten bei Patienten ohne und mit Insuffizienz

In der Gruppe von Patienten ohne Anastomoseninsuffizienz lagen die präoperativen Leukozytenwerte bei $6,14 \pm 0,14$ G/l und in der Gruppe mit Insuffizienz bei $6,46 \pm 0,46$ G/l ($p=0,6797$). Am ersten postoperativen Tag lagen die Leukozytenwerte in der Gruppe ohne Insuffizienz bei $9,07 \pm 0,07$ G/l (SEM $\pm 0,07$) und in der Gruppe mit Insuffizienz bei $8,44 \pm 0,44$ G/l ($p=0,6141$). Ab dem zweiten postoperativen Tag stiegen die Werte in der Gruppe ohne Insuffizienz bis zum siebten postoperativen Tag bis auf $9,87 \pm 0,87$ leicht an, während sie in der Gruppe mit Insuffizienz bis zum siebten postoperativen Tag auf $9,34 \pm 1,34$ G/l leicht abfielen.

Der zur Berechnung der Signifikanz durchgeführte T-Test für unverbundene Stichproben zeigte an keinem untersuchten postoperativen Tag einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen. Bei Durchführung einer Varianzanalyse (ANOVA) zum Vergleich der Daten über den Beobachtungszeitraum ergab sich $F=0,198$ und $p=0,096$. Somit zeigte sich hinsichtlich des Verlaufs der Leukozytenzahlen kein signifikanter Unterschied zwischen der Patientengruppe ohne Insuffizienz und der mit Anastomoseninsuffizienz.

3. Die Allgemeine Daten

	Keine Insuff. n=70	Insuff. n=10
Body Mass Index (BMI) [kg/m²]	25,83	26,27
SD	3,94	2,43
Range	16,61-35,11	22,5-30
Anzahl Männer (in %)	44(63)	8(80)
Lebensalter in Jahren	64,33	64,4
Median	65	66
(ASA)-Klassifikation	2,15	2,15
SD	0,44	0,32
Prä-op Albumins [g/dl]	3,76	4,1
SD	1,28	1,57

Tabelle 9: Vergleich der allgemeinen Daten von Patienten mit vs. ohne Insuffizienz

Bei der Untersuchung der allgemeinen Daten zeigten sich keine Unterschiede hinsichtlich des Body Mass Index ($p=0,734$), des Lebensalters ($p=0,8298$), der (ASA)-Klassifikation ($p=1$) und beim Vergleich der präoperativen Albumin-Werte ($p=0,5602$). Auch wenn in der Insuffizienzgruppe das männliche Geschlecht tendenziell etwas häufiger vertreten war (80% vs. 63%), so war dieser Unterschied nicht statistisch signifikant ($p=0,2877$).

Tumorspezifische Daten

	Keine Insuff. n = 70	Insuff. n = 10
T (%)		
1	13(18,6)	1(10)
2	24(34,3)	3(30)
3	27(38,6)	5(50)
4	6(8,6)	1(10)
N (%)	Keine Insuff. n = 70	Insuff. n = 10
0	44(62,9)	5(50)
1	16(22,9)	3(30)
2	10(14,3)	2(20)
M (%)	Keine Insuff. n = 70	Insuff. n = 10
0	54(77,1)	6(60)
1	16(22,9)	4(40)
UICC (%)	Keine Insuff. n = 70	Insuff. n = 10
1	30(42,9)	3(30)
2	12(17,1)	2(20)
3	13(18,9)	1(10)
4	15(21,4)	4(40)
Grade (%)	Keine Insuff. n = 70	Insuff. n = 10
1	5(7,1)	1(10)
2	45(64,3)	3(30)
3	20(28,6)	6(60)

Tabelle 10a: Vergleich des Tumorstadiums und Grading von Patienten ohne vs. mit Insuffizienz

Beim Vergleich des Tumorstadiums der Patienten mit und ohne Anastomoseninsuffizienz zeigten sich weder beim TNM- und UICC-Stadium noch beim Grading signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen (alle $p > 0,05$).

	Keine Insuff. n = 70	Insuff. n = 10
Lage des Karzinoms in cm ab ano	8,39	8,65
SD	3,46	3,87
Range	0-17	0-15
Präoperative Radiochemotherapie/Anzahl Pat.(%)	29(41)	4(40)

Tabelle 10b: Vergleich der Höhenlokalisierung des Karzinoms und der neoadjuvanten Therapie zwischen Patienten ohne vs. mit Insuffizienz

Bei Betrachtung der Höhenlokalisierung des Karzinoms ab ano ($p=0,7283$) und einer vor der Operation durchgeführten Radiochemotherapie ($p=0,9316$) zeigten sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede in der Gruppe ohne und mit Anastomoseninsuffizienz.

Operationsspezifische Daten

	Keine Insuff. n=70	Insuff. n=10
Pat. mit Eks (%) (Anzahl EKs/Pat. mit EKs)	2(3) (12, 2)	1(10) (2)
SD	0,17	0,32
Range	0-1	0-1
OP-Dauer in Minuten	261,09	264
SD	90	87
Range	90-530	120-365
Pouch (in %)	2(3)	1(10)
Stapler (in %)	60(86)	10(100)
AP (in %)	63(90)	9(90)
RI-Situation (in %)	5(7)	1(10)
Mortalität / Anzahl (in %)	1(1)	0
SD	0,12	0

Tabelle 11: Vergleich operationsspezifischer Daten von Patienten ohne vs. mit Insuffizienz

Die Untersuchung der operationsspezifischen Daten zwischen Patienten mit und ohne Insuffizienz ergab weder hinsichtlich der verabreichten EKs ($p=0,3337$), noch beim Vergleich der Operationsdauer ($p=0,9245$), der Anlage eines koloanalen Pouches ($p=0,3337$), der Klammernahtanastomose ($p=0,2013$), der Stomaanalge ($p=1$), noch beim Vergleich der Patienten mit postoperativer RI-Situation ($p=0,3742$) einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen.

E. DISSKUSION DER ERGEBNISSE

Die DEKO-Rektum-Studie konnte zeigen, dass die lokale antimikrobielle Prophylaxe die Inzidenz der Anastomoseninsuffizienz nach tiefer anteriorer Rektumresektion signifikant senken kann. Ein erkennbarer Einfluss der Dekontamination auf die nicht Anastomoseninsuffizienz assoziierten Infektionen sowie auf die Gesamtmortalität konnte nicht nachgewiesen werden. Auch bei dem Verlauf der Entzündungsparameter Interleukin-6, CRP und Leukozyten war zwischen den beiden Gruppen kein relevanter Unterschied festzustellen. In mehreren Studien wurde die Verabreichung von oralen oder intravenösen Antibiotikapräparaten in unterschiedlicher Zusammensetzung zur Prävention der Anastomoseninsuffizienz bei kolorektalen Eingriffen untersucht (07, 89, 43, 90). Die Idee einer selektiven topischen Dekontamination des Kolorektums nach Anastomosenkonstruktion wurde bereits von LeVeen (153) und Cohn (21) vor etwa 40 Jahren in einer nicht prospektiven, randomisierten *in vitro* Untersuchung im Tiermodell aufgegriffen. Dabei wurde nachgewiesen, dass eine selektive Eliminierung potentiell pathogener Keime bei Rektumanastomosen des Hundes zu weniger Wundheilungsstörungen führte als die alleinige, mechanische Darmreinigung. Ähnliche Beobachtungen machte auch Schardey am Magen zunächst im Tiermodell (122, 123) und konnte diese Ergebnisse im Rahmen einer Multicenter Studie auch am Patienten bestätigen (124). Olivas et. al erklärten diesen Effekt 2012 so, dass potentiell pathogene Keime im Millieu des Kolorektums transformieren und gewebserstörende Eigenschaften entwickeln (94, 143). Dies konnte mittlerweile auch von anderen Autoren nachvollzogen werden (80). So scheint es von größerer Bedeutung zu sein, selektiv potentiell pathogene Keime zu eliminieren, anstatt- wie es bei der mechanischen Darmvorbereitung geschieht- die alleinige Masse an Bakterien zu reduzieren, von denen der überwiegende Teil keine pathogene Relevanz besitzt. Eine peri- und postoperative Chemoprophylaxe wie sie bei der selektiven Darmdekontamination des Gastrointestinaltraktes mit Polymyxin B, Tobramycin und Vancomycin (144) erfolgt, scheint hierfür besonders geeignet zu sein. Dieses Schema hat sich bereits bei ähnlichen Eingriffen am Magen (121, 122, 124) sowie in einer Studie zur Vermeidung der Anastomoseninsuffizienz am Darm als praktikabel und effektiv erwiesen (111). In der Kosten-Nutzenanalyse der DEKO-Rektum Studie konnte gezeigt werden, dass sich der Benefit der Prophylaxe besonders bei Insuffizienzen zeigt, welche durch eine Wundheilungsstörung im Bereich der Anastomose entstanden sind (129).

Vergleich von PTV- und Placebogruppe

Die Anastomoseninsuffizienzen

Im Gesamtkollektiv (n = 80) waren 10 Patienten von einer endoskopisch gesicherten postoperativen Nahtinsuffizienz betroffen. Dies entspricht einer Frühinsuffizienzrate von 12,5 %. Bei der tiefen anterioren Rektumresektion liegt dieser Wert im mittleren Bereich der in der Literatur angegebenen Werte für postoperative Anastomoseninsuffizienzen (03, 23, 31, 58, 72, 95, 108, 123, 128, 137). Die Anastomoseninsuffizienzrate in der Placebogruppe war dabei mit 20% im Vergleich zur Gruppe der dekontaminierten Patienten (5%) signifikant höher. Aufgrund der Randomisierung und der Vergleichbarkeit der Gruppen, kann man somit davon ausgehen, dass dieser signifikante Unterschied zwischen den Studiengruppen tatsächlich durch die Gabe von PTV zustande kam und nicht durch die relativ hohen Anastomoseninsuffizienzraten in der Kontrollgruppe bedingt war. In der Literatur ist mehrfach die Gabe von topischen Antibiotika oder die Verwendung einer selektiven Darmdekontamination zur Vermeidung einer Anastomoseninsuffizienz bei kolorektalen Eingriffen beschrieben worden. Es konnte gezeigt werden, dass durch eine zusätzliche topische Ampicillingabe intraoperativ vor dem definitiven Wundverschluss bei kolorektalen Eingriffen, die Anastomoseninsuffizienzrate gesenkt werden kann (04, 46, 59) wobei jedoch nicht alle Beobachtungen zu diesem positiven Resultat kommen (105). Ein weiterer Ansatz ist die Verbringung von Gentamycin getränkten Schwämmchen als additive Therapie zur i.v. Antibiose bei elektiven kolorektalen laparoskopischen oder offenen Eingriffen direkt ins Rektumlumen an die genähte Anastomose, zur Vermeidung von Wundinfektionen. Brehant et. al und auch Rutten et. al konnten hier eine deutliche Reduktion der lokalen Infektionsraten im Bereich der Anastomosen nachweisen (116, 02). In einer randomisierten Multicenterstudie aus dem Jahre 2009 wurde von Bennett-Guerrero et. al bei diesem Vorgehen kein Einfluss auf die Anastomoseninsuffizienzraten gesehen. Es wurde sogar ein leichter Anstieg der Infektionsraten beobachtet (08). Bei der Verwendung einer klassischen selektiven Darmdekontamination vor kolorektalen Eingriffen konnten Taylor et. al und Roos et. al in groß angelegten Studien ähnlich den Ergebnissen der DEKO-Rektum Studie zeigen, dass sich durch die Verwendung einer selektiven Darmdekontamination eine Reduktion der Anastomoseninsuffizienzen erzielen lässt (151, 111). Vergleichbare Resultate konnten bereits am oberen Gastrointestinaltrakt nachgewiesen werden. So konnte Schardey 1997 bei Ösophagojejunostomien nach Gastrektomien nachweisen, dass durch die Verabreichung von nicht

resorbierbaren, antibakteriellen und antimykotischen Substanzen die Inzidenz einer Nahtinsuffizienz signifikant gesenkt werden kann (122). Parallel zu den aktuellen Ergebnissen dieser Auswertung konnte in der Kosten-Nutzenanalyse der DEKO-Rektum Studie zusätzlich eine signifikante Reduktion von Liegezeiten und benötigten postoperativen Endoskopien, sowie eine deutliche, wenn auch nicht signifikante Reduktion der anfallenden Kosten durch die Prophylaxe mit PTV gezeigt (124).

Die nicht Anastomoseninsuffizienz assoziierten Infektionen

Bei der Fragestellung, ob das Studienmedikament Auswirkungen auf andere, nicht im Zusammenhang mit einer Anastomoseninsuffizienz stehenden Infektionen, hat, konnte kein Unterschied der PTV-Gruppe gegenüber der Placebogruppe beobachtet werden. Zwar kam es in der Placebo-Gruppe bei weniger Patienten (5 vs. 7) zu einer nicht Anastomoseninsuffizienz basierten Infektion. Aufgrund der unterschiedlichen Infektionsarten und der insgesamt geringen Anzahl von Betroffenen war dieses Ergebnis jedoch nicht signifikant. Dies unterscheidet sich zu den Ergebnissen über die Vermeidung von Anastomoseninsuffizienzen am Magen von Schardey, wo durch eine lokale und systemische antibiotische Prophylaxe bei ösophagojejunalen Anastomosen nach Gastrektomie eine signifikante Senkung Anastomoseninsuffizienz - unabhängiger Infektionen in der Studiengruppe beobachtet werden konnte (120). Dies könnte damit erklärt werden, dass im Oberbauch das Risiko für Infektionen außerhalb des Operationsgebiets, vor allem für pulmonale Infekte, höher ist als bei Patienten mit Operationen im kleinen Becken. Auch kann man die räumliche Nähe des oberen Gastrointestinaltraktes zum Pharynx als Infektionsrisiko sehen. Durch die lokale Dekontamination im oberen Gastrointestinaltrakt kommt es zur Mitbeeinflussung der potentiell pathogenen pharyngealen bakteriellen Flora als Ursache für pulmonale Infekte, welche in der aktuellen Untersuchung insgesamt deutlich seltener vorkamen als bei den früheren Untersuchungen nach Magenresektionen (122).

Die Mortalität

Bei der Frage, ob sich die Mortalität durch eine lokale antimikrobielle Dekontamination senken lässt, kann keine Aussage über die Wirkung des Studienmedikaments gemacht werden, da nur ein Patient aus dem Gesamtkollektiv während des Krankenhausaufenthaltes (aus kardiopulmonaler Ursache) verstarb, was einer Mortalität von 1,25% entspricht und damit im dem auch in anderen Studien beschriebenen Bereich liegt (06, 34, 45).

Entzündungsparameter

Beim Vergleich der Interleukin-6 Werte kam es weder beim Vergleich der Verläufe noch an einem Tag der 7-tägigen postoperativen Kontrollen zu einem signifikanten Unterschied zwischen Placebo- und PTV-Gruppe auch wenn ab dem 3. postoperativen Tag in der PTV-Gruppe tendenziell etwas niedrigere Interleukin-6 Werte vorlagen. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich auch beim Vergleich der CRP-Werte bis zum 7. postoperativen Tag. Auch hier waren weder beim Verlauf noch beim Vergleich an den einzelnen Tagen in beiden Gruppen signifikante Ergebnisse ersichtlich. Die CRP-Werten in der PTV-Gruppe lagen jedoch ab dem 5. postoperativen Tag durchgehend tendenziell unter den Werten der Placebogruppe. Dieser Trend zu niedrigeren Interleukin-6- und CRP-Werten in der PTV-Gruppe ist am ehesten auf die Anastomoseninsuffizienzrate in der Studiengruppe zurückzuführen. Beim Vergleich der postoperativen Leukozytenwerte im Blut konnte eine solche Wirkung erstaunlicher Weise nicht gesehen werden. Hier lagen über den gesamten Untersuchungszeitraum annähernd ähnlich hohe Werte in Placebo- und PTV-Gruppe vor. Insgesamt bestätigt das Ergebnis die bereits von anderen Autoren beschriebene Aussage (24, 28, 162), dass postoperativ gemessene Entzündungsparameter wie IL-6, CRP und Leukozyten nicht oder nur in sehr geringem Maße mit dem klinischen Bild einer postoperativen Nahtinsuffizienz nach tiefer anteriorer Rektumresektion korrelieren. So kam es im Studienkollektiv auch im weiteren postoperativen Verlauf bei 19% zu einem IL-6-, bei 15% zu einem CRP- und bei 23% der Patienten zu einem zusätzlichen Leukozytenanstieg, was ein akutes Entzündungsgeschehen vermuten ließ, ohne dass eine Anastomoseninsuffizienz vorlag. Auf der anderen Seite war bei den von einer Insuffizienz betroffenen Patienten in 50% kein Interleukin-6 Anstieg, in 40% kein CRP-Anstieg und in 60% kein relevanter Leukozytenanstieg erkennbar. Die deutliche, wenn auch nicht signifikante Senkung der mittleren postoperativen IL-6 und CRP- Werte unter PTV wirft die Frage auf, ob es unter der Studienmedikation zu mildereren Verläufen von postoperativen Heilungsverläufen bzw. Anastomoseninsuffizienzen kommt als unter Placebo. Dazu wurden zunächst die Maximalwerte der Entzündungsparameter verglichen und anschließend eine Anastomoseninsuffizienz basierte Auswertung durchgeführt. Es konnte kein Einfluss der Studienmedikation auf die postoperativen Maxima von IL-6, CRP- sowie Leukozytenzahlen beobachtet werden. Dies würde die Beobachtungen aus der Kosten-Nutzenanalyse bestätigen, dass das Studienmedikament zwar postoperative Nahtinsuffizienzen nach tiefer anteriorer Rektumresektion reduzieren kann, aber kein direkter Einfluss auf den Verlauf einer manifesten Infektion zu erkennen ist (124). Bei der insuffizienzorientierten Auswertung zeigte sich ein deutlicher Unterschied des CRP Verlaufes in den

beiden Gruppen im Sinne signifikant höheren CRP- Werte in der Gruppe der Patienten mit Anastomoseninsuffizienz. Da sich keine Unterschiede in den anderen Entzündungsparametern IL-6 und Leukozytenzahl zwischen Patienten mit und ohne Anastomoseninsuffizienz zeigte, scheint die Bestimmung des CRPs entsprechend dieser Daten am ehesten geeignet um eine Anastomoseninsuffizienz aufgrund von Laborparametern zu detektieren.

Allgemeine Daten:

Bei der Auswertung der demographischen Patientendaten war nur bei der Verteilung des männlichen Geschlechtes ein geringer Unterschied zwischen den Gruppen zu erkennen. Da jedoch bereits in anderen Untersuchungen das männliche Geschlecht als Risikofaktor für Anastomoseninsuffizienzen nach tiefer anteriorer Rektumresektion erkannt wurde (170, 142, 155) dürfte ein leichter männlicher Überhang in der PTV-Gruppe die Signifikanz der Ergebnisse eher reduzieren als begünstigen. Bei den Merkmalen des Body Mass Index (BMI), des Lebensalter, des ASA-Status und der präoperativen Albuminwerte zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen. Sowohl bei einem erhöhten Body Mass Index (109, 17), erhöhtem Lebensalter (109, 78) einer höheren ASA-Klassifikation (109, 78), wie auch bei erniedrigten präoperativen Albuminwerten (29) als Ausdruck einer Mangelernährung waren zuvor höhere Raten an Anastomoseninsuffizienzen nach (tiefer) anteriorer Rektumresektion beschrieben worden.

Tumorspezifische Daten

Bei der TNM-Klassifikation bestanden bei der Klassifikation der Tumorgöße und Ausdehnung nur geringe Unterschiede zwischen der Placebo- und PTV-Gruppe. In der PTV-Gruppe waren tendenziell mehr Studienteilnehmer von einem Lymphknotenbefall (insbesondere mit einem N1 Staging) betroffen als in der Placebogruppe. Auch beim Auftreten von Fernmetastasen gab es leichte Unterschiede. Hier lagen in der PTV-Gruppe bei tendenziell mehr Patienten als in der Placebogruppe Fernmetastasen vor. Für die Anastomosenheilung sind das Vorhandensein von gegrenzten Fernmetastasen und die Größe des Primärtumors zu einem gewissen Grad zweitrangig. Beim histopathologischen Grading, dem UICC-Stadium, dem Vergleich der mittleren Höhe der Karzinome ab ano und dem Vorliegen einer präoperativen Radiochemotherapie lagen nur minimale Unterschiede zwischen beiden Gruppen vor.

Insbesondere bei der vorliegenden Tumorhöhe und bei einer präoperativen Radiochemotherapie war in anderen Untersuchungen von Rodríguez-Ramírez ein Einfluss auf die Anastomoseninsuffizienzrate beobachtet worden (109, 83, 78). Zusammenfassend waren die beiden Patientengruppen hinsichtlich der tumorspezifischen Daten vergleichbar, sodass die Ergebnisse von Tumor-abhängigen Faktoren unbeeinflusst zu sein scheinen.

Operationsspezifische Daten

Beim Vergleich der Häufigkeit an Transfusionen zwischen beiden Gruppen bestand kein Unterschied. In anderen Untersuchungen war mehrfach beobachtet worden, dass eine erforderliche Fremdblutgabe mit einem erhöhten Risiko für Anastomoseninsuffizienzen einhergeht (102, 97). Dies wird einerseits darauf zurückgeführt dass Operationen bei denen eine Fremdblutsubstitution erforderlich ist meist komplexere Eingriffe darstellen Andererseits konnte gezeigt werden, dass Bluttransfusionen zu immunologischen Veränderungen führen, die mit einer schlechteren Wund- und Anastomosenheilung einhergehen (148, 150, 38). Auffällig ist der Unterschied von Placebo- und PTV-Gruppe bei Vergleich der Operationszeiten. Die durchschnittliche Operationsdauer in der Placebogruppe ist mit 275 min, 29 Minuten länger als in der Studienmedikamentengruppe mit 246 min was darauf hinweisen könnte, dass die Eingriffe in der Placebogruppe tendenziell komplexer waren als in der PTV-Gruppe. Wenn gleich Konishi et. al zeigen konnten, dass längere Operationszeiten bei der tiefen anterioren Rektumresektion mit einem höheren Risiko für Anastomoseninsuffizienzen einhergehen (68), war der Unterschied in der Operationsdauer zwischen beiden Gruppen nicht signifikant. Die Art der Rekonstruktion (Hand- vs. Staplernaht und Art der Reservoirbildung) war zwischen beiden Gruppen vergleichbar und hatte auch in anderen Studien keinen wesentlichen Einfluss auf die Anastomoseninsuffizienzrate (57, 98, 67). In beiden Gruppen wurde bei gleich vielen Patienten intraoperativ ein protektives Ileostoma angelegt. Auch wenn die Anlage eines Ileostomas die Folgen einer etwaigen Anastomoseninsuffizienz abmildert, ist jedoch bekannt, dass sie hierdurch nicht verhindert werden kann (62). Beim Vergleich des postoperativen R1-Status liegt in der Placebogruppe bei doppelt so vielen Patienten wie in der PTV-Gruppe postoperativ noch ein Residualtumor vor. In der Literatur war dies teilweise als Risiko für die Entstehung einer Anastomoseninsuffizienz gesehen worden (39).

Insgesamt scheint dies jedoch in der DEKO-Rektum Studie aufgrund des seltenen Auftretens einer Anastomoseninsuffizienz und der relativ geringen Patientenzahl keine größeren Auswirkungen auf die Ergebnisse gehabt zu haben. Insgesamt scheinen die operationsspezifischen Daten in den Studiengruppen überwiegend gleich verteilt zu sein.

Anastomoseninsuffizienz orientierte Auswertung

Darstellung der Entzündungsparameter

Sowohl die Leukozytenzahl im Blut, als auch das IL-6 und das CRP stiegen in Patienten mit und ohne Anastomoseninsuffizienz direkt postoperativ an. Während es bei der Leukozytenzahl zu keinen Unterschied im Verlauf in Abhängigkeit vom Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz kam, zeigten sich bei den Verläufen von Interleukin-6 und CRPs signifikante Unterschiede. So kam es zu signifikant höheren CRP-Werten ab dem 3. postoperativen Tag in der Gruppe von Patienten, die eine Anastomoseninsuffizienz entwickelten. Somit zeigte sich zumindest an einigen Tagen ein deutlicher Anstieg des CRP, was diesen Wert als Marker zur Früherkennung einer Anastomoseninsuffizienz nach tiefer anteriorer Rektumresektion, zumindest bei Begutachtung ab dem 3. postoperativen Tag, als sehr wertvoll erscheinen lässt. Dies deckt sich mit den Untersuchungen von mehreren Autoren die das CRP ebenfalls als zumindest eingeschränkt guten Parameter zur Früherkennung einer Nahtinsuffizienz erkannten (02, 118, 136). Beim IL-6 war eine überraschende signifikante Erhöhung der Werte am ersten postoperativen Tag in der Gruppe der Patienten ohne Anastomoseninsuffizienz zu beobachten was so nicht nachvollziehbar ist. Die Gründe für diesen signifikanten Unterschied dürften einerseits teilweise kleinen Gruppen von 10 Patienten in der einen und 70 Patienten in der anderen Gruppe sein. Andererseits kann es individuell, besonders nach größeren operativen Eingriffen, zu einem exponentiellen, massiven Anstieg des IL-6 um das Tausendfache und mehr, ausgehend von den Ausgangswerten kommen, der aber auch deutlich geringer ausfallen kann. Dies könnte ebenfalls, bei einem entsprechenden Vergleich, das anscheinend signifikante Ergebnis vorgetäuscht haben. Vor diesem Hintergrund scheinen die Entzündungsparameter IL-6 und Leukozyten nicht mit dem Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz zu korrelieren was die Erkenntnisse vieler vorheriger Untersuchungen bestätigt wonach sich die meisten Laborparameter nicht oder nur sehr eingeschränkt zur Anastomoseninsuffizienzdiagnostik eignen (85, 84).

Am ehesten zuverlässig scheint hierbei, wie in der DEKO -Rektum Studie beobachtet, das CRP zu sein. Jedoch scheint es bei Entwicklung einer Anastomoseninsuffizienz nicht unbedingt immer zu einem deutlich erkennbaren CRP-Anstieg zu kommen (02, 136). Andererseits kommen erhöhte Laborwerte (auch ein erhöhtes CRP) bei Patienten bis zum 7. postoperativen Tag und damit in dem Zeitraum in dem die meisten Anastomoseninsuffizienzen auftreten häufiger vor.

Allgemeine Daten:

In vorherigen Untersuchungen hatte sich ein männliches Geschlecht als Risiko für die Entwicklung einer Anastomoseninsuffizienz nach tiefer anteriorer Rektumresektion erwiesen (170, 83). Ein erniedrigtes präoperatives Albumin als Ausdruck einer Mangelernährung oder Katabolie wurde ebenso als Risikofaktor gewertet, da dadurch postoperative Wundheilungsstörungen hervorgerufen werden können (29). Auch wurde beobachtet, dass Anastomoseninsuffizienzen nach Eingriffen am unteren Gastrointestinaltrakt bei Patienten mit einem höheren ASA Score vermehrt auftreten (156, 149). Über einen erhöhten BMI oder ein erhöhtes Lebensalter wurde als prädisponierenden Faktor für eine Anastomoseninsuffizienz bereits berichtet (39). Männer sind insgesamt häufiger von einem Rektumkarzinom betroffen, was die insgesamt größere Anzahl an Männern im Gesamtkollektiv erklärt. Bei Betrachtung der allgemeinen Daten zeigt sich im Patientenkollektiv der Deko-Rektum Studie, dass das männliche Geschlecht tendenziell häufiger von einer Anastomoseninsuffizienz betroffen ist, was bereits vorher in anderen Untersuchungen beschrieben wurde. Beim Vergleich der präoperativen Albuminwerte zwischen den Gruppen mit und ohne Insuffizienz, zeigten sich erstaunlicher Weise etwas höhere Albuminwerte in der Patientengruppe mit Insuffizienz, was jedoch nicht statistisch signifikant war. Bei Vergleich des Lebensalters zeigt sich in beiden Gruppen ein durchschnittliches Lebensalter von 64 Jahren, was dem durchschnittlichen Alter von Rektumkarzinompatienten entspricht (15). Hierbei wird in der Literatur eine Korrelation des Auftretens von Anastomoseninsuffizienzen mit einem hohen Lebensalter beschrieben, was jedoch aufgrund des vergleichbaren Alters in unseren Patientengruppen keinen Einfluss auf unsere Ergebnisse zu haben scheint (39). Ebenso war bei der insuffizienzorientierten Auswertung des Body Mass Index kein auffälliger Unterschied zwischen der Gruppe ohne und mit Anastomoseninsuffizienz zu erkennen, was wiederum anderen Beobachtungen widerspricht die zeigen konnten, dass Anastomoseninsuffizienzen bei Patienten mit einem höheren Body Mass Index häufiger auftreten (39.)

Tumorspezifische Daten

Weder das Tumorstadium, das Ausmaß des Lymphknotenbefalls noch die Differenzierung des Tumors (Grading) hatten einen Einfluss auf die Insuffizienzrate. Auch die Höhe des Karzinoms ab ano war in Patienten mit und ohne Anastomoseninsuffizienz vergleichbar, wenngleich in anderen Arbeiten gezeigt wurde, dass tiefer liegende Karzinome, welche zu tiefer liegenden Anastomosen führen mit einer erhöhten Insuffizienzrate vergesellschaftet sind (01, 170). Auch wenn andere Autoren zeigen konnten, dass nach neoadjuvanter Radiochemotherapie Anastomoseninsuffizienzen nach Rektumresektionen vermehrt auftreten (109), konnten wir keinen Einfluss einer Vorbehandlung auf die Insuffizienzrate nachweisen. Die Unterschiede zur derzeitig verfügbaren Literatur sind wahrscheinlich zumindest teilweise der relativ niedrigen Patientenzahl in der Deko-Studie geschuldet.

Operationsspezifische Daten

In der Patientengruppe ohne Insuffizienz erhielten prozentual weniger Patienten intraoperativ Fremdblut gegenüber der Gruppe mit Insuffizienzen. Dieser Umstand ist in anderen Beobachtungen als wichtiger Risikofaktor für die Entstehung von Anastomoseninsuffizienzen identifiziert worden (102, 97, 87). Im Rahmen der Deko-Rektum Studie waren jedoch insgesamt zu wenig Patienten von einem entsprechend hohen Blutverlust und einer Erythrozytenkonzentratgabe betroffen um hier eine Aussage treffen zu können. In mehreren Veröffentlichungen korrelierte eine erhöhte Operationsdauer mit einem erhöhten Risiko für Anastomoseninsuffizienzen (78, 17). Die durchschnittliche Dauer der Operationen war in beiden Gruppen jedoch annähernd gleich. Bei Vergleich der Häufigkeit einer Pouchanlage waren in der Gruppe ohne Insuffizienzen zwei Patienten (oder drei Prozent) betroffen. Hier konnte Yamamoto zeigen, dass die Anlage eines koloanalen Pouches das Risiko einer Anastomoseninsuffizienz erhöht (169, 68). In der Gruppe mit Insuffizienzen war jedoch hiervon nur ein Patient betroffen. Beim Vergleich der Verwendung eines Staplers anstatt einer Handnaht wurde in der Gruppe ohne Insuffizienzen bei 60 Patienten oder 86% eine Stapleranastomose durchgeführt. In der Gruppe mit Insuffizienz war dies bei 10 Patienten oder 100% durchgeführt. Auch wenn anteilig in der Gruppe mit Anastomoseninsuffizienz bei tendenziell mehr Patienten eine Stapleranastomose durchgeführt wurde, entspricht dieses Ergebnis bisherigen Untersuchungen mehrerer Autoren (35, 13, 24), nach denen vergleichbare Ergebnisse bei

Stapleranastomosen oder Handnaht nachzuweisen waren. Daher ist dieses Ergebnis als Zufallsbefund zu werten, da insbesondere aufgrund der geringen Patientenzahl in der Gruppe mit Anastomoseninsuffizienz ein Patient bereits 10 Prozentpunkte ausmacht. Vergleicht man bei wie vielen Patienten ein protektiver Anus praeter angelegt wurde, so zeigt sich hier kein Unterschied zwischen Patienten ohne und mit Anastomoseninsuffizienz. Daher scheint die Anlage eines Anus praeter im Patientenkollektiv der DEKO-Rektum Studie keine Rolle gespielt zu haben, was auch darauf zurückzuführen ist, dass in beiden Gruppen bei 90% Patienten ein Anus praeter vor der geplanten Rektumresektion angelegt wurde (63 in der Gruppe ohne und 9 in der Gruppe mit Anastomoseninsuffizienz). Dies hat sich bewährt, da auch nach Anus praeter Anlage Insuffizienzen der Nahtreihe auftreten können, aber sowohl die Komplikationen als auch die Mortalität dann nach Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz deutlich reduziert sind (148). Beim Vergleich der postoperativen R1-Situation war der Unterschied mit mehreren Prozentpunkten insgesamt zu gering, so dass davon auszugehen ist, dass das postoperative Vorhandensein eines Resttumors, keinen Einfluss auf die Entstehung einer Anastomoseninsuffizienz hatte. Beim Vergleich der Mortalität, war, wie oben bereits beschrieben insgesamt nur ein Patient in der Gruppe von Patienten ohne Anastomoseninsuffizienz von einem Ableben in den ersten sieben postoperativen Tagen betroffen. Aufgrund der insgesamt niedrigen Patientenzahl kann keine Aussage zum Einfluss der Anastomoseninsuffizienz auf die Mortalität gemacht werden.

Schwächen der DEKO-Rektum Studie

Da bereits nach der ersten Zwischenauswertung nach 80 randomisierten Patienten ein signifikanter Vorteil der dekontaminierten Patienten im Vergleich zur Placebo-Gruppe hinsichtlich der Insuffizienzrate bestand, wurde die Studie frühzeitig abgebrochen, weshalb die Patientenzahl in beiden Gruppen mit jeweils 40 Patienten relativ niedrig ist. Dies muss vor allem bei der Bewertung der Ergebnisse der Nebenfragestellungen berücksichtigt werden. Perioperative Wundabstriche, welche mögliche Resistenzentwicklungen unter der Dekontamination zeigen könnten, wurden anders als geplant- nur selten entnommen. In mehreren Multicenterstudien konnten eine Eradikation von antibiotikaresistenten Keimen bei Langzeitanwendung einer elektiven Darmdekontamination nachgewiesen werden (49, 133). Das Studienprotokoll der DEKO-Rektum Studie sah eine Patientenbefragung mittels Fragebögen nach 3 Monaten vor, um eine retrospektive Bewertung der postoperativen Lebensqualität sowie mögliche Spätkomplikationen zu erfassen.

Aufgrund mangelnder Compliance liegen hier jedoch nur wenige Daten vor, die deshalb nicht ausgewertet wurden und in dieser Arbeit keine Erwähnung fanden.

F. ZUSAMMENFASSUNG

In der prospektiven, doppelblinden, randomisierten und Placebo-kontrollierten DEKO-Rektum Studie konnte gezeigt werden, dass mit einer topischen Dekontamination eine Reduktion der postoperativen Anastomoseninsuffizienzrate erreicht werden kann. Dieses Ergebnis war signifikant und die Studie wurde daher, wie geplant nach der Zwischenauswertung abgebrochen. Eine Vermeidung von nicht Anastomoseninsuffizienzassoziierten Infekten konnte nicht beobachtet werden und ein Einfluss auf die Mortalität ließ sich bei insgesamt niedrigen Patientenzahlen nicht nachweisen. Hinsichtlich der Laborparameter zeigte sich, dass Patienten mit einer Anastomoseninsuffizienz ab dem 3. postoperativen Tag höhere CRP-Werte aufweisen und somit ein steigendes oder persistierend hohes CRP eventuell als Indiz für das Auftreten einer Insuffizienz gedeutet werden kann. Hingegen waren Interleukin-6 und Leukozytenzahlen im Blut vergleichbar zwischen Patienten ohne und mit Anastomoseninsuffizienz. Basierend auf den Daten der DEKO-Rektum Studie und der Senkung der postoperativen Anastomoseninsuffizienzrate sollte die topische Dekontamination mit Polymyxin B, Tobramycin, Vancomycin und Amphomoral B bei der tiefen anterioren Rektumresektion in Erwägung gezogen werden.

G. LITERATURVERZEICHNIS

- 01:** Akiyoshi T, Ueno M, Fukunaga Y, Nagayama S, Fujimoto Y, Konishi T, Kuroyanagi H, Yamaguchi T. Incidence of and risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic anterior resection with intracorporeal rectal transection and double-stapling technique anastomosis for rectal cancer. *Am J Surg.* 2011 Sep; 202(3):259-64.
- 02:** Almeida AB, Faria G, Moreira H, Pinto-de-Sousa J, Correia-da-Silva P, Maia JC. Elevated serum C-reactive protein as a predictive factor for anastomotic leakage in colorectal surgery. *Int J Surg.* 2012; 10(2):87-91.
- 03:** Alves A, Panis Y, Trancart D, Regimbeau JM, Pocard M, Valleur P. Factors associated with clinically significant anastomotic leakage after large bowel resection: multivariate analyses of 707 patients. *World J Surg* 2002; 26:499-502 01
- 04:** Anderesen B, Korner B, Ostergaard AH. Topical ampicillin against wound infection after colorectal surgery. *Ann Surg.* 1972 aug; 176(2): 129-32.
- 05:** Arrezo A, Miegge a, Garbarin A, Morino M. Endoluminal vacuum therapy for anastomotic leaks after rectal surgery. *Tech Coloproctol.* 2010 Mar 30
- 06:** Bärlehner E, Benhidjeb T, Anders S, Schicke B. Laparoscopic resection for rectal cancer: outcomes in 194 patients and review of the literature. *Surg Endosc.* 2005 Jun;19(6):757-66.
- 07:** Bellows CF, Mills KT, Kelly TN, Gagliardi G, Combination of oral non-absorbable and intravenous antibiotics versus antibiotics alone in the prevention of surgical site infections after colorectal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Tech Coloproctol.* 2011Dec: 15(4); 385-95.
- 08:** Bennett-Guerrero E, Pappas TN, Koltun WA, Fleshman JW, Lin M, Garg J, Mark DB, Marcet JE, Remzi FH, George VV, Newland K, Corey GR, SWIPE 2 Trial Group. Gentamycin-collagen sponge for infection prophylaxis in colorectal surgery. *N Engl J Med,* 2010 Sep 9, 363(11):1038-49.
- 09:** Bertram P, Junge G, Götze C, Schumpelick V. Peritoneal release of TNFalpha and IL-6 after elective colorectal surgery and anastomotic leakage. *Invest Surg* 2003 Mar-Apr;16(2):65-9.
- 11:** Brasken P. Healing of experimental colon anastomosis. *Eur J Surg Suppl* 1991; 566- 51

- 12: Brehant O, Sabbagh C, Lehert P, Dhahri A, Rebibo L, Regimbeau JM. The gentamicin-collagen sponge for surgical site infection prophylaxis in colorectal surgery: a prospective – attached study of 606 cases. *Int J Colorectal Dis.* 2013 Jan; 28(1):119-25.
- 13: Brescia A, Mari FS, Favi F, Milillo A, Nigri G, Dall'oglio A, Pancaldi A, Masoni L. Laparoscopic lower anterior rectal resection using a curved stapler: original technique and preliminary experience. *Am Surg.* 2013 Mar; 79(3):253-6.
- 14: Bruns W. Antibiotika und Chemotherapeutika. Antiinfektiöse Therapie. In: Forth W, Henschler D, Rummel W (Hrsg.), *Pharmakologie und Toxikologie.* Bibliographisches Institut, Mannheim, Wien, Zürich 1980, 478-556
- 15: Brun-Bouisson C, Legrand P, Rauss A, Richard C, Montavers F, Besbes M, Mecikins JL, Soussy CJ, Lemaire F. Intestinal decontamination for control of nosocomial multiresistant gram-negative bacilli: study of an outbreak in an intensive care unit. *Ann Int Med* 1989; 110:837-881
- 16: Bucher P, Mermillod B, Morel P, Soravia C. Does mechanical bowel preparation have a role in preventing postoperative complications in elective colorectal surgery? *Swiss Med Wkly.* 2004 Feb 1; 134(5-6): 69-74
- 17: Buchs NC, Gervaz P, Secic M, Bucher P, Mugnier-Konrad B, Morel P. Incidence, consequences, and risk factors for anastomotic dehiscence after colorectal surgery: a prospective monocentric study. *Int J Colorectal Dis.* 2008 Mar;23(3):265-70.
- 18: Bühl, Achim: *SPSS 14.* Pearson Studium München 2006, ISBN 3-8273-7203-8
- 19: Bundesamt für Statistik, *Mikrozensus 2009*
- 20: Cohen SR, Cornell CN, Collins MH, Sell JE, Blanc WA, Altmann RP. Healing of ischemic colonic anastomoses in the rat: role of antibiotic preparation. *Surgery* 1985; 97:443-446
- 21: Cohn I, Jr. Intestinal antisepsis. *Surg Gynecol Obstet* 1970; 130:1006-1014
- 22: Coronary Drug Project. Influence of adherence to treatment and response of cholesterol on mortality in the coronary drug project. *N Engl J Med* 1980 (30.Oktober); 303: 1038-43
- 23: Chude GG, Rayate NV, Patris V, Koshariya M, Jagad R, Kawamoto J, Lygidakis NJ. *Hepatogastroenterology.* 2008 Sep-Oct; 55(86-87):1562-7.PMID: 19102343

-
- 24:** Chung RS, Blood flow in colonic anastomoses. Effect of stapling and suturing. *Ann Surg* 1987; 206:335-339
- 25:** Dehni N, Schlegel RD, Cunningham C, Guiget M, Tiret E, Parc R. Influence of a defunctioning stoma on leakage rates after low colorectal anastomosis and colonic J pouch-anal anastomosis. *Br J Surg* 1998; 85:1114-17
- 26:** Deitmar S, Anthoni C, Palmes D, Haier J, Senninger N, Brüwer M. Are Leukocytes and CRP early indicators for anastomotic leakage after esophageal resection? *Zentralbl Chir.* 2009 Feb; 134(1):83-9.
- 27:** Dietel M, Suttorp N, Zeitz M (Hrsg. der deutschen Auflage) *Harrisons Innere Medizin.* 16. Auflage. Selbstverlag
- 28:** Doberneck RC. Revision and closure of the colostomy. *Surg Clin North Am.* 1991 Feb; 71(1):193-201.
- 29:** Doweiko JP, Nompleggi DJ. The role of albumin in human physiology and pathophysiology, Part III: Albumin and disease states. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1991 Jul-Aug;15(4):476-83.
- 30:** Duncan RA, Steger KA, Craven DE. Selective decontamination of the digestive tract: risks outweigh benefits for intensive care patients. *Semin Respir Infect* 1993; 8:308-324
- 31:** Dunphy JE. Preoperative preparation of the colon and other factors affecting anastomotic healing. *Cancer.* 1971 Jul; 28(1):181-2
- 32:** Durst J, Rohen JW. *Chirurgische Operationslehre in einem Band.* Schattauer Verlag 2. Auflage 1996
- 33:** Enker WE, Merchant N, Cohen AM, Lanouette NM, Swallow C, Guillem J, Paty P, Minsky B, Weyrauch K, Quan SH. Safety and efficacy of low anterior resection for rectal cancer: 681 consecutive cases from a specialty service. *Ann Surg* 1999; 230: 544;54
- 34:** Feliciotti F, Guerrieri M, Paganini AM, De Sanctis A, Campagnacci R, Perretta S, D'Ambrosio G, Lezoche E. Long-term results of laparoscopic versus open resections for rectal cancer for 124 unselected patients. *Surg Endosc.* 2003 Oct; 17(10):1530-5.

- 35: Ganschow P, Warth R, Hinz U, Büchler M, Kadmon M. Early postoperative complications after stapled versus handsewn restorative proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis in 148 patients with familial adenomatous polyposis coli (FAP): a matched pair analysis. *Colorectal Dis.* 2013 Aug 14.
- 36: Getzen LC, Roe RD, Holloway CK. Comparative study of intestinal anastomotic healing in inverted and everted closures. *Surg Gynecol Obstet* 1966; 146:219-1227
- 37: Goligher JC, Lee PW, Simpkins KC, Lintott DJ. A controlled comparison one- and two-layer technique of suture for high and low colorectal anastomoses. *Br J Surg.* 1977 Sep; 64 (9):609-14
- 38: Golub R, Golub RW, Cantu R Jr, Stein HD. A multivariate analysis of factors contributing to leakage of intestinal anastomoses. *J Am Coll Surg.* 1997 Apr;184(4):364-72.
- 39: Gong JP, Yang L, Huang XE, Sun BC, Zhou JN, Yu DS, Zhou X, Li DZ, Guan X, Wang DF, Outcomes based on risk assessment of anastomotic leakage after rectal cancer surgery. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014; 15(2):707-12.
- 40: Halsted WS. Circular suture of the intestine: an experimental study. *Am J Med Sci* 1887; 94: 436- 46
- 41: Harley et. al. The effect of divisioning in the colon of mice. *Am J Surg.* 1942 Sep; 33(8): 306-10
- 42: Heald RJ, Moran BJ, Ryall RD, Sexton R, MacFarlane JK (1998) Rectal cancer: The Basingstroke experience of total mesorectal excision, 1978-1997. *Arch Surg* 133: 894-899
- 43: Hayashi MS, Wilson SE. Is there a current role for preoperative non-absorbable oral antimicrobial agents for prophylaxis of infection after colorectal surgery? *Surg Infect (Larchmt).* 2009 Jun; 10(3):285-8.
- 44: Heining A, Meyer E, Schwab F, Marschal M, Unertl K, Krueger WA, Effects of long-term routine use of selective digestive decontamination on antimicrobial resistance, *Intensive Care Medicine*, vol. 32, no. 10, pp. 1569–1576, 2006.
- 45: Henne-Bruns D, Dürig M, Kremer B. *Chirurgie. Duale Reihe.* Georg Thieme Verlag GmbH, Stuttgart 2001
- 46: Hesselfeldt P, Raahave D, Pedersen T, Zachariassen A, kann D, Hansen OH. Preventive local ampicillin and intravenous cephotaxime in colorectal surgery. *Ugeskr Laeger.* 1988 Jun 6; 150(23):1406-8

- 47: Higuchi JH, Johanson WGJ. The relationship between adherence of *Pseudomonasaeruginosa* to upper respiratory cells in vitro and susceptibility to colonization in vivo. *J Lab Clin Med* 1980; 95:698-70
- 48: Hofstädter F. Pathologie der Wundheilung. *Chirurg* 1995; 66:174-181
- 49: Houben AJ, et. al. Selective decontamination of the oropharynx and the digestive tract, and antimicrobial resistance; a 4 year ecological study in 38 intensive care units in the Netherlands. *J Antimicrob Chemother.* 2014
- 50: Houk JC. The effect of local necrosis upon collagen content of uninjured distal skin. *Surgery* 1962; 51: 770-773.
- 51: Hunt T, Twomey P, Zederfeldt B. Respiratory gas tension and PH in healing wounds. *Am J Surg* 1996; 114:302- 307
- 52: Irvin TT, Edwards JP. Comparison of single layer inverting, double layer inverting and inverting anastomoses in the rabbit colon. *Br J Surg* 1973; 60: 454-457
- 53: Jansson K, Redler B, Truedson L, Magnuson A, Ungerstedt U, Norgen L. Postoperative on-line monitoring with intraperitoneal microdialysis is a sensitive clinical method for measuring increased anaerobic metabolism that correlates to the cytokine response. *Scand J Gastroenterol* 2004 May, 39(5): 434-9
- 54: Jensen JA, Hunt TK, Scheuenstuhl H, Banda MJ. Effect of lactate, pyruvate, and PH on secretion of angiogenesis and mitogenesis factors by macrophages. *Lab Invest* 1986; 54:574-578.
- 55: Jonas J, Bahr R. Terminal sigmoid anus praeter. Operative technique and surgical complications. *Zentralbl Chir.* 2000; 125(11): 888-94
- 56: de Jonge E, Schultz MJ, Spanjaard L et al., Effects of selective decontamination of digestive tract on mortality and acquisition of resistant bacteria in intensive care: a randomised controlled trial, *Lancet*, vol. 362, no. 9389, pp. 1011–1016, 2003.
- 57: Joo JS, Latulippe JF, Alabaz O, Weiss EG, Nogueras JJ, Wexner SD. Long-term functional evaluation of straight coloanal anastomosis and colonic J-pouch: is the functional superiority of colonic J-pouch sustained? *Dis Colon Rectum.* 1998 Jun; 41(6): 740-6.
- 58: Jordana M, Newhouse M, Gauldie J. Alveolar macrophage/peripheral blood monocyte-derived factors modulate proliferation of primary lines of human lung fibroblasts. *J Leukoc Biol* 1987; 42:51-60

- 59: Juul P, Merrild U, Kronborg O. topical ampicillin in addition to a systemic antibiotic prophylaxis in elective colorectal surgery. A prospective randomized study. *Dis Colon Rectum*. 1985 Nov; 28(11):804-6
- 60: Karanjia ND, Corder AP, Bearn P, Heald RJ. Leakage from stapled low anastomosis after mesorectal excision for carcinoma of the rectum. *Br J Surg* 1994; 81:1224-26
- 61: Kashiwagi H. The lower limit of tissue blood flow for safe colonic anastomosis: an experimental study using laser velocimetry. *Jpn J Surg* 1993; 23:400-438
- 62: Kasperek MS, Jauch KW. Stoma creation during low anterior resection: the cons. *Chirug*. 2010 Nov; 81 (11):968, 970-73
- 63: Kobayashi M, Mohri Y, Tonouchi H, Miki C, Nakai K, Kusunoki M; Mie Surgical Infection Research Group. Randomized clinical trial comparing intravenous antimicrobial prophylaxis oral and intravenous antimicrobial prophylaxis for the prevention of a surgical site infection in colorectal cancer surgery. *Surg Today*. 2007; 37(5):383-8.
- 64: Korinek AM, Laisne MJ, Nicolas MH, Raskine L, Deroine V, Sanson-Lepors MJ. Selective decontamination of the digestive tract in neurosurgical intensive care patients: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Crit Care Med* 1993; 21:1466-1473
- 65: Kerscher P, Wunsch H, Lehmann L, Eich J. Ist die alleinige Naht der Submukosa eine Alternative zu den bisherigen Nahttechniken? In: Thiede A, Hamelmann H (Hrsg.), *Moderne Nahtmaterialien und Nahttechniken in der Chirurgie*. Springer, Berlin, Heidelberg, New York 1982; 135-144
- 66: *Kliniksapotheke Großhadern 2004, Eigendruck*
- 67: Koh PK, Tang CL, Eu KW, Samuel M, Chan E. A systematic review of the function and complications of colonic pouches. *Int J Colorectal Dis*. 2007 May; 22(5):543-8.
- 68: Konishi T, Watanabe T, Kishimoto J, Nagawa H. Risk factors for anastomotic leakage after surgery for colorectal cancer: results of prospective surveillance. *J Am Coll Surg*. 2006 Mar; 202(3):439-44.
- 69: Kraske P. Die sacrale Methode der Exstirpation von Mastdarmkrebsen und die Resectio recti. In: Berlin. *Klin. Wschr.* 1887, 24. Erstauflage. Berlin August Hirschfeld, 1887
- 70: Kremer K, Lierse W, Platzer, Schreiber HW, Weller, S. et al.. *Chirurgische Operationslehre Band 6 Darm, Band 7/1 Bauchwand*. Thieme Verlag, 2001
- 71: Kruschewski M, et al. Management and results of complications after anterior resection with colonic pouch reconstruction for rectal cancer. *Colorectal Dis*. 2011.

- 72: Lange V, Meyer G, Schardey HM, Lang R, Nerlich A, Schildberg FW. Different techniques of laparoscopic end-to-end small bowel anastomoses. *Surg Endosc* 1995; 9:82-87
- 73: Law WI, Chu KW, Ho JW, Chan CW. Risk factors for anastomotic leakage after low anterior resection with total mesorectal excision. *Am J Surg* 2000; 179:92-96
- 74: Lembert A. Nouveau procedre de enterorrhaphie. *Repertoire General de Anatomie et Physiologie Pathologique* 1826; 2:3-11
- 75: Lenneke EM, Haas I, Marcus J, Schultz I. Selective Decontamination of the Digestive Tract Reduces Pneumonia and Mortality. *Critical Care Research and Practice*; Volume 2010 (2010), Article ID 501031, 11 pages
- 76: Lewis RT. Oral versus systemic antibiotic prophylaxis in elective colon surgery: a randomized study and meta-analysis send a message from the 1990s. *Can J Surg.* 2002 Jun; 45(3):173-80.
- 77: Lim CS, Park KG. Impact of anastomotic leakage on oncological outcome after rectal cancer resection (*Br J Surg* 2007; 94 1548-1554). ^
- 78: Lipska MA, Bissett IP, Parry BR, Merrie AE. Anastomotic leakage after lower gastrointestinal anastomosis: men are at a higher risk. *ANZ J Surg.* 2006 Jul; 76(7):579-85.
- 79: Lübbert C, et. al. Papid emergence of secondary resistance to gentamycin and colistin following selective digestive decontamination in patients with KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae*: single-centre experiance. *Int J Antimicrob Agents.* 2013 Dec; 42(6):565-70
- 80: Luong PM, Shogan BD, Zaborin A, Belogortseva N, Shrout JD, Zaborina O, Alverdy JC. Emergence of the P2 phenotype in *Pseudomonas aeruginosa* PAO1 strains involves various mutations in *mexT* or *mexF*. *J Bacteriol.* 2014 Jan; 196(2):504-13.
- 81: Machado M, Hallbook O, Goldman S, Nystrom PO, Jarhult J, Sjud P. Defunctioning stoma in low anterior resection with colonic pouch after rectal cancer: a comparison between two hospitals with a diverse policy. *Dis Colon Rectum.* 2002 Jul; 45(7): 940-5
- 82: Marshall JC, Gastrointestinal flora and its alterations in critical illness, *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, vol. 2, no. 5, pp. 405–411, 1999.
- 83: Matthiessen P, Hallböök O, Andersson M, Rutegård J, Sjö Dahl R. Risk factors for anastomotic leakage after anterior resection of the rectum. *Colorectal Dis.* 2004 Nov; 6(6):462-9.

-
- 84:** Matthiessen P, Strand I, Jansson K, Törnquist C, Andersson M, Rutegard J, Norgen L. Is early detection of anastomotic leakage possible by intraperitoneal microdialysis and intraperitoneal cytokines after anterior resection of the rectum cancer? *Dis Colon Rectum*. 2007 Nov, 50(11):1918-27
- 85:** Matthiessen P, Henriksson M, Hallböök O, Grunditz E, Noren B, Arbman G. Increase of serum c-reactive protein is an early indicator of subsequent symptomatic anastomotic leakage after anterior resection. *Colorectal Dis*. 2008 Jan; 10(1):75-80. Epub 2007 Jul 30
- 86:** Metzger Z, Hoffeld JT, Oppenheim JJ. Suppression of fibroblast proliferation by activated macrophages: involvement of H₂O₂ and a non-prostaglandin E product of the cyclooxygenase pathway. *Cell Immunol* 1986; 100:501-514
- 87:** Morse BC, Simpson JP, Jones YR, Johnson BL, Knott BM, Kotrady JA. Determination of independent predictive factors for anastomotic leak: analysis of 682 intestinal anastomoses. *J Surg*. 2013 Sep 23. pii: S0002-9610(13)00430-3.
- 88:** Nejdet B, Ayhan C, Dogan F, Mehmet A, Hüseyin E, Gülay D, Mustafa G, Nagehan B. An alternative to conventional hand sewing colocolic anastomosis: anastomosis with adsorbable surgical barrier film without sutures. *Colorectal Dis*. 2009 Jul 10.
- 89:** Nelson R. Oral non-adsorbable antibiotics for colorectal surgery. *Tech Coloproctol* 2011.Dec: 15(4):367-8
- 90:** Nelson RL, Glenn AM, Song F. Antimicrobial. Prophylaxis for colorectal surg. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jan 21; (1):CD001181. Doi: 10.1002/14651858.CD001181.pub3. Review
- 91:** Newell DJ. Intention-to-treat-analyses: implications for quantitative and qualitative research. *Int J Epidemiol* 1992 (Oktober); 21:837-41
- 92:** Nusrat A, Parkes CA, Bacarra AE, Godowsky PJ. Hepatocyte growth factor/scatter factor effects on epithelia. Regulation of intracellular junctions in transformed and natural transformed cell lines, basolateral polarisation of c-met receptor in transformed and natural intestinal epithelia and induction of rapid wound repair in transformed model epithelium. *J Clin Invest* 1994; 93:2056-2065
- 93:** Olivás AD, Shogan BD, Valuckaite V, Zaborin A, Belogortseva N, Musch M, Meyer F, Trimble WL, An G, Gilbert J, Zaborina O, Alvery JC. Intestinal tissues induce an SNP mutation in *Pseudomonas aeruginosa* that enhances its virulence: possible role in anastomotic leak. *PLoS One* 2012; 7(8): e44326.

- 94:** Olivas AD, Shogan BD, Valuckaite V, Zaborin A, Belogortseva N, Musch M, Meyer F, Trimble WL, An G, Gilbert J, Zaborina O, Alverdy JC. Intestinal tissues induce an SNP mutation in *Pseudomonas aeruginosa* that enhances its virulence: possible role in anastomotic leak. *PLoS One*. 2012; 7(8):e44326. doi: 10.1371/journal.pone.0044326.
- 95:** Otten G, Heymann H, Menne HJ, Birkenfeld U. Zur Nahttechnik in der Chirurgie des Rektums. *Med Welt* 1981; 152: 1839-1843
- 96:** Park IJ. Influence of anastomotic leakage on oncological outcome in patients with rectal cancer. *J Gastrointest Surg*. 2010 Jul; 14(7):1190-6.
- 97:** Park JS, Choi GS, Kim SH, Kim HR, Kim NK, Lee KY, Kang SB, Kim JY, Lee KY, Kim BC, Bae BN, Son GM, Lee SI, Kang H. Multicenter analysis of risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic rectal cancer excision: the Korean laparoscopic colorectal surgery study group. *Ann Surg*. 2013 Apr; 257(4):665-71.
- 98:** Peng J, Zhan W, Zhao X, Wang J, Alain AH, Ma J, Lin A. Comparison of colonic J-pouch and straight coloanal anastomosis after low anterior resection for rectal carcinoma: a meta analysis of 8 randomized trails. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. 2002 Dec;40(12):905-8.
- 99:** von Petz A. Zur Technik der Magenresektion. Ein neuer Magendarmnähsapparat. *Zentralbl Chir* 1924; 51:179-189
- 100:** Petersen S, Freitag M, Hellmich G, Ludwig K. Anastomotic leakage: impact on local recurrence and survival in surgery of colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 1998; 13: 160-163
- 101:** Phan SH, McGarry BM, Loeffler KM, Kunkel SL. Regulation of macrophage derived fibroblast growth-factor release by arachidonate metabolites. *J Leukoc Biol* 1987; 42:106-113
- 102:** Piecuch J, Wiewiora M, Jopek J, Szrot M, Mazur I, Zurawinski W, Sosada K. Mortality and anastomotic leakage after anterior resection for rectal cancer. *Hepatogastroenterology*. 2012 May; 59(115):721-3.
- 103:** Portillo G, Franklin ME Jr. Clinical results using bioabsorbable staple-line reinforcement for circular stapler in colorectal surgery: a multicenter study. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2010 May; 20(4):323-7.
- 104:** Ptok H, Marusch F, Meyer F, Schubert D, Gastinger I, Lippert H. Impact of anastomotic leakage on oncological outcome after rectal cancer resection. *Br J Surg*. 2008 May;95(5):665; author reply 665-6.

-
- 105:** Raahave D, Hesselfeldt P, Pedersen T, Zachariassen A, Kann D, Hannsen OH. No effect of topical ampicillin in elective operations of the colon or rectum. *Surg Gynecol Obstet.* 1989 Feb; 168(2): 112-4
- 106:** Rahbari NN, Weitz J, Hohenberger W 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 (ISREC)* 2010; 147: 339 –351
- 107:** Ravitch MM, Rivarola A, Grov JV. Rapid creation of gastric pouches with the use of an automatic stapling instrument. *J Surg Res* 1966; 6:64-65
- 108:** Ravitch MM, Rivarola A, Vangrov J. Studies of intestinal healing. I. Preliminary studies of the mechanism of healing of the everting intestinal anastomosis. *John Hopkins Med J* 1967; 121:343-348
- 109:** Rodríguez-Ramírez SE, Uribe A, Ruiz-García EB, Labastida S, Luna-Pérez P. Risk factors for anastomotic leakage after preoperative chemoradiation therapy and low anterior resection with total mesorectal excision for locally advanced rectal cancer. *Rev Invest Clin.* 2006 May-Jun; 58(3):204-10.
- 110:** Rogers CJ, von Saene HKF, Suter PM, Horner R, Orme MLE. Infection control in critically ill patients: Effects of selective decontamination of the digestive tract. *Am J Hosp Pharm* 1994; 51:631- 648
- 111:** Roos D, Dijkstra LM, Tijssen JG, Gouma DJ, Gerhards MF, Oudemans-van Straaten HM Systematic review of perioperative selective decontamination of the digestive tract in elective gastrointestinal surgery. *Br J Surg.* 2013 Nov; 100(12):1579-88.
- 112:** Rovera F, Diurni M, Dionigi G, Boni L, et al. Antibiotic prophylaxis in colorectal surgery. *Expert Rev Antiinfect Ther* 2005; 3:787-95
- 113:** Rudinskaite G, Saladsinkas Z, Pavalkis D. Risk factors for clinical anastomotic leakage following the resection of sigmoid and rectal cancer. *Medicina (Kaumas).* 2005; 41(9):741-6.
- 114:** Rullier E, Laurent C, Garrelon JL, Michel P, Saric J, Parneix M. Risk factors for anastomotic leakage after resection of rectal cancer. *Br J Surg* 1998; 85: 355-58
- 115:** Ruppert DH, Combes J. The West Virginia Coalition for Quality Health Care: reducing variation and improving care. *WV Med J.* 2000 Nov-Dec; 96(6):605-7
- 116:** Rutten HJ, Nijhuis PH. Prevention of wound infection in elective colorectal surgery by local application of a gentamycin-containing collagen sponge. *Eur J Surg Suppl.* 1997; (578):31-5.

-
- 117:** van Saene HKF, Stoutenbeeck CP, Miranda DR, Zandstra DF. A novel approach to infection control in the intensive care unit. *Acta Anaesthesiol Belg* 1983; 3:193-209
- 118:** Scepanovic MS¹, Kovacevic B, Cijan V, Antic A, Petrovic Z, Asceric R, Krdzic I, Cuk V. C-reactive protein as an early predictor for anastomotic leakage in elective abdominal surgery. *Tech Coloproctol*. 2013 Oct; 17(5):541-7.
- 119:** Sheridan WG, Lonwdes RH, Young HL. Tissue oxygen tension as a predictor of colonic anastomotic healing. *Dis Colon Rectum* 1987; 30:867-871
- 120:** Shibata J, Shida T. Effects of tension on local blood flow in experimental intestinal anastomoses. *J Surg Res* 1986; 40:105-111
- 121:** Schardey HM, Joosten U, Finke U, Staubach KH, Schauer R, Heiss A, Kooistra A, Rau HG, Nibler R, Lüdeling S, Unertl K, Ruckdeschel G, Exner H, Schildberg FW. The Prevention of Anastomotic Leakage After Total Gastrectomy with Local Decontamination. A Prospective, randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Multicenter Trial. *Ann. Surg.* 1997; 225 (2):172-180
- 122:** Schardey HM, Die Prävention der Nahtinsuffizienz nach Gastrektomie durch eine lokale antimikrobielle Prophylaxe. Habilitationsschrift. Medizinische Fakultät, Ludwig-Maximilians Universität München, 1997
- 123:** Schardey HM, Kamps T, Rau HG, Gattermann S, Baretton G, Schildberg FW. A major pathogenic factor for anastomotic insufficiency. *Antimicrob Agents and Chemother* 1994; 38: 2564-2567
- 124:** Schardey HM, Joosten U, Finke U, Staubach KH, Heiss A, Schauer A, Kooistra A. Decontamination in the prevention of anastomotic leakage following total gastrectomy: a multicenter trial. *Br J Surg* 1994; 78 (suppl.58)
- 125:** Schardey HM, Joosten U, Finke U, Schauer R, Staubach KH, Exner H, Schildberg FW. Kostensenkung durch Dekontamination zur Prävention der Nahtinsuffizienzen nach Gastrektomie. *Chirurg* 1997 68:416-424
- 126:** Schardey HM, Rau HG, Strauss T. Studienprotokoll der DEKO-Rektum Studie, 1998
- 127:** Schmidt O, Merkel S, Hohenberger W (1999) Spezielle Vorgehensweise bei Anastomoseninsuffizienzen am tiefen Rektum und am analen Pouch. *Langenbecks Arch Chir (Kongressband)*:313
- 129:** Schneider D, Dissertation, Die Prävention der Nahtinsuffizienz nach tiefer anteriorer Rektumresektion durch eine lokale antimikrobielle Prophylaxe– eine Kosten-Nutzenanalyse, 2005

-
- 130:** Schöffski O. Wirtschaftlichkeitsuntersuchungen im Gesundheitswesen. In: Kori-Lindner C (Hrsg.), *Pharmaökonomie in Deutschland. Gesetzliche Rahmenbedingungen, Vorgaben und Umsetzungen in die Praxis*. Editio Cancer, Aulendorf 1995; S. 77
- 131:** Selective decontamination of the Digestive Tract Trialist Collaborative Group. Metaanalysis of randomized controlled trials of selective decontamination of the digestive tract. *BMJ* 1993; 307:525-532
- 132:** Senninger N, Rijcken EM. Colonic pouch: indications and technique. *Kongressbd Dtsch Ges Chir Kongr.* 2002; 119: 273-5
- 133:** Silvestri L, et. al. selective decontamination of the digestive tract does not increase reistance in critically ill patients: evidence from randomized controlled trials. *Crit care Med.* 2006.
- 134:** Siewert JR. *Chirurgie*, Springer Verlag 1998
- 135:** Siewert JR (Hrsg.), Harder F, Rothmund M. *Praxis der Visceralchirurgie*, Springer Verlag 2004
- 136:** Singh PP, Zeng IS, Srinivasa S, Lemanu DP, Connolly AB, Hill AG. Systematic review and meta-analysis of use of serum C-reactive protein levels to predict anastomotic leak after colorectal surgery. *Br J Surg.* 2014 Mar;101 (4):339-46.
- 137:** Slim K, Vicaut E, Panis Y, Chipponi. Meta-analysis of randomized clinical trials of colorectal surgery with or without mechanical bowel preparation. *Br J Surg.* 2004 Sep; 91(9):1125-30
- 138:** Simpson DW, Ross R. The neutrophilic leucozyte in wound repair. A study with anti-neutrophil serum. *J Clin Invest* 1972; 51:2009-2023
- 139:** Sørensen LT, Jørgensen T, Kirkeby LT, Skovdal J, Vennits B, Wille-Jørgensen P. Smoking and alcohol abuse are major risk factors for anastomotic leakage in colorectal surgery. *Br J Surg.* 1999 Jul;86(7):927-31.
- 140:** de Smet AM, Bonten MJ, Kluytmans JA. For whom should we use selective decontamination of the digestive tract? *Curr Opin Infect Dis.* 2012 Apr; 25(2):211-7.
- 141:** Srantos JP, Abouhamze A, Abcouwer S, Chakrabarti R, Copeland EM, Souba WW. Cytokines decrease glutaminase expression in human fibroblasts. *Surgery* 1994; 116:276-283.
- 142:** Staib L, Link KH, Blatz A, Beger HG. Surgery of colorectal cancer: surgical morbidity and five- and ten-year results in 2400 patients-monoinstitutional experience. *World J Surg* 2002; 26: 59-66

-
- 143:** Stern JR, Olivas AD, Valuckaite V, Zaborina O, Alverdy JC, An G. Agent-based model of epithelial host-pathogen interactions in anastomotic leak. *J Surg Res.* 2013 Oct; 184(2):730-8.
- 144:** Stoutenbeek CP, van Saene HKF, Miranda DR, Zandstra DF, A new technique of infection prevention in the intensive care unit by selective decontamination of the digestive tract, *Acta Anaesthesiologica Belgica*, vol. 34, no. 3, pp. 209–221, 1983.
- 145:** Stoutenbeek CP, von Soene HKF, Mirand DR, Zandstra DF. The effect of selective decontamination of the digestive tract on colonization and infection rates in multiple trauma patients. *Intensive Care Med* 1984; 10185-192
- 146:** Sugarman BJ, Aggarwal BB, Hass PE, Figari IS, Palladino Jr MA, Shepard HM. Recombinant human tumor necrosis factor-alpha: effects on proliferation of normal and transformed cells in vitro. *Science* 1985; 230:943-945
- 147:** Sugarman BJ, Lewis GD, Eessalu TE, Aggarwal BB, Shepard HM. Effects of groth factor on the antiproliferative activity of tumor necrosis factor. *Cancer Res* 1987; 47:780- 786
- 148:** Tadros T, Wobbes T, Hendriks T. Opposite effects of interleukin-2 on normal and transfusion-suppressed healing of experimental intestinal anastomoses. *Ann Surg.* 1993 Dec; 218(6):800-8.
- 149:** Tan WP, Talbott VA, Leong QQ, Isenberg GA, Goldstein SD. American Society of Anesthesiologists class and Charlson's Comorbidity index as predictors of postoperative colorectal anastomotic leak: a single-institution experience. *J Surg Res.* 2013 Sep; 184(1):115 - 9.
- 150:** Tartter PI. Immunologic effects of blood transfusion. *Immunol Invest.* 1995 Jan-Feb; 24(1-2):277-88.
- 151:** Taylor EW, Lindsay G. Selective decontamination of the colon before elective colorectal Surgery. West of Scotland Surgical Infection Study Group. *World J Surg.* 1994 Nov-Dec; 18(6):926-31
- 152:** Ulrich A, Weitz J, Büchler MW. Protective stoma after deep anterior rectal resection: pro. *Chirurg.* 2010 Nov; 81(11):962, 964-7.
- 153:** Le Veen HH, Wapnicks S, Falk D, Olivas O, Bhat O, Gaudre M, Patel M. Effects of prophylactic antibiotics on colonic healing. *Am J Surg* 1976, 131: 47-53
- 154:** Victor A, Elsäßer A, Hommel G, Blettner M. Judging a Plethora of p-Values: How to Contend With the Problem of Multiple Testing – Part 10 of a Series on Evaluation of Scientific Publications. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107(4): 50-6.

-
- 155:** Vincent JL, Rello J, Marshall J et al., International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units, *Journal of the American Medical Association*, Vol. 302, no. 21, pp. 2323–2329, 2009.
- 156:** Vural S, Civil O, Kement M, Altuntas YE, Okkabaz N, Gezen C, Haksal M, Gundogan E, Oncel M. Risk factors for early postoperative morbidity and mortality in patients underwent radical surgery for gastric carcinoma: A single center experience. *Int J Surg*. 2013 Sep 24. pii: S1743-9191(13)01056-X.
- 157:** van der Waaji D, Berghuis-de Vries JM. Selective elimination of enterobacterial species from the digestive tract in mice and monkeys. *J Hyg* 1974; 72: 205-31
- 158:** van der Waaji, Berghuis-de Vries JM, Lekkerkerk-van der Wees JEC. Colonization resistance of the digestive tract in conventional and antibiotic treated mice. *J Hyg* 1971,
- 159:** Walker KG, Bell SW, Rickard MJ, Mehanna D, Dent OF, Chapuis PH, Bokey El. Anastomotic leakage is predictive of diminished survival after potentially curative resection for colorectal cancer. *Ann Surg*. 2004 Aug; 240(2):255-9
- 160:** Waninger J, Kauffmann GW, Shah IA, Farthmann EH. Influence of the distance between interrupted sutures and the tension of sutures on the healing of experimental colonic anastomoses. *Am J Surg* 1992; 163:319- 323
- 161:** Wang L, Gu J. Risk factors for symptomatic anastomotic leakage after low anterior resection for rectal cancer with 30 Gy/10 f/2 w preoperative radiotherapy. *World J Surg*. 2010 May; 34(5):1080-5.
- 162:** Weidenhagen R, Gruetzner KU, Wiecken T, Spelsberg F, Jauch KW. Endoluminal vacuum therapy for the treatment of anastomotic leakage after anterior rectal resection *Rozhl Chir*. 2008 Aug; 87(8):397-402.
- 163:** van Westreenen HL, et. al. Morbidity related to defunctioning ileostomy closure after ileal pouch-anal anastomosis and low colonic anastomosis
- 164:** Wharton W, Gillespie GY, Russel SW, Pledger WJ. Mitogenic activity elaborated by macrophage-like cell lines act as competence factor(s) for Balb/c 3T3 cells. *J Cell Physiol* 1979, 110:93-100
- 165:** Whipple AO. The use of silk in the repair of clean wounds. *Ann Surg* 1933, 98:662-671.
- 166:** Wille-Jørgensen P, Guenaga KF, Castro AA, Matos D. Clinical value of preoperative mechanical bowel cleansing in elective colorectal surgery: a systematic review. *Dis Colon Rectum* 2003; 46:1013-20.

-
- 167:** Wittmann DH. Intraabdominelle Infektionen, Reihe Antibiotika. Aktuelles Wissen Hoechst Jul 1986; 6:S28-29
- 168:** Woeste G, Müller C, Bechstein WO. Increased Serum Levels of C-Reactive Protein Precede Anastomotic Leakage in Colorectal Surgery, 09 Dec 2. World J Surg
- 169:** Yamamoto S, Fujita S, Akasu T, Moriya Y. Safety of laparoscopic intracorporeal rectal transection with double-stapling technique anastomosis. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech. 2005 Apr; 15(2):70-4.
- 170:** Yang L, Huang XE, Zhou JN. Risk assessment on anastomotic leakage after rectal cancer surgery: an analysis of 753 patients. Asian Pac J Cancer Prev. 2013; 14(7):4447-53.
- 171:** Z'graggen K, Maurer CA, Birrer S, Giachino D, Kern B, Buchler MW. A new surgical concept for rectal replacement after low anterior resection: the transverse coloplasty pouch. Ann Surg. 2001 Dec; 234(6); discussion 785-7
- 172:** Z'graggen K, Maurer CA, Buchler MW. The transverse coloplasty pouch. Review of experimental data and clinical application. Zentralbl Chir. 2001; 126 Suppl 1: 64-6

H. ABKÜRZUNGEN

AI - Anastomoseninsuffizienz

AP – Anus praeter

CAA – „coloanal anastomoses“ – gerade koloanale Rekonstruktion

DEKO (-Rektum) – Kürzel der DEKO-Rektum Studie, kurz für „Dekontamination“

DGU – Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie

DKG – Deutsche Krankenhausgesellschaft

DRG – „Diagoses Related Groups“

EndoV.A.C. – therapeutisches Vorgehen am Klinikum Großhadern bei dem durch rektoskopische Anlage eines V.A.C.-Systems (Fa. KCI) direkt an die Anastomose, bei der Anastomoseninsuffizienz die Wundheilung gefördert wird

IBE – Institut für Biomathematik und Epidemiologie am Klinikum Großhadern/München

ICD 9 und 10 – 9. und 10. Version des internationalen Klassifizierungssystem von Diagnosen, Symptomen und Verletzungen, 9th and 10th version of the International Statistical Classification of Injuries and Causes of Death”

ICU – Intensive Care Unit, Intensivstation

IL-6 - Interleukin-6

LMU – Ludwig-Maximilians-Universität

MHH – Medizinische Hochschule Hannover

PTV – Studienmedikament, bestehend aus **P**olymyxin, **T**obramycin und **V**ancomycin

SSPS - Statistikprogramm

SDD – “selective decontamination of the digestive tract” - selektive
Darmdekontaminierung

TME – totale mesorektale Exzision

J. DANKSAGUNG

Besonders bedanken möchte ich mich bei Herrn PD Dr. med. M.S. Kasperek für die Überlassung des Themas, die hervorragende Betreuung sowie die sorgsame; gewissenhafte und zügige Bearbeitung und Korrektur der Arbeit.

Des Weiteren möchte ich mich bei dem ehemaligen Direktor der Chirurgischen Klinik des Klinikums Großhadern Prof. Dr. med. Jauch bedanken, der unsere Arbeit unterstützt hat und ohne dessen Hilfe die Durchführung der Studie nicht möglich gewesen wäre.

Mein Dank gilt auch meiner Frau Dr. med. Nina Schneider für Ihre vielfältige geduldige Unterstützung, ihren Rat, mehrfaches Korrekturlesen, sowie die Kinderbetreuung während der Zeiten, in denen ich mich mit der Vermeidung von Anastomoseninsuffizienzen nach Rektumresektionen beschäftigt habe.

K. Eidesstattliche Versicherung

Dr. med. Daniel Schneider

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

**Untersuchungen zu Auftreten und Vermeidung der Anastomoseninsuffizienz nach
tiefer anteriorer Rektumresektion durch eine lokale antimikrobielle
Prophylaxe**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Karlsruhe, 10.02.2015

(Daniel Schneider)