

Aus der
Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie
des Katholischen Marienkrankenhauses gGmbH, Hamburg



***Untersuchung zu ätiologischen Faktoren der
Anastomoseninsuffizienz nach Rektumresektion – eine
retrospektive Analyse***

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Isabelle Therese Broemel

aus
Ingolstadt

Jahr
2024

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

Erstes Gutachten: Prof. Dr. Christian Müller

Zweites Gutachten: Prof. Dr. Helmut Arbogast

Drittes Gutachten: Prof. Dr. Frank Kolligs

weitere Gutachten:

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 06.05.2024

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	4
Gender-Hinweis:	6
Zusammenfassung:	7
Abstract (English):	9
Abbildungsverzeichnis	10
Tabellenverzeichnis	11
Abkürzungsverzeichnis	12
1. Einleitung	13
1.1 Über Anastomosen und deren Insuffizienzen	13
1.1.1 Anatomie des Rektums und der peritonealen Umschlagsfalte	15
1.2 Humatin®	18
1.3 Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit	19
2. Material und Methoden	20
2.1 Datenerhebung der Patientenkohorten	20
2.1.1 Rektumkarzinom-Kohorte	20
2.1.2 Sigmadivertikulose/-itis-Kohorte	21
2.2 Unterteilung der Anastomosen	23
2.3 Beurteilung der Anastomoseninsuffizienz mittels Endoskopie	24
2.4 Statistik	25
3. Ergebnisse	26
3.1 Pilotstudie – die zugrunde liegende Erkrankung	26
3.2 Ergebnisse der Untersuchungen von weiteren ätiologischen Faktoren	32
3.2.1 Anastomosenart und Anastomosenhöhe	32
3.2.2 Neoadjuvante Therapie	37
3.2.3 Humatin®-Prophylaxe	42
3.2.4 Protektives Ileostoma	45
4. Diskussion	49
4.1 Einfluss der zugrunde liegenden Erkrankung auf die Anastomoseninsuffizienz	49
4.2 Bedeutung der Anastomosenart und Anastomosenhöhe für die Anastomoseninsuffizienz	50
4.3 Einwirkung der neoadjuvanten Therapie auf die Anastomoseninsuffizienz	53
4.4 Auswirkung einer Humatin®-Prophylaxe auf die Anastomoseninsuffizienz	54
4.5 Effektivität eines protektiven Ileostomas zur Vermeidung einer Anastomoseninsuffizienz	55
4.6 Ausblick bei Hochrisiko-Anastomosen	56

5. Fazit	57
6. Literaturverzeichnis	58
Danksagung	62
Affidavit	63

Gender-Hinweis:

Zur Vereinfachung der Lesbarkeit wird in dieser Arbeit ausschließlich das generische Maskulin verwendet, jedoch bezieht sich dies auf alle Geschlechter.

Zusammenfassung:

Eine schwerwiegende Komplikation nach Rektumresektion ist die Anastomoseninsuffizienz. Diese führt zu einem längeren Krankenhausaufenthalt und erhöht die Mortalität. In der vorliegenden Arbeit werden Inzidenz und verschiedene Risikofaktoren für die Entstehung einer Anastomoseninsuffizienz untersucht.

Zuerst wird die Anastomoseninsuffizienzrate einer Rektumkarzinom-Kohorte und einer Sigmadivertikulose/-itis-Kohorte verglichen. Neben der zugrunde liegenden Erkrankung als ätiologischem Faktor werden bei der Rektumkarzinom-Kohorte des Weiteren die Art und Höhe der Anastomose und eine neoadjuvante Therapie als Risikofaktoren, eine prophylaktische und präoperative Gabe von Humatin® sowie das Vorhandensein eines protektiven Ileostomas auf ihren Einfluß auf die Anastomosenheilung betrachtet.

Die Anastomosenarten im vorliegenden Kollektiv werden in End-zu-End-Anastomosen, End-zu-Seit-Anastomosen und Pouch-(Seit-zu-End)-Anastomosen gruppiert. Die Anastomosenhöhe wird in < 6 cm ab ano, 6 cm - 12 cm ab ano und > 12 cm ab ano unterteilt.

Die Anastomoseninsuffizienzrate der vorliegenden Arbeit beträgt über alle 12 % (n = 12/98); bei der Rektumkarzinom-Kohorte 22 % (n = 11/51) und bei der Sigmadivertikulose/-itis-Kohorte 2 % (n = 1/47).

Der Vergleich der Ätiologie der zugrunde liegenden Erkrankung auf die Anastomoseninsuffizienzrate ist nur eingeschränkt möglich, da eine hohe Rate an End-zu-Seit-Anastomosen bei der Sigmadivertikulose/-itis-Kohorte (83 %; n = 39/47) verglichen zur Rektumkarzinom-Kohorte (25 %; n = 13/51) angelegt worden ist.

Diese zeigt in der vorliegenden Arbeit ein besseres Outcome als End-zu-End-Anastomosen. Bei den End-zu-Seit-Anastomosen treten signifikant weniger Anastomoseninsuffizienzen (0 %; n = 0/13) als bei den End-zu-End-Anastomosen (36 %; n = 8/22) auf. Bezüglich der Anastomosenhöhe kann kein signifikanter Unterschied zwischen den Höhen bei < 6 cm ab ano und 6 cm - 12 cm ab ano nachgewiesen werden.

Die prophylaktische präoperative orale Gabe von 8 g Humatin® reduziert die Anastomoseninsuffizienzrate signifikant von 32 % (n = 9/28) auf 9 % (n = 2/23).

Die höchste Rate an Anastomoseninsuffizienzen besteht bei End-zu-End-Anastomosen oder Pouch-(Seit-zu-End)-Anastomosen ohne Humatin®-Gabe. Die niedrigste Rate an Anastomoseninsuffizienzen tritt bei End-zu-Seit-Anastomosen mit präoperativer Humatin®-Gabe auf.

Ein Effekt einer neoadjuvanten Therapie und dem Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz kann nicht belegt werden.

Eine Anastomoseninsuffizienz zeigt sich vermehrt bei Patienten mit protektivem Ileostoma (29 %; n = 10/34) gegenüber Patienten ohne protektivem Ileostoma (6 %; n = 1/17), dieses in

erster Linie dadurch bedingt, dass das protektive Ileostoma vorwiegend bei Patienten mit einer kritischen Anastomose angelegt werden.

Abstract (English):

A serious complication after rectal resection is an anastomotic leak. This leads to a longer hospital stay and increases mortality. The present work examines the incidence and various risk factors for the development of anastomotic leakage.

First, the anastomotic leak rate of a rectal cancer cohort and a sigmoid diverticulosis/-itis cohort is compared. In addition to the underlying disease as an etiological factor, the type and height of the anastomosis and neoadjuvant therapy are considered as risk factors; the effect of prophylactic and preoperative administration of Humatin® and the presence of a protective ileostomy are also discussed in the rectal cancer cohort.

The types of anastomoses in the present collective are grouped into end-to-end anastomoses, end-to-side anastomoses, and pouch-(side-to-end) anastomoses. The anastomotic height is divided into < 6 cm from ano, 6 cm - 12 cm from ano and > 12 cm from ano.

The anastomotic leakage rate in the present work is 12 % (n = 12/98); in the rectal cancer cohort 22 % (n = 11/51) and in the sigmoid diverticulosis/-itis cohort 2 % (n = 1/47).

The comparison of the etiology of the underlying disease to the rate of anastomotic leakage is only possible to a limited extent due to a high rate of end-to-side anastomoses in the sigmoid diverticulosis/-itis cohort (83 %; n = 39/47) compared to the rectal cancer cohort (25 %; n = 13/51).

In the present work, this shows a better outcome than end-to-end anastomoses. Significantly fewer anastomotic leaks occur with end-to-side anastomoses (0 %; n = 0/13) than with end-to-end anastomoses (36 %; n = 8/22). Regarding the anastomotic height, no significant difference can be demonstrated between the heights at < 6 cm from ano and 6 cm - 12 cm from ano.

The prophylactic preoperative oral administration of 8 g Humatin® significantly reduces the anastomotic leak rate from 32 % (n = 9/28) to 9 % (n = 2/23).

The highest rate of anastomotic leaks occurs in end-to-end anastomoses or pouch-(side-to-end) anastomoses without Humatin® administration. The lowest rate of anastomotic leakage occurs in end-to-side anastomoses with preoperative Humatin® administration.

An effect of neoadjuvant therapy and the occurrence of anastomotic leakage cannot be proven.

Anastomotic leakage is more common in patients with a protective ileostomy (29 %; n = 10/34) compared to patients without a protective ileostomy (6 %; n = 1/17), this is primarily due to the fact that protective ileostomy is predominantly used in patients with a critical anastomosis.

Abbildungsverzeichnis

<i>Abb. 1: Mögliche Anastomosenarten: a End-zu-End-Anastomose, b Seit-zu-End-Anastomose, c transverse Koloplastie, d Kolon-J-Pouch-Anastomose. Quelle: [2].</i>	13
<i>Abb. 2: End-zu-Seit-Anastomose. Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an Hüttner et al. [2] und AMBOSS [3].</i>	14
<i>Abb. 3: Einteilung des Rektums in ein unteres/distales, ein mittleres und ein oberes/proximales Drittel. Quelle: [18].</i>	15
<i>Abb. 4: Peritonealer Überzug (rote Linie) der Beckenorgane im a weiblichen und b männlichen Becken. Quelle: [13].</i>	15
<i>Abb. 5: Anatomie im Sagittalschnitt durch das männliche Becken: Das Peritoneum umgibt den oberen ventralen und lateralen Anteil des Rektums; die Fascia pelvis visceralis umgibt das Rektum und Mesorektum. Quelle: [13].</i>	16
<i>Abb. 6: Schematische Darstellung des Peritoneums (gelbe Linie), der peritonealen Umschlagsfalte (rote Linie) und der mesorektalen Faszie (grüne Linie) in den Rektumdritteln. Quelle: [18].</i>	17
<i>Abb. 7: Flussdiagramm der Datenakquirierung der vorliegenden Arbeit. Quelle: Eigene Darstellung.</i>	21
<i>Abb. 8: Vergleich der Patientenzahl und Geschlechterverteilung beider Patientenkohorten. Quelle: Eigene Darstellung.</i>	22
<i>Abb. 9: A End-zu-End-Anastomose, B End-zu-Seit-Anastomose und C Pouch-(Seit-zu-End)-Anastomose. Das Nahtmaterial im Bereich der Anastomose jeweils blau dargestellt. Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an Hüttner et al. [2] und AMBOSS [3].</i>	23
<i>Abb. 10: Übersicht der verschiedenen Anastomosenarten und -höhen in cm ab ano in beiden Kohorten. Quelle: Eigene Darstellung.</i>	26
<i>Abb. 11: Übersicht der Anastomosen zwischen 6 cm - 12 cm ab ano in beiden Kohorten. Quelle: Eigene Darstellung.</i>	27
<i>Abb. 12: Anastomoseninsuffizienzen bei End-zu-End-Anastomosen zwischen 6 cm - 12 cm ab ano in beiden Patientenkohorten. Quelle: Eigene Darstellung.</i>	28
<i>Abb. 13: Anastomoseninsuffizienzen bei End-zu-Seit-Anastomosen zwischen 6 cm - 12 cm ab ano in beiden Patientenkohorten. Quelle: Eigene Darstellung.</i>	29
<i>Abb. 14: Übersicht der Anastomosenarten in der Rektumkarzinom-Kohorte mit und ohne Anastomoseninsuffizienz. Quelle: Eigene Darstellung.</i>	33
<i>Abb. 15: Übersicht der Anastomosenhöhen in cm ab ano in der Rektumkarzinom-Kohorte mit und ohne Anastomoseninsuffizienz. Quelle: Eigene Darstellung.</i>	34
<i>Abb. 16: Übersicht der verschiedenen Anastomosen < 6 cm ab ano mit und ohne Anastomoseninsuffizienz. Quelle: Eigene Darstellung.</i>	35
<i>Abb. 17: Übersicht der verschiedenen Anastomosen bei 6 cm - 12 cm ab ano mit und ohne Anastomoseninsuffizienz. Quelle: Eigene Darstellung.</i>	36

<i>Abb. 18: Übersicht der Anastomoseninsuffizienzen in der Rektumkarzinom-Kohorte mit und ohne neoadjuvanter Therapie. Quelle: Eigene Darstellung.</i>	<i>37</i>
<i>Abb. 19: Unterteilung der neoadjuvanter Therapien in der Rektumkarzinom-Kohorte. Quelle: Eigene Darstellung.</i>	<i>38</i>
<i>Abb. 20: Unterteilung der neoadjuvanter Radiotherapie. Quelle: Eigene Darstellung.</i>	<i>39</i>
<i>Abb. 21: Unterteilung der kombinierten neoadjuvanter Therapie in der Rektumkarzinom-Kohorte. Quelle: Eigene Darstellung.</i>	<i>40</i>
<i>Abb. 22: Gesamtübersicht der aufgetretenen Anastomoseninsuffizienzen bei unterschiedlicher neoadjuvanter Therapie. Quelle: Eigene Darstellung.</i>	<i>41</i>
<i>Abb. 23: Übersicht der Anastomoseninsuffizienzen in der Rektumkarzinom-Kohorte mit und ohne Humatin®-Prophylaxe. Quelle: Eigene Darstellung.</i>	<i>42</i>
<i>Abb. 24: Übersicht der Anastomoseninsuffizienzen in der Rektumkarzinom-Kohorte mit Humatin®-Prophylaxe bei unterschiedlichen Anastomosenhöhen in cm ab ano. Quelle: Eigene Darstellung.</i>	<i>43</i>
<i>Abb. 25: Übersicht der Anastomoseninsuffizienzen in der Rektumkarzinom-Kohorte ohne Humatin®-Prophylaxe bei unterschiedlichen Anastomosenhöhen in cm ab ano. Quelle: Eigene Darstellung.</i>	<i>44</i>
<i>Abb. 26: Übersicht der Anastomoseninsuffizienzen in der Rektumkarzinom-Kohorte mit und ohne Anlage eines protektiven Ileostomas. Quelle: Eigene Darstellung.</i>	<i>45</i>
<i>Abb. 27: Übersicht der Anastomoseninsuffizienzen in der Rektumkarzinom-Kohorte mit protektivem Ileostoma bei unterschiedlichen Anastomosenhöhen. Quelle: Eigene Darstellung.</i>	<i>46</i>
<i>Abb. 28: Übersicht der Anastomoseninsuffizienzen in der Rektumkarzinom-Kohorte ohne protektivem Ileostoma bei unterschiedlichen Anastomosenhöhen in cm ab ano. Quelle: Eigene Darstellung.</i>	<i>47</i>

Tabellenverzeichnis

<i>Tab. 1: Früh- und Spätinsuffizienzen in der Rektumkarzinom- und Sigmadivertikulose/-itis-Kohorte. Quelle: Eigene Darstellung.</i>	<i>30</i>
<i>Tab. 2: End-zu-End-Anastomosen bei 6 cm - 12 cm ab ano in der Rektumkarzinom- und Sigmadivertikulose/-itis-Kohorte mit Unterteilung in Früh- und Spätinsuffizienzen. Quelle: Eigene Darstellung.</i>	<i>31</i>

Abkürzungsverzeichnis

ASA	American Society of Anaesthesiology
CAA	Coloanal anastomosis
CDD	Classification of Diverticular Disease
CRP	C-reaktives Protein
EEA	End-zu-End-Anastomosen
ESA	End-zu-Seit-Anastomosen
NYHA	New York Heart Association
PSEA	Pouch-(Seit-zu-End)-Anastomose
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome

1. Einleitung

1.1 Über Anastomosen und deren Insuffizienzen

Bei verschiedenen Erkrankungen des Colon sigmoideum sowie des Rektums wird als Therapieoption eine Resektion durchgeführt. Die wohl häufigsten Indikationen zur Operation sind maligne Erkrankungen und die Divertikelkrankheit [1]. Zur Kontinuitäts- und Funktionserhaltung nach Rektumresektion werden die verbleibenden Darmenden durch eine Naht (Anastomose) verbunden.

Mögliche Anastomosenarten sind: End-zu-End-Anastomose, Seit-zu-End-Anastomose, transverse Koloplastie und Kolon-J-Pouch-Anastomose [2].

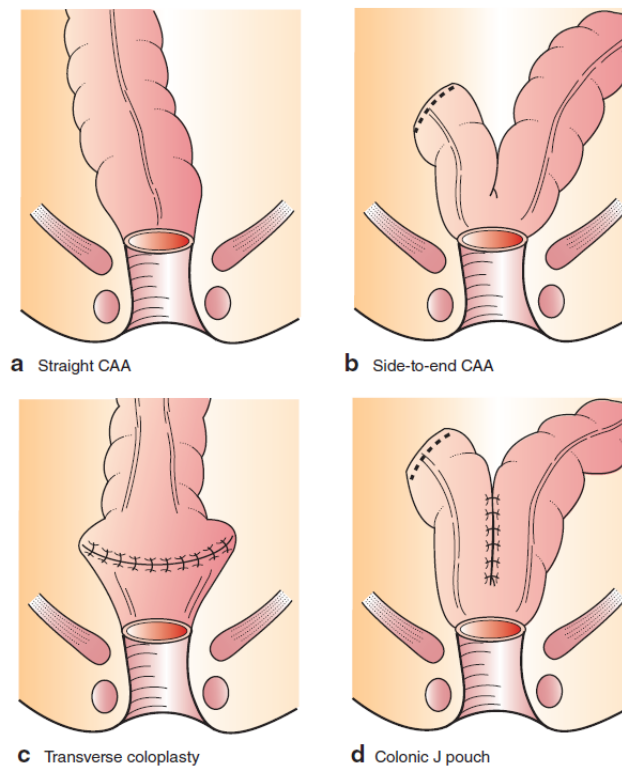


Abb. 1: Mögliche Anastomosenarten: **a** End-zu-End-Anastomose, **b** Seit-zu-End-Anastomose, **c** transverse Koloplastie, **d** Kolon-J-Pouch-Anastomose. Quelle: [2].

Am katholischen Marienkrankenhaus Hamburg werden zusätzlich End-zu-Seit-Anastomosen (Abb. 2) als Anastomosenart verwendet.



Abb. 2: End-zu-Seit-Anastomose. Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an Hüttner et al. [2] und AMBOSS [3].

Des Weiteren werden Anastomosen nach der Höhe (Entfernung) des distalen Resektionsrandes ab ano eingruppiert.

Die Anastomoseninsuffizienz ist eine schwerwiegende Komplikation bei kontinuierlicher Rektumresektion. Die Insuffizienzrate wird in der Literatur zwischen 3,5 % und 23 % angegeben [1, 4–12] und geht mit einer erhöhten Mortalität einher [1, 8–10].

Es ist also essentiell, mögliche Risikofaktoren für die Entstehung einer Anastomoseninsuffizienz zu identifizieren und zu minimieren.

1.1.1 Anatomie des Rektums und der peritonealen Umschlagsfalte

Der letzte Abschnitt des Dickdarms ist das Rektum [13]. Es liegt im kleinen Becken ventral des Sakrums [13]. In der Literatur variiert die Länge des Rektums, so wird der Übergang vom Rektum zum Colon sigmoideum zwischen 15 cm ab ano und 16 cm ab ano angegeben [14–16].

Das Rektum wird in drei Segmente eingeteilt: ein unteres/distales, ein mittleres und ein oberes/proximales Drittel [14–17]. Ebenfalls variieren hier die Höhenangaben, so wird das mittlere Drittel zwischen 6-12 cm [17], 7-11 cm [15], 7-12 cm [14] oder 7,5-12 cm [16] ab ano angegeben.

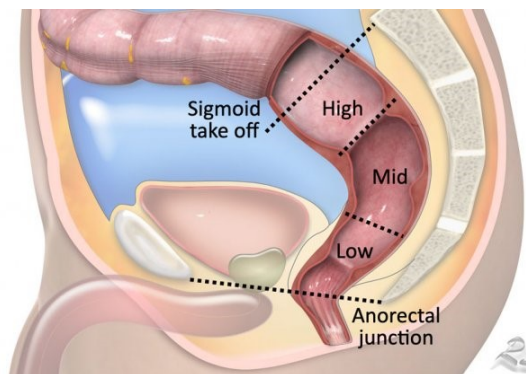


Abb. 3: Einteilung des Rektums in ein unteres/distales, ein mittleres und ein oberes/proximales Drittel. Quelle: [18].

Das Rektum liegt überwiegend extraperitoneal, nur der proximale Anteil ist intraperitoneal [13–15, 19]. Im Verlauf der Excavatio rectouterina bei der Frau oder der Excavatio rectovesicalis beim Mann ist der obere bis mittlere ventrale Anteil und der obere laterale Anteil vom Rektum mit Peritoneum überzogen [13, 14].

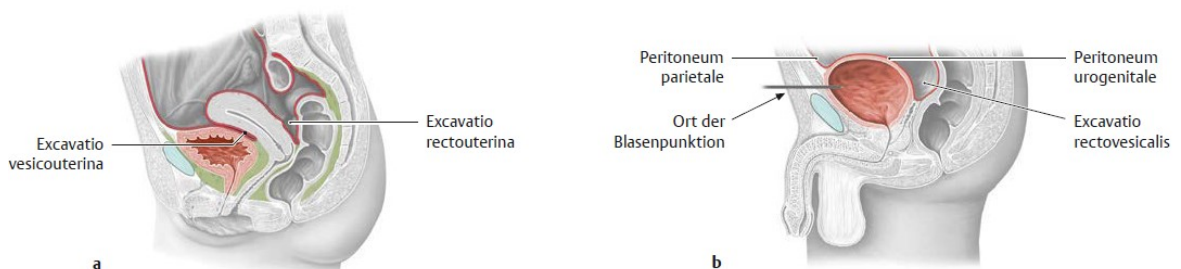


Abb. 4: Peritonealer Überzug (rote Linie) der Beckenorgane im **a** weiblichen und **b** männlichen Becken. Quelle: [13].

Zusätzlich umgibt die Fascia pelvis visceralis (= Fascia recti, = mesorektale Faszie) Rektum und Mesorektum [13, 14]. Das Mesorektum umfasst das pararektale Fettgewebe mit Blut- und Lymphgefäßen [13–15]. Distal des peritonealen Überzuges ist das Rektum somit nur von der Fascia pelvis visceralis umgeben.

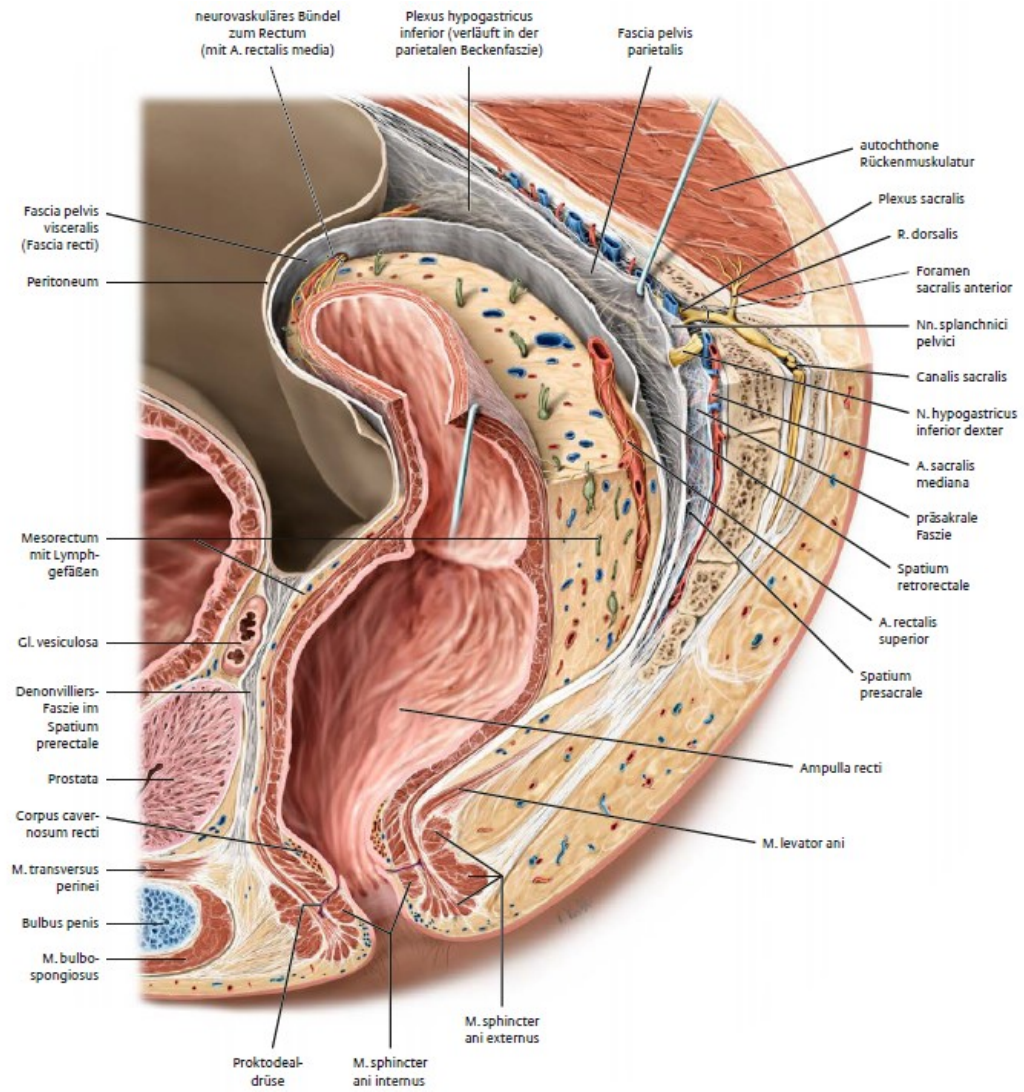


Abb. 5: Anatomie im Sagittalschnitt durch das männliche Becken: Das Peritoneum umgibt den oberen ventralen und lateralen Anteil des Rektums; die Fascia pelvis visceralis umgibt das Rektum und Mesorektum. Quelle: [13].

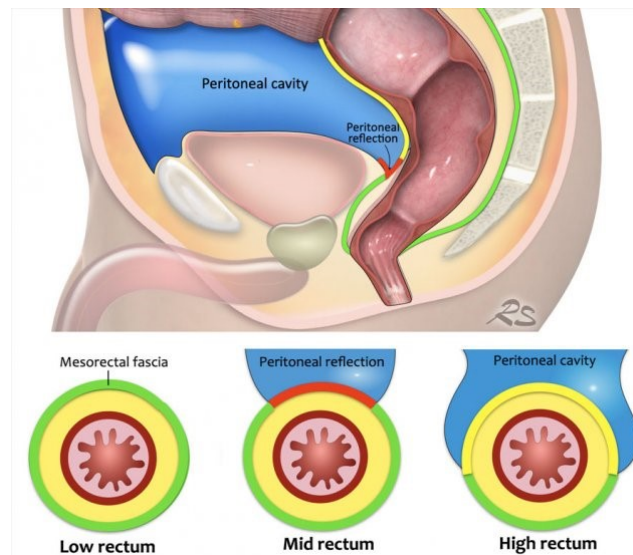


Abb. 6: Schematische Darstellung des Peritoneums (gelbe Linie), der peritonealen Umschlagsfalte (rote Linie) und der mesorektalen Faszie (grüne Linie) in den Rektumdritteln. Quelle: [18].

Die ventrale und laterale Höhe der peritonealen Umschlagsfalte der Excavatio rectouterina bzw. rectovesicalis variiert bei jedem Individuum [14, 20].

1.2 Humatin®

Humatin® mit dem Wirkstoff Paromomycin gehört zur Gruppe der Aminoglykosidantibiotika [21]. Die Resorption von Paromomycin im Magen-Darm-Trakt ist $< 0,01\%$ [21], so dass das Antibiotikum eine starke Wirkung auf die Darmflora aufweist.

Es bestehen folgende Indikationen zur Gabe von Paromomycin:

Zur Prophylaxe und Therapie der hepatischen Enzephalopathie [21, 22]. Die positive Wirkung von Paromomycin bei der hepatischen Enzephalopathie beruht auf der Reduktion der ammoniakproduzierenden Bakterien im Darm [22].

Die Therapie der nicht invasiven Amöbiasis [21].

Des Weiteren kann Humatin® durch die geringe Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt und der starken intraluminalen Wirkung im Gastrointestinaltrakt auch zur präoperativen Reduktion der Darmflora verwendet werden [21].

1.3 Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit

Die vorliegende Arbeit soll ätiologische Faktoren erörtern, welche zu einem vermehrten Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz nach Rektumresektion führen.

In einer retrospektiven single-center Analyse sollen folgende Faktoren hinsichtlich ihres Einflusses auf die Anastomoseninsuffizienz untersucht werden:

- Zugrunde liegende Erkrankung
- Anastomosenart
- Anastomosenhöhe
- Neoadjuvante Therapie
- Prophylaktische präoperative Gabe von Humatin®
- Anlage eines protektiven Ileostomas

Ziel dieser Arbeit ist es durch die Ergebnisse die Anastomoseninsuffizienzrate in Zukunft zu reduzieren, somit die Lebensqualität der Patienten zu verbessern und die Mortalität zu senken.

2. Material und Methoden

2.1 Datenerhebung der Patientenkohorten

Für die Untersuchung bezüglich ätiologischer Faktoren der Anastomoseninsuffizienz nach Rektumresektion werden Daten aus dem Krankenhausinformationssystem CGM MEDICO® des Katholischen Marienkrankenhauses gGmbH in Hamburg erhoben. Dafür werden im CGM MEDICO® aus den elektronischen Patientenakten Arztbriefe, Patientenkurven, Tumorboard-Protokolle, Operationsberichte, Laborparameter, Anästhesieprotokolle und Endoskopieberichte ausgewertet und die Daten pseudonymisiert in Microsoft® Excel® 2013 gesammelt und analysiert. Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Datenanalyse ohne Patientenkontakt, daher wird auf ein Ethikvotum verzichtet. Nach Vorstellung der Dissertation wurde auf Wunsch eines Gutachters die Arbeit der Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg vorgelegt, diese sieht keinen Prüfungsbedarf.

Erhobene Daten beinhalten Alter, Geschlecht, Diagnose, Tumorstadium bzw. CDD-Stadium, neoadjuvante und adjuvante Therapie, Operationstechnik, Art und Höhe der Anastomose, Dringlichkeit des Eingriffes, zusätzliche Anlage eines protektiven Ileostomas, ASA-Klassifikation, Nebenerkrankungen wie Diabetes mellitus, arterieller Hypertonus, Niereninsuffizienz oder NYHA Stadium, Raucherstatus, Gabe von Antibiotika sowie präoperative Humatin®-Prophylaxe, postoperative Ergebnisse gemäß Endoskopieberichten, weitere postoperative Bildgebungen, postoperative Symptome CRP- und Leukozyten-Werte bis 7 Tage postoperativ sowie Krankenhausverweildauer und Verweildauer auf Intensivstation.

Für die Analyse der Fragestellung werden Patienten in zwei Kohorten unterteilt, um die zugrunde liegende Erkrankung als einen ätiologischen Faktor der Anastomoseninsuffizienz zu betrachten. Hierzu werden Patienten mit einer tumorösen Erkrankung, dem Rektumkarzinom, und einer entzündlichen Erkrankung, der Sigmadivertikulose/-itis, gegenübergestellt.

2.1.1 Rektumkarzinom-Kohorte

Die Datenerhebung der Patientenkohorte mit Rektumkarzinom erfolgt im Zeitraum von Januar 2015 bis Dezember 2020. Insgesamt sind in diesem Zeitraum 85 Patienten mit Rektumkarzinom operativ behandelt worden. Patienten mit einer Exstirpation werden ausgeschlossen, da bei diesem Operationsverfahren keine Anastomose angelegt worden ist. Ebenfalls ausgeschlossen werden Patienten, bei denen eine Hartmann-Operation ohne Wiederanschlussoperation durchgeführt worden ist.

Von den Patienten, bei denen primär eine Hartmann-Operation und im späteren Verlauf eine Wiederanschlussoperation durchgeführt worden ist, wird ausschließlich der zweite stationäre Aufenthalt mit Wiederanschlussoperation erfasst.

Für Patienten, die aufgrund einer Anastomoseninsuffizienz eine Hartmann-Operation und im späteren Verlauf einen Wiederanschluss bekommen haben, wird nur der erste stationäre Aufenthalt mit Anastomoseninsuffizienz und Hartmann-Operation erfasst.

Weitere Ausschlusskriterien sind eine Anastomosenhöhe von > 16 cm ab ano oder eine fehlende Höhenangabe der Anastomose. Nach Ausschluss von 34 Patienten, werden insgesamt 51 Patienten für eine weitere Datenverarbeitung analysiert.

Davon sind 35 Patienten männlich und 16 Patienten weiblich. Das Durchschnittsalter am Operationstag beträgt 63 Jahre (Altersspanne 29 bis 86 Jahre).

2.1.2 Sigmadivertikulose/-itis-Kohorte

Bei der Patientenkohorte mit Sigmadivertikulose/-itis erfolgt die Datenerhebung von August 2018 bis Dezember 2019.

Insgesamt sind 58 Patienten in dem genannten Zeitraum operativ bei einer Sigmadivertikulose/-itis behandelt worden. Analog der Patientenkohorte mit Rektumkarzinom, werden Patienten mit einer Hartmann-Operation ohne Wiederanschluss, mit einer Anastomosenhöhe > 16 cm ab ano oder keiner Angabe zur Anastomosenhöhe von der Analyse ausgeschlossen.

Nach Anwendung der Ausschlusskriterien werden 47 Patienten für weitere Untersuchungen betrachtet.

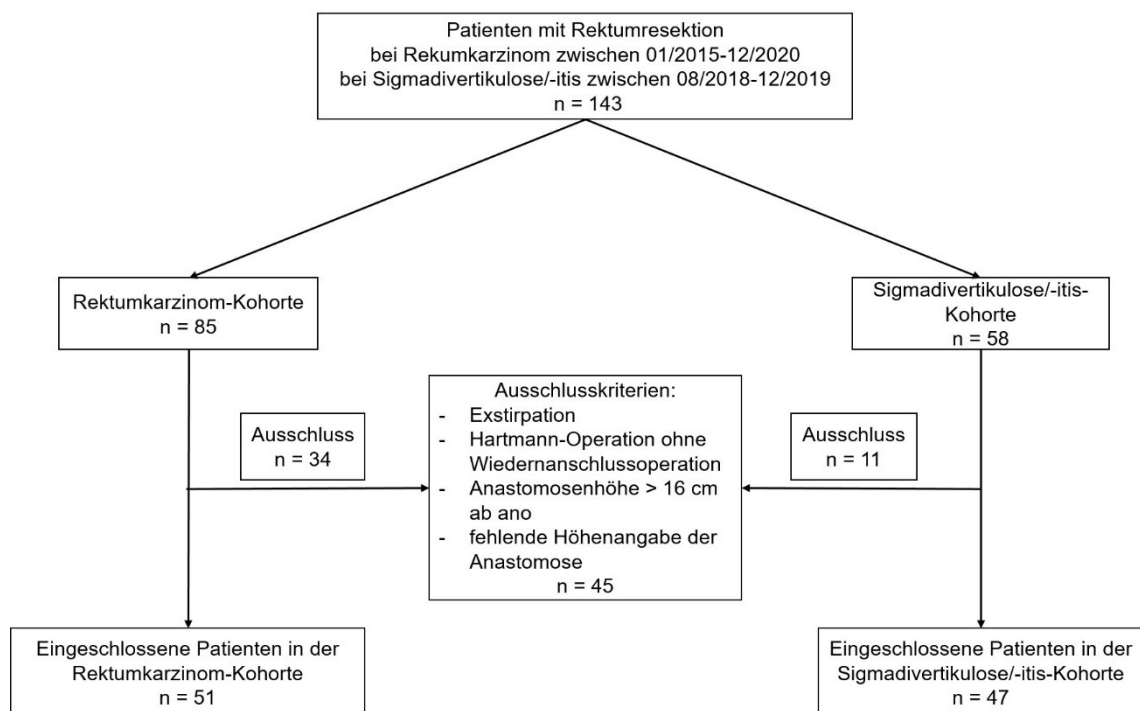


Abb. 7: Flussdiagramm der Datenakquirierung der vorliegenden Arbeit. Quelle: Eigene Darstellung.

Von den 47 Patienten mit Sigmadivertikulose/-itis sind 14 Patienten männlich und 33 Patienten weiblich. Das Durchschnittsalter am Operationstag beträgt 63 Jahre (Altersspanne 36 bis 86 Jahre).

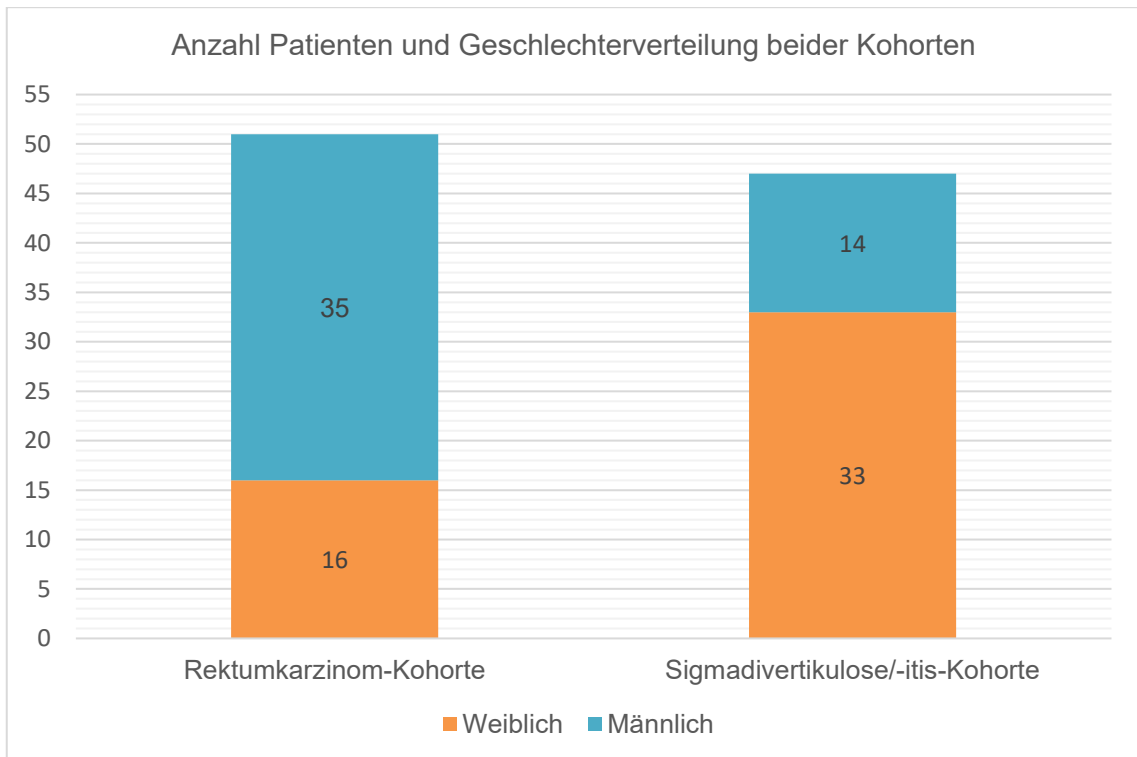


Abb. 8: Vergleich der Patientenanzahl und Geschlechterverteilung beider Patientenkohorten.
Quelle: Eigene Darstellung.

2.2 Unterteilung der Anastomosen

Die Anastomosen werden nach Art und Höhe unterteilt.

Bei der Anastomosenart werden die Anastomosen in End-zu-End-Anastomose, End-zu-Seit-Anastomose und Pouch-(Seit-zu-End)-Anastomose unterschieden.

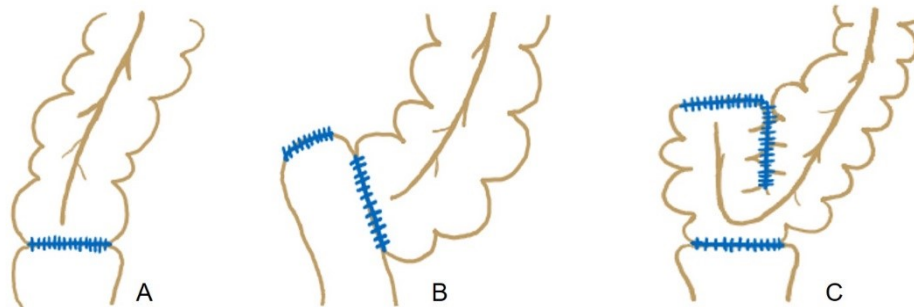


Abb. 9: **A** End-zu-End-Anastomose, **B** End-zu-Seit-Anastomose und **C** Pouch-(Seit-zu-End)-Anastomose. Das Nahtmaterial im Bereich der Anastomose jeweils blau dargestellt. Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an Hüttner et al. [2] und AMBOSS [3].

Bei einer End-zu-End-Anastomose (Abb. 9 **A**) wird nach der Resektion des Rektums das orale Ende des Kolons End-zu-End mit dem aboralen Ende des Rektums/Anus anastomosiert. Im Gegensatz dazu wird bei einer End-zu-Seit-Anastomose (Abb. 9 **B**) das orale Ende des Kolons auf die Rektum-Vorderwand/-Hinterwand genäht. Der Rektumstumpf wird blind verschlossen.

Die Kolon-J-Pouch-Anastomose und die Seit-zu-End-Anastomose werden in dieser Arbeit als Pouch-(Seit-zu-End)-Anastomose zusammengefasst (Abb. 9 **C**).

Bei der Kolon-J-Pouch-Anastomose und der Seit-zu-End-Anastomose wird das orale Ende des Kolons seitlich an das Ende des Rektums genäht. Das Zusammenfassen beider Anastomosenarten ist möglich, da in beiden Fällen die Anastomose gleichermaßen hergestellt wird und das Ende des oralen Kolonabschnittes blind verschlossen wird. Der Unterschied besteht lediglich darin, dass bei der Kolon-J-Pouch-Anastomose zusätzlich ein Reservoir im oralen Kolon hergestellt wird, in der Abb. 9 **C** durch die vertikal verlaufende, farblich blau dargestellte Naht symbolisiert.

Da in dieser Arbeit lediglich die Insuffizienzen der zirkulären Anastomosen und nicht die Insuffizienzen der Pouchnaht noch des Blindsackes betrachtet werden, können die beiden Anastomosenarten als eins betrachtet werden.

Die Anastomosenhöhe wird in < 6 cm ab ano, 6 cm - 12 cm ab ano und > 12 cm ab ano unterteilt.

2.3 Beurteilung der Anastomoseninsuffizienz mittels Endoskopie

Zur Detektion einer Anastomoseninsuffizienz sind Kontrollendoskopien postoperativ durchgeführt worden.

Bei den Patienten ohne klinische Hinweise auf eine Anastomoseninsuffizienz, ist im Durchschnitt am 5. Tag postoperativ die erste endoskopische Kontrolle durchgeführt worden. Eine zweite Kontrollendoskopie ist durchschnittlich am 13. Tag erfolgt.

Bei Patienten mit klinischen Hinweisen auf eine Anastomoseninsuffizienz, ist vorzeitig eine Endoskopie durchgeführt worden. Gründe dafür sind z.B. erhöhte Entzündungswerte, Blutabgang ab ano, ein akutes Abdomen oder klinische Zeichen eines SIRS. Gleiches gilt für Patienten mit bereits intraoperativ präventiv eingelegter Vakuum-Therapie bei mutmaßlicher Risikoanastomose.

Das Vorhandensein einer Anastomoseninsuffizienz wird in dieser Arbeit aufgrund der Endoskopieberichte definiert, welche einen transmuralen Defekt der Anastomose bei Ischämie und Nekrosen diagnostiziert haben.

Die Anastomoseninsuffizienzen werden in Früh- und Spätinsuffizienzen unterteilt. Frühinsuffizienzen werden definiert als das Auftreten einer Insuffizienz in den ersten 30 Tagen postoperativ. Spätinsuffizienzen werden definiert als Insuffizienzen, die später als 30 Tage postoperativ auftreten.

Soweit im CGM MEDICO® vorhanden, werden die Berichte der Kontrollendoskopien bis zu einem Jahr postoperativ auf die Diagnose einer Spätinsuffizienz überprüft. Ist bei einem Patienten nach einer Frühinsuffizienz im Verlauf eine erneute Insuffizienz aufgetreten, so wird bei diesem Patienten nur die Frühinsuffizienz betrachtet.

Bei den Rektumkarzinom-Patienten, die im Jahre 2020 eine Anastomose bekommen haben, werden alle im CGM MEDICO® vorhandenen Endoskopien bis Februar 2021 ausgewertet.

2.4 Statistik

Die Erfassung und Auswertung der gesammelten Daten erfolgt mittels Microsoft® Excel® 2013. Zur statistischen Auswertung wird der Chi-Quadrat-Test verwendet, sofern die erwarteten Häufigkeiten ≥ 5 sind. Kommt es vor, dass eine der erwarteten Häufigkeiten < 5 ist, so wird der Exakte Fisher-Test verwendet.

Der zweiseitige Chi-Quadrat-Test wird mittels Microsoft® Excel® 2013 ausgewertet. Zur Berechnung des zweiseitigen Exakten Fisher-Tests wird der Fisher exact probability calculator verwendet [23].

Als signifikant wird ein P-Wert von $< 0,05$ angesehen.

3. Ergebnisse

3.1 Pilotstudie – die zugrunde liegende Erkrankung

Ist das Risiko einer Anastomoseninsuffizienz abhängig von der Ätiologie der zugrunde liegenden Erkrankung?

In einem ersten Schritt wird untersucht, ob die Art der Erkrankung einen Einfluss auf die Anastomoseninsuffizienz hat. Dafür werden Patienten mit unterschiedlichen Erkrankungen, aber der gleichen Art und Höhe der Anastomose verglichen.

In der ersten Kohorte werden Patienten mit einer tumorösen Grunderkrankung, dem Rektumkarzinom, untersucht; in der zweiten Kohorte werden Patienten mit einer entzündlichen Grunderkrankung, der Sigmoidivertikulose/-itis, betrachtet.

Für den Vergleich dieser Erkrankungen werden Patienten mit der gleichen Art und Höhe der Anastomose ausgewählt. In der Rektumkarzinom-Kohorte ist keine Anastomose > 12 cm ab ano angelegt worden. Bei der Sigmoidivertikulose/-itis-Kohorte ist keine Anastomose < 6 cm ab ano angelegt worden. Deshalb werden für diese Pilotstudie nur Patienten mit einer Anastomosenhöhe von 6 cm - 12 cm ab ano verglichen.

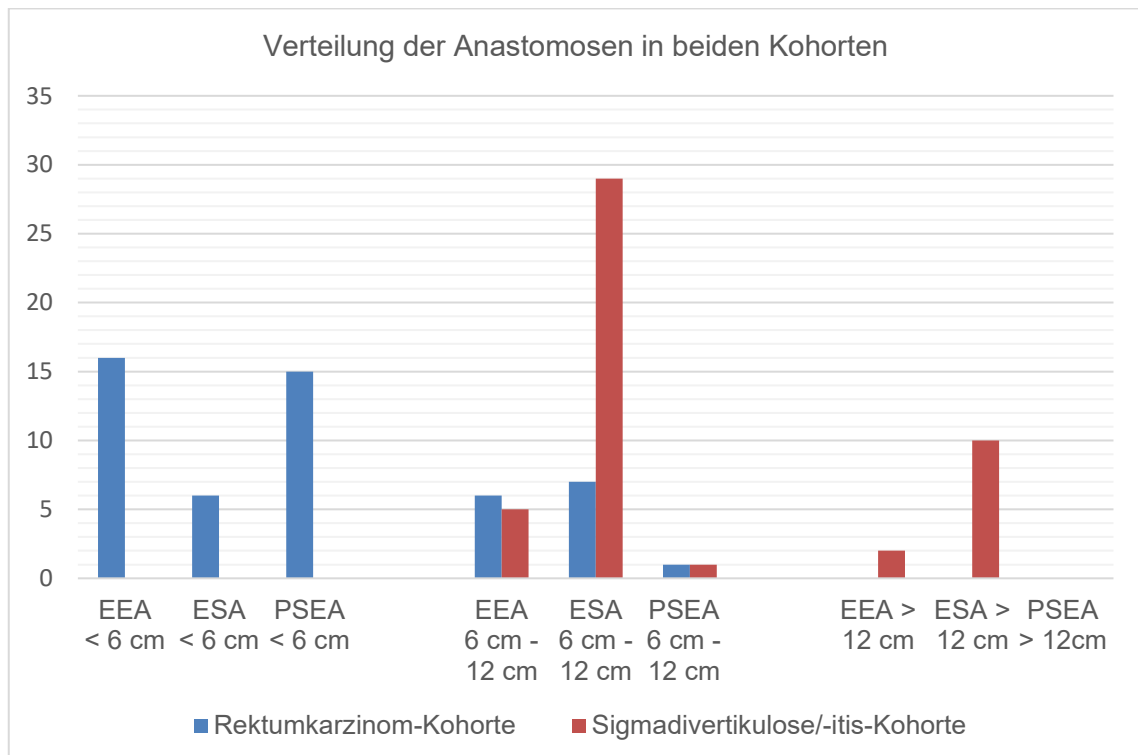


Abb. 10: Übersicht der verschiedenen Anastomosenarten und -höhen in cm ab ano in beiden Kohorten. Quelle: Eigene Darstellung.

Da bei einer Anastomosenhöhe von 6 cm - 12 cm ab ano nur jeweils eine Pouch-(Seit-zu-End)-Anastomose in der Rektumkarzinom- und der Sigmadivertikulose/-itis-Kohorte angelegt worden ist, werden nur die End-zu-End- und die End-zu-Seit-Anastomosen zum Vergleich herangezogen.

Von den insgesamt 51 Patienten mit Rektumkarzinom haben sechs eine End-zu-End-Anastomose und sieben eine End-zu-Seit-Anastomose zwischen 6 cm - 12 cm ab ano bekommen.

Von der Sigmadivertikulose/-itis-Kohorte haben fünf eine End-zu-End-Anastomose und 29 eine End-zu-Seit-Anastomose bei 6 cm - 12 cm ab ano bekommen.

Insgesamt sind somit elf End-zu-End-Anastomosen zwischen 6 cm - 12 cm ab ano und 36 End-zu-Seit-Anastomosen zwischen 6 cm - 12 cm ab ano angelegt worden.

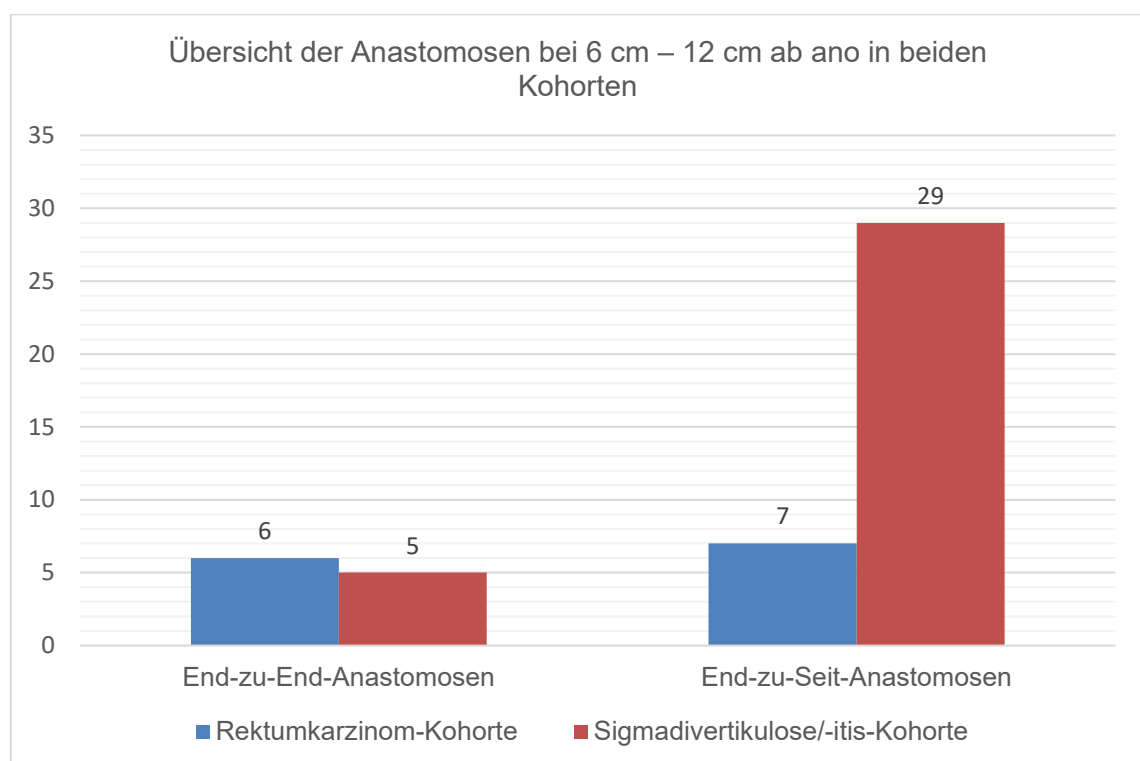


Abb. 11: Übersicht der Anastomosen zwischen 6 cm - 12 cm ab ano in beiden Kohorten. Quelle: Eigene Darstellung.

End-zu-End-Anastomose

Bei den elf End-zu-End-Anastomosen sind zwei Anastomoseninsuffizienzen bei Patienten mit Rektumkarzinom aufgetreten. Bei der Sigmadivertikulose/-itis-Kohorte sind keine Anastomoseninsuffizienzen aufgetreten.

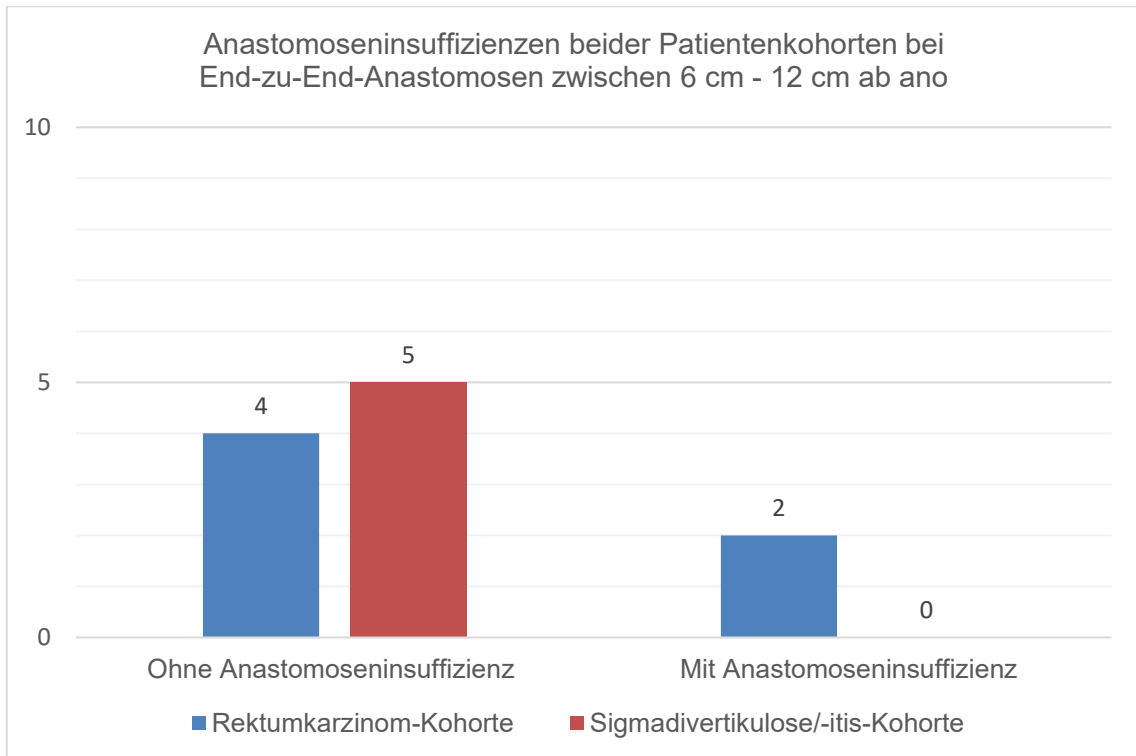


Abb. 12: Anastomoseninsuffizienzen bei End-zu-End-Anastomosen zwischen 6 cm - 12 cm ab ano in beiden Patientenkohorten. Quelle: Eigene Darstellung.

Statistisch zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen dem Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz bei der Rektumkarzinom-Kohorte und der Sigmadivertikulose/-itis-Kohorte bei End-zu-End-Anastomosen (zweiseitiger Exakter Fisher-Test $p = 0,4545$).

End-zu-Seit-Anastomose

Bei den 36 End-zu-Seit-Anastomosen ist nur eine Anastomoseninsuffizienz bei den Sigmadivertikulose/-itis-Patienten aufgetreten.

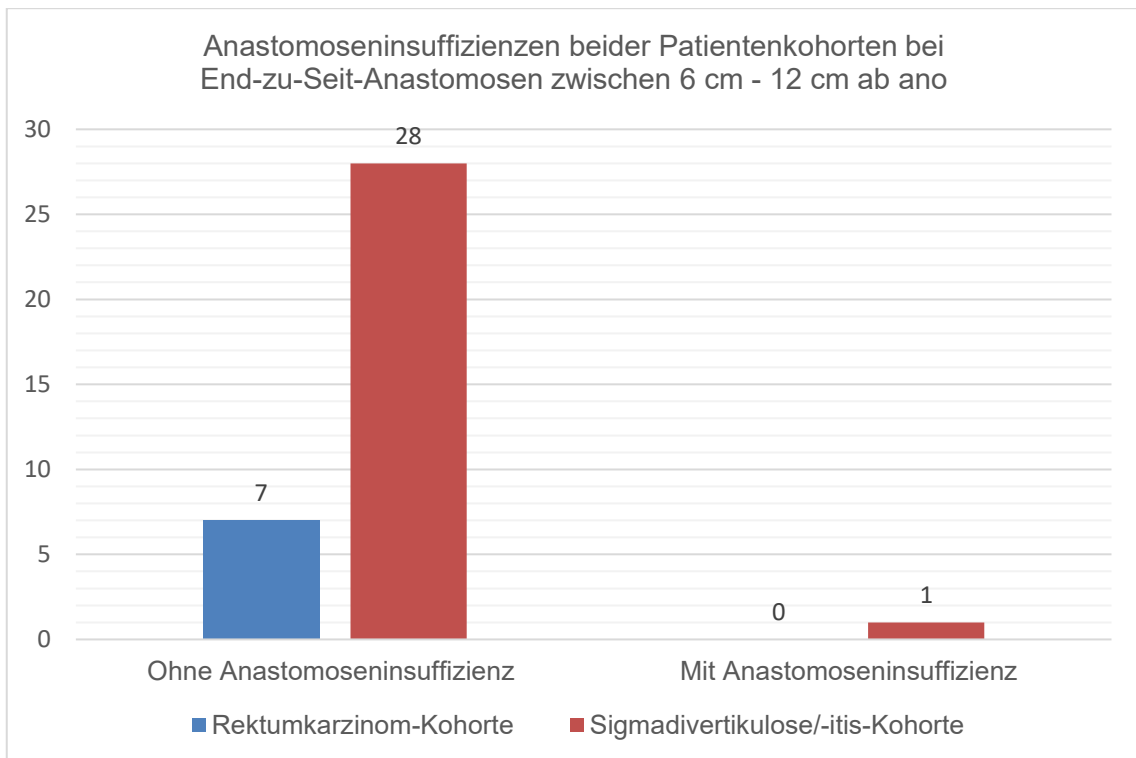


Abb. 13: Anastomoseninsuffizienzen bei End-zu-Seit-Anastomosen zwischen 6 cm - 12 cm ab ano in beiden Patientenkohorten. Quelle: Eigene Darstellung.

Bei den End-zu-Seit-Anastomosen zeigt sich statistisch ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen dem Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz bei der Rektumkarzinom-Kohorte und der Sigmadivertikulose/-itis-Kohorte (zweiseitiger Exakter Fisher-Test $p = 1,0000$).

Aufgrund der geringen Fallzahl in diesen Subkohorten, ist die statistische Auswertung jedoch nur begrenzt belastbar.

Bei der Diskrepanz in der Anzahl an End-zu-End-Anastomosen und End-zu-Seit-Anastomosen in den beiden Kohorten ist die Beurteilung des Effektes der zugrunde liegenden Erkrankung nur eingeschränkt möglich.

Früh- und Spätinsuffizienz

Im nächsten Schritt wird die Anastomoseninsuffizienz unabhängig von der Ätiologie der Erkrankung und der Anastomosenhöhe ab ano betrachtet.

Die Anastomoseninsuffizienzen werden in Früh- und Spätinsuffizienzen unterschieden, wobei eine Frühinsuffizienz bei Manifestation innerhalb der ersten 30 Tage postoperativ bzw. eine Spätinsuffizienz bei Manifestation später als 30 Tage postoperativ definiert ist.

Insgesamt ist es bei den 51 Rektumkarzinom- und 47 Sigmadivertikulose/-itis-Patienten zu zwölf Anastomoseninsuffizienzen gekommen; Elf Anastomoseninsuffizienzen bei der Rektumkarzinom-Kohorte und eine in der Sigmadivertikulose/-itis-Kohorte.

Elf Patienten haben eine Frühinsuffizienz gehabt, wobei zwei dieser Patienten im Verlauf des ersten postoperativen Jahres zusätzlich eine Spätinsuffizienz entwickelt haben. Wie im Kapitel 2.3 Beurteilung der Anastomoseninsuffizienz mittels Endoskopie Unterteilung der Anastomosenbeschrieben, wird bei diesen Patienten ausschließlich die Frühinsuffizienz ausgewertet.

Nur ein Patient der Rektumkarzinom-Kohorte hat eine Spätinsuffizienz ohne vorherige Frühinsuffizienz gehabt.

	Anzahl der Patienten	Anzahl der Anastomoseninsuffizienzen	Frühinsuffizienz	Spätinsuffizienz
Rektumkarzinom-Kohorte	51	11	10	1
Sigmadivertikulose/-itis-Kohorte	47	1	1	0

Tab. 1: Früh- und Spätinsuffizienzen in der Rektumkarzinom- und Sigmadivertikulose/-itis-Kohorte. Quelle: Eigene Darstellung.

Die Spätinsuffizienz ist bei einer End-zu-End-Anastomose bei 6 cm - 12 cm ab ano aufgetreten.

Abschließend werden die Früh- und Spätinsuffizienzen zusammen mit der Ätiologie der zugrunde liegenden Erkrankung und der Anastomosenhöhe ab ano betrachtet.

Die zwei Anastomoseninsuffizienzen der elf End-zu-End-Anastomosen bei 6 cm - 12 cm ab ano werden in eine Frühinsuffizienz und eine Spätinsuffizienz unterteilt.

	Patienten ohne Anastomosen- insuffizienzen	Patienten mit Anastomosen- insuffizienzen	Früh- insuffizienz	Spät- insuffizienz
Rektumkarzinom-Kohorte	4	2	1	1
Sigmadivertikulose/-itis- Kohorte	5	0	0	0

Tab. 2: End-zu-End-Anastomosen bei 6 cm - 12 cm ab ano in der Rektumkarzinom- und Sigmadivertikulose/-itis-Kohorte mit Unterteilung in Früh- und Spätinsuffizienzen. Quelle: Eigene Darstellung.

3.2 Ergebnisse der Untersuchungen von weiteren ätiologischen Faktoren

Auf Grund der Diskrepanz in der Verteilung der Anastomosenarten, wird für die weiteren Untersuchungen ausschließlich die Rektumkarzinom-Kohorte betrachtet.

Es bleibt weiterhin zu klären, welche anderen Faktoren für die Genese einer Anastomoseninsuffizienz in Frage kommen.

3.2.1 Anastomosenart und Anastomosenhöhe

Anastomosenart

In einem nächsten Schritt wird zuerst untersucht, ob die Art der Anastomose einen Einfluss auf die Anastomoseninsuffizienz hat.

Bei der Anastomosenart wird, wie in Abb. 9 beschrieben, in End-zu-End-Anastomose (Kolon-Ende auf Rektum-Ende), End-zu-Seit-Anastomose (Kolon-Ende auf Rektum-Vorderwand/Hinterwand) und Pouch-(Seit-zu-End)-Anastomose (Kolon-Seite auf Rektum-Ende) unterschieden.

Von 51 Rektumkarzinom-Patienten haben 22 eine End-zu-End-Anastomose erhalten, davon haben acht Patienten eine Anastomoseninsuffizienz erlitten. Bei 13 Patienten ist eine End-zu-Seit-Anastomose angelegt worden, davon hat kein Patient eine Anastomoseninsuffizienz entwickelt. 16 Patienten haben eine Pouch-(Seit-zu-End)-Anastomose erhalten, davon haben drei Patienten eine Anastomoseninsuffizienz bekommen. Insgesamt sind elf Anastomoseninsuffizienzen bei den Rektumkarzinom-Patienten aufgetreten.

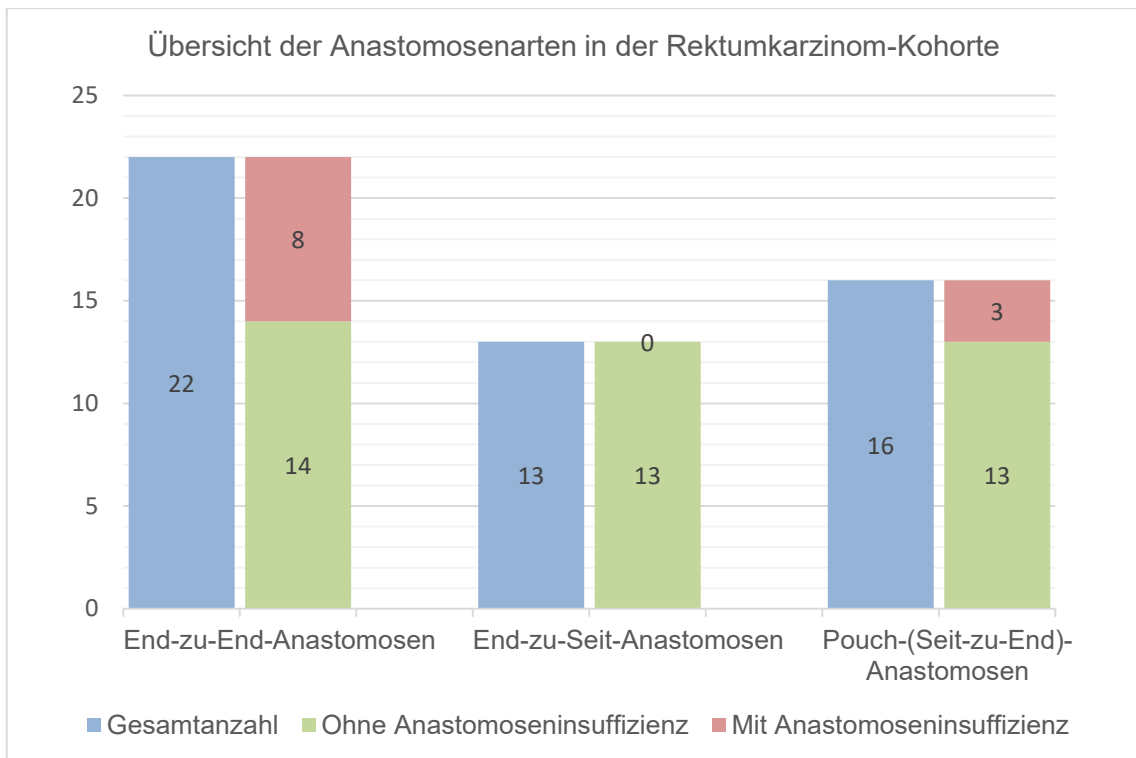


Abb. 14: Übersicht der Anastomosenarten in der Rektumkarzinom-Kohorte mit und ohne Anastomoseninsuffizienz. Quelle: Eigene Darstellung.

Auffällig wird, dass es bei den End-zu-Seit-Anastomosen zu keiner nachweisbaren Anastomoseninsuffizienz kommt.

Statistisch kommt es im Chi-Quadrat-Test zu keinem signifikanten Unterschied im Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz bei End-zu-End-Anastomosen und Pouch-(Seit-zu-End)-Anastomosen (zweiseitiger Chi-Quadrat-Test $p = 0,2372$). Auch beim Vergleich der End-zu-Seit-Anastomosen und der Pouch-(Seit-zu-End)-Anastomosen kommt es zu keinem signifikanten Unterschied beim Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz (zweiseitiger Exakter Fisher-Test $p = 0,2315$).

Beim statistischen Vergleich der End-zu-End-Anastomosen und End-zu-Seit-Anastomosen kommt es beim Exakten Fisher-Test zu einem statistisch signifikanten Unterschied bezüglich des Auftretens einer Anastomoseninsuffizienz (zweiseitiger Exakter Fisher-Test $p = 0,0152$).

Anastomosenhöhe

Im weiteren Verlauf wird der Einfluss der Anastomosenhöhe auf die Anastomoseninsuffizienz untersucht. Die Anastomosenhöhe wird in < 6 cm ab ano, 6 cm - 12 cm ab ano und > 12 cm ab ano gruppiert. Von den 51 Rektumkarzinom-Patienten sind 37 Anastomosen unterhalb von 6 cm ab ano und 14 Anastomosen sind zwischen 6 cm - 12 cm ab ano angelegt worden. Wie bereits erwähnt, ist bei den Rektumkarzinom-Patienten keine Anastomose > 12 cm ab ano angelegt worden.

Bei den tiefen Anastomosen < 6 cm ab ano sind acht Anastomoseninsuffizienzen aufgetreten, wobei zwischen 6 cm - 12 cm ab ano drei Anastomoseninsuffizienzen nachgewiesen worden sind.

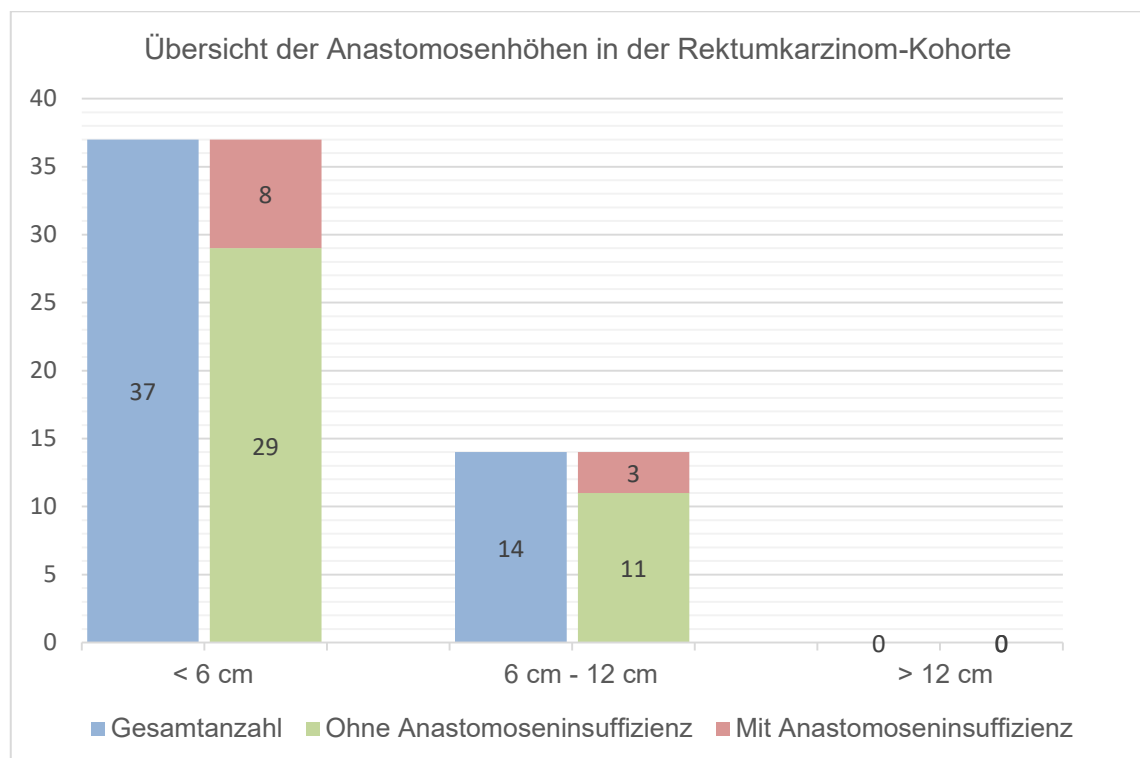


Abb. 15: Übersicht der Anastomosenhöhen in cm ab ano in der Rektumkarzinom-Kohorte mit und ohne Anastomoseninsuffizienz. Quelle: Eigene Darstellung.

Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Prävalenz einer Anastomoseninsuffizienz bei tieferen Anastomosen (< 6 cm am ano) verglichen zu Anastomosen zwischen 6 cm - 12 cm ab ano zweiseitiger Exakter Fisher-Test $p = 1,0000$).

Art und Höhe der Anastomose

Im Folgenden werden die Anastomosenart und Anastomosenhöhe zusammen betrachtet.

Bei Anastomosen < 6 cm ab ano sind 16 End-zu-End-Anastomosen, sechs End-zu-Seit-Anastomosen und 15 Pouch-(Seit-zu-End)-Anastomosen angelegt worden. Die acht Anastomoseninsuffizienzen sind bei sechs End-zu-End-Anastomosen und zwei Pouch-(Seit-zu-End)-Anastomosen nachgewiesen worden.

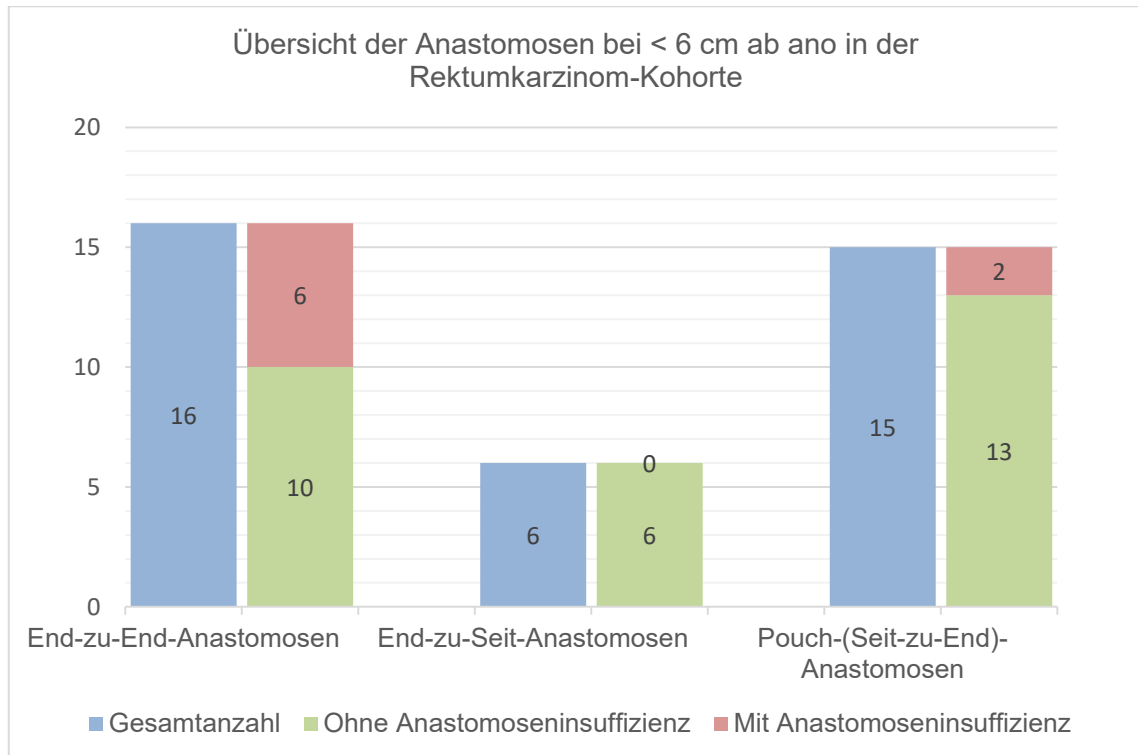


Abb. 16: Übersicht der verschiedenen Anastomosen < 6 cm ab ano mit und ohne Anastomoseninsuffizienz. Quelle: Eigene Darstellung.

Statistisch kommt es beim Exakten Fisher-Test zu keinem signifikanten Unterschied zwischen den End-zu-End-Anastomosen und den End-zu-Seit-Anastomosen (zweiseitiger Exakter Fisher-Test $p = 0,1328$), zwischen den End-zu-End-Anastomosen und den Pouch-(Seit-zu-End)-Anastomosen (zweiseitiger Exakter Fisher-Test $p = 0,2200$) und zwischen den End-zu-Seit-Anastomosen und den Pouch-(Seit-zu-End)-Anastomosen (zweiseitiger Exakter Fisher-Test $p = 1,0000$).

Bei den Anastomosen zwischen 6 cm - 12 cm ab ano sind sechs End-zu-End-Anastomosen, sieben End-zu-Seit-Anastomosen und eine Pouch-(Seit-zu-End)-Anastomose angelegt worden. Die drei aufgetretenen Anastomoseninsuffizienzen haben sich bei zwei End-zu-End-Anastomosen und einer Pouch-(Seit-zu-End)-Anastomose gezeigt.

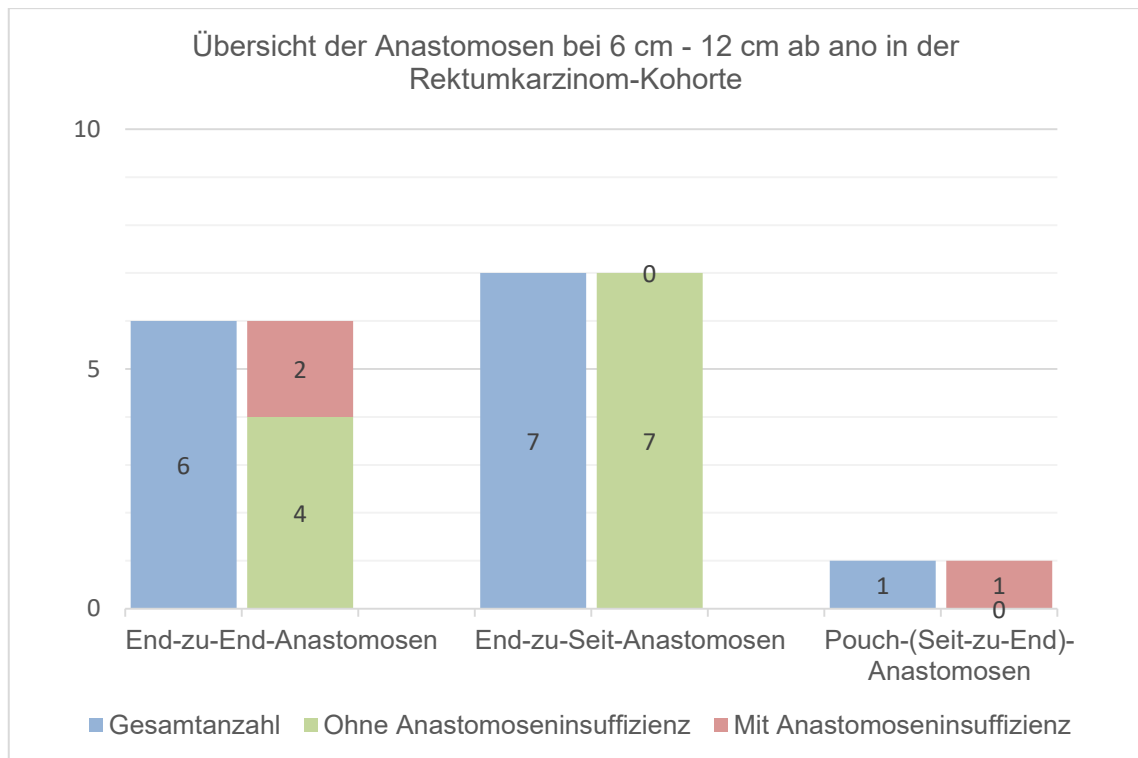


Abb. 17: Übersicht der verschiedenen Anastomosen bei 6 cm - 12 cm ab ano mit und ohne Anastomoseninsuffizienz. Quelle: Eigene Darstellung.

Wie bei den Anastomosen < 6 cm ab ano kommt es bei den Anastomosen bei 6 cm - 12 cm ab ano statistisch zu keinem signifikanten Unterschied im Exakten Fisher-Test zwischen den End-zu-End-Anastomosen und den End-zu-Seit-Anastomosen (zweiseitiger Exakter Fisher-Test $p = 0,1923$), zwischen den End-zu-End-Anastomosen und den Pouch-(Seit-zu-End)-Anastomosen (zweiseitiger Exakter Fisher-Test $p = 0,4286$) und zwischen den End-zu-Seit-Anastomosen und den Pouch-(Seit-zu-End)-Anastomosen (zweiseitiger Exakter Fisher-Test $p = 0,1250$).

Die Art der Anastomose hat eine zentrale Bedeutung hinsichtlich der Abheilung nach Anastomosenanlage.

Das tendenziell höchste Risiko einer Anastomoseninsuffizienz hat die tiefe (< 6 cm ab ano) End-zu-End-Anastomose. Durch Anlage einer End-zu-Seit-Anastomose in der gleichen Anastomosenhöhe lässt sich ein deutlich besseres Ergebnis erzielen.

3.2.2 Neoadjuvante Therapie

Des Weiteren wird betrachtet, ob eine neoadjuvante Therapie einen Einfluss auf die Entstehung einer Anastomoseninsuffizienz hat.

Die neoadjuvante Therapie, eine Behandlung des Rektumkarzinoms vor dem chirurgischen Eingriff, wird in Chemotherapie, Radiotherapie oder eine Kombination beider neoadjuvanten Therapien unterteilt. Adjuvante Therapien, Behandlungen des Rektumkarzinoms nach der Operation, werden in dieser Arbeit nicht berücksichtigt.

Von den 51 Rektumkarzinom-Patienten haben 24 Patienten eine neoadjuvante Therapie bekommen, während 27 Patienten nicht neoadjuvant behandelt worden sind.

Eine Anastomoseninsuffizienz haben fünf Patienten mit neoadjuvanter Therapie und sechs Patienten bei nicht neoadjuvanter Therapieregime entwickelt.

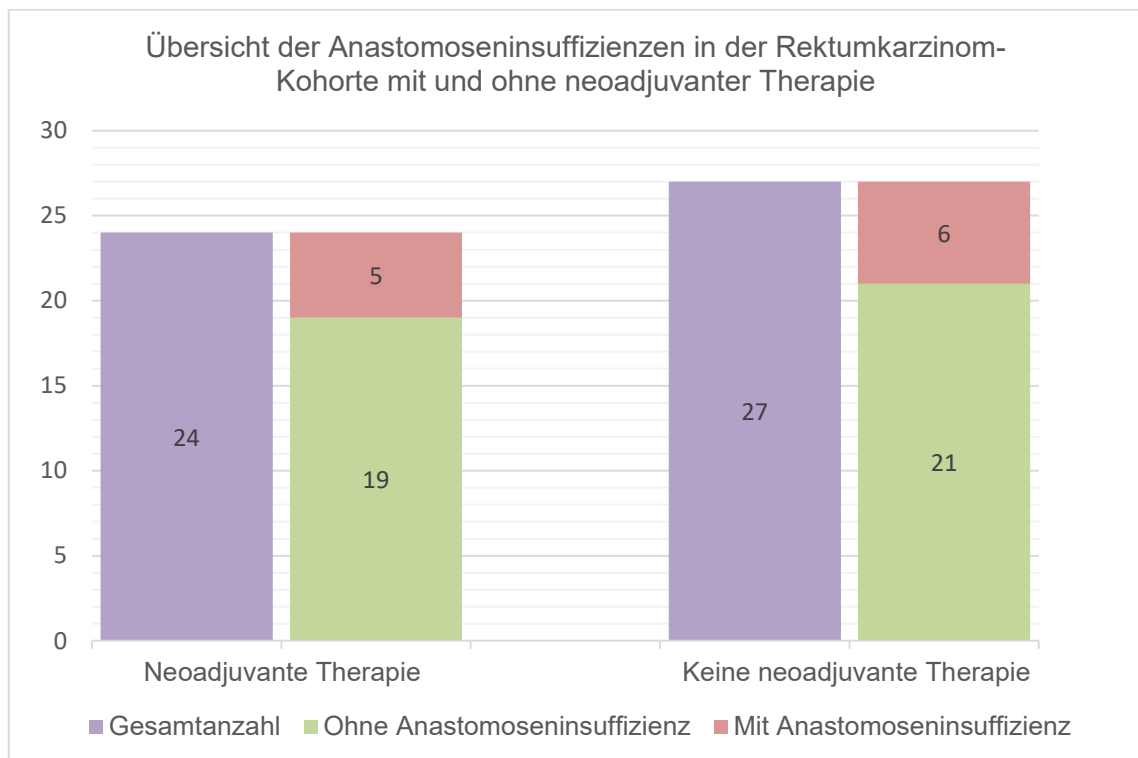


Abb. 18: Übersicht der Anastomoseninsuffizienzen in der Rektumkarzinom-Kohorte mit und ohne neoadjuvanter Therapie. Quelle: Eigene Darstellung.

Statistisch zeigt sich im Chi-Quadrat-Test kein signifikanter Unterschied im Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz bei neoadjuvant und nicht neoadjuvant therapierten Rektumkarzinom-Patienten (zweiseitiger Chi-Quadrat-Test $p = 0,9042$).

Unterteilung der neoadjuvanten Therapie

Im nächsten Schritt werden unterschiedliche neoadjuvante Therapien genauer betrachtet und verglichen. Es wird zwischen Radiotherapie, Chemotherapie und kombinierter Radio- und Chemotherapie unterschieden.

Vier von den 24 Patienten haben sich einer neoadjuvanten Radiotherapie und 20 Patienten einer kombinierten neoadjuvanten Radio- und Chemotherapie unterzogen. Eine ausschließlich aus Chemotherapie bestehende neoadjuvante Therapie ist nicht zum Einsatz gekommen.

Bei der neoadjuvanten Radiotherapie ist eine und bei der kombinierten neoadjuvanten Therapie sind vier Anastomoseninsuffizienzen aufgetreten.

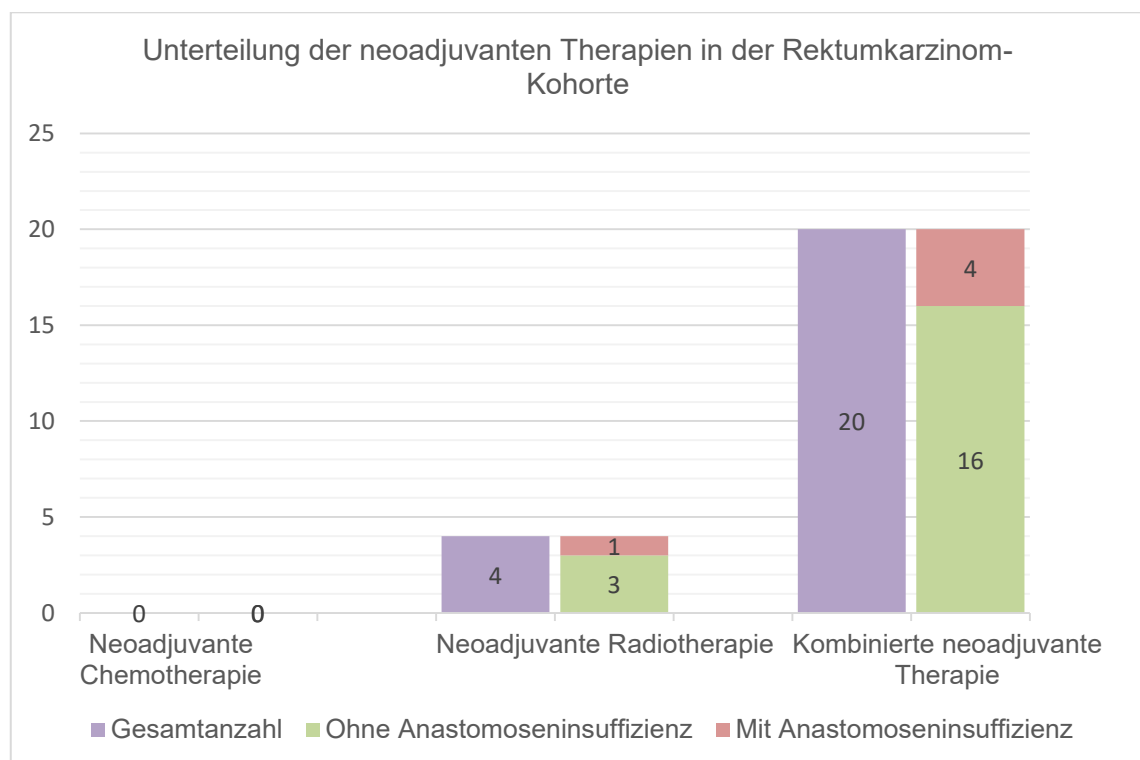


Abb. 19: Unterteilung der neoadjuvanten Therapien in der Rektumkarzinom-Kohorte. Quelle: Eigene Darstellung.

Auch bei der Unterteilung der neoadjuvanten Therapie in Chemotherapie, Radiotherapie oder eine kombinierte neoadjuvante Therapie, zeigt sich kein signifikanter Unterschied beim Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz (zweiseitiger Exakter Fisher-Test $p = 1,000$).

Unterteilung der neoadjuvanten Radiotherapie in Kurz- und Langzeitbestrahlung

Des Weiteren wird die Radiotherapie in eine Kurzzeitbestrahlung mit 5x5 Gy (Kumulativ 25 Gy) und in eine, über sechs Wochen andauernde, Langzeitbestrahlung mit 50,4 Gy unterteilt. Patienten bei denen aus der Akte keine Strahlendosis und/oder kein Zeitraum hervorgehen oder bei denen die Strahlendosis und/oder der Zeitraum nicht in eine der beiden Unterteilungen kategorisiert werden kann, werden als unbekannt eingestuft.

Von den vier Patienten mit neoadjuvanter Radiotherapie sind alle mit einer Kurzzeitbestrahlung behandelt worden. Kein Patient hat eine Langzeitbestrahlung erhalten.

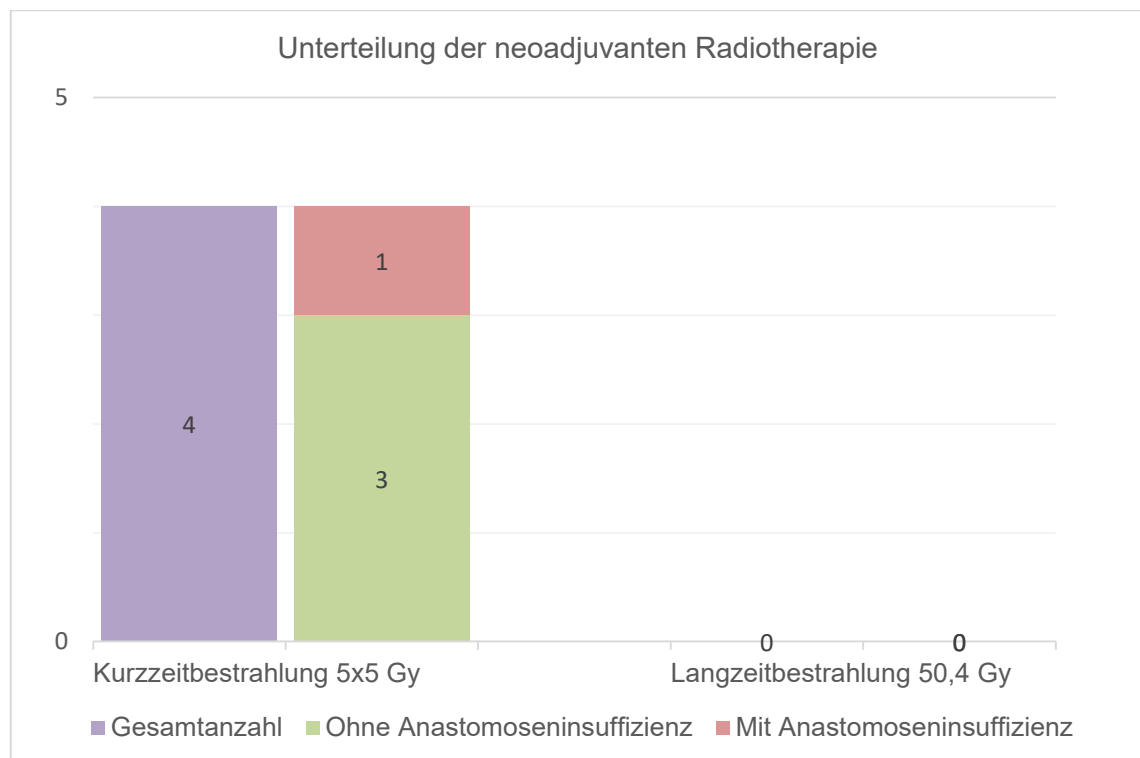


Abb. 20: Unterteilung der neoadjuvanten Radiotherapie. Quelle: Eigene Darstellung.

Unterteilung der kombinierten neoadjuvanten Therapie in Kurz- und Langzeitbestrahlung

Von den 20 Patienten mit einer kombinierten neoadjuvanten Therapie sind zwei mit einer Kurzzeitbestrahlung mit 5x5 Gy und zwölf mit einer Langzeitbestrahlung über sechs Wochen therapiert worden. Bei sechs Patienten ist die Strahlendosis unbekannt. Bei sechs Patienten ist die Strahlendosis unbekannt.

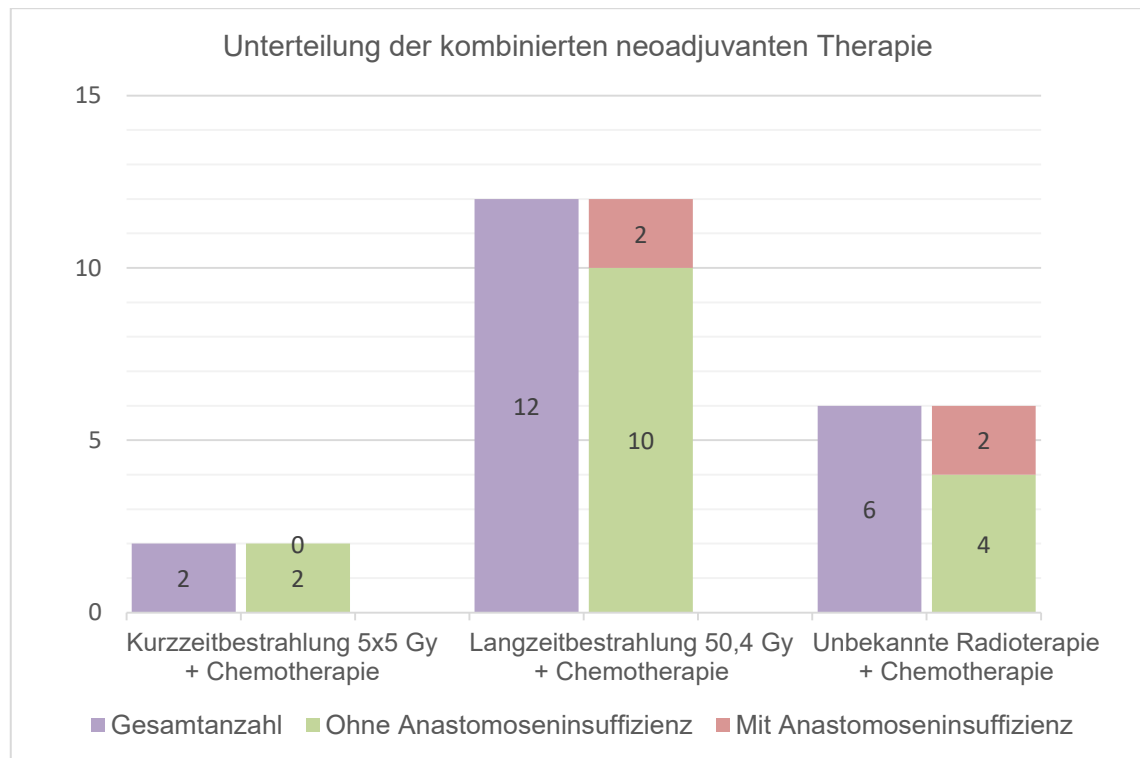


Abb. 21: Unterteilung der kombinierten neoadjuvanten Therapie in der Rektumkarzinom-Kohorte.

Quelle: Eigene Darstellung.

Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied beim Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz zwischen der Kurzzeitbestrahlung 5x5 Gy mit kombinierter Chemotherapie und der Langzeitbestrahlung mit 50,4 Gy und kombinierter Chemotherapie (zweiseitiger Exakter Fisher-Test $p = 1,000$).

Gesamtüberblick der neoadjuvanten Radiotherapie in Kurz- und Langzeitbestrahlung +/- Chemotherapie

Gesamt betrachtet ist bei der Kurzzeitbestrahlung mit 5x5 Gy von sechs Patienten eine Anastomoseninsuffizienz aufgetreten, während bei der Langzeittherapie von zwölf Patienten zwei Anastomoseninsuffizienzen aufgetreten sind.

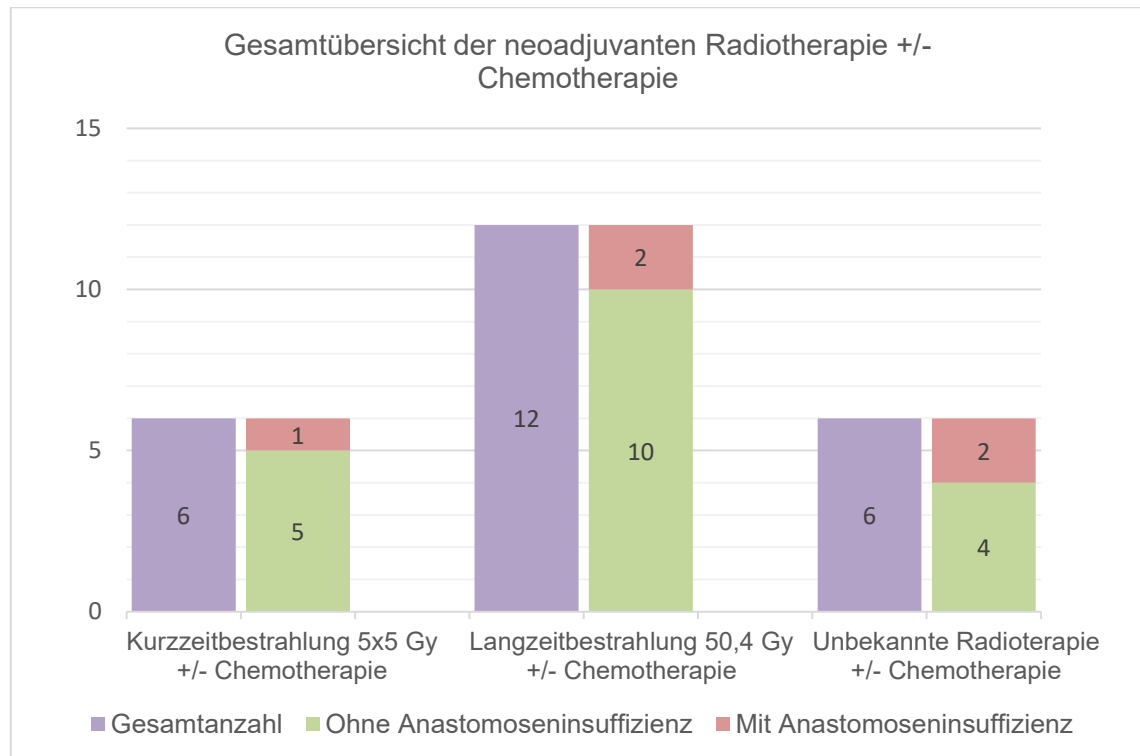


Abb. 22: Gesamtübersicht der aufgetretenen Anastomoseninsuffizienzen bei unterschiedlicher neoadjuvanter Therapie. Quelle: Eigene Darstellung.

Im Vergleich der Kurzzeitbestrahlung 5x5 Gy +/- Chemotherapie mit der Langzeitbestrahlung 50,4 Gy +/- Chemotherapie zeigt sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Risikos einer Anastomoseninsuffizienz (zweiseitiger Exakter Fisher-Test $p = 1,000$).

3.2.3 Humatin®-Prophylaxe

Außerdem wird analysiert, ob die einmalige orale Gabe von 8 g Humatin® 24 Stunden vor der Operation einen Einfluss auf die Entstehung einer Anastomoseninsuffizienz hat.

Von 51 Patienten mit einem Rektumkarzinom haben 23 Patienten einen Tag vor der Operation eine einmalige Prophylaxe von Humatin® erhalten. Von diesen 23 Patienten haben zwei im Verlauf eine Anastomoseninsuffizienz erlitten. Bei den restlichen 28 Patienten, welche kein Humatin® bekommen haben, sind neun Anastomoseninsuffizienzen nachgewiesen worden.

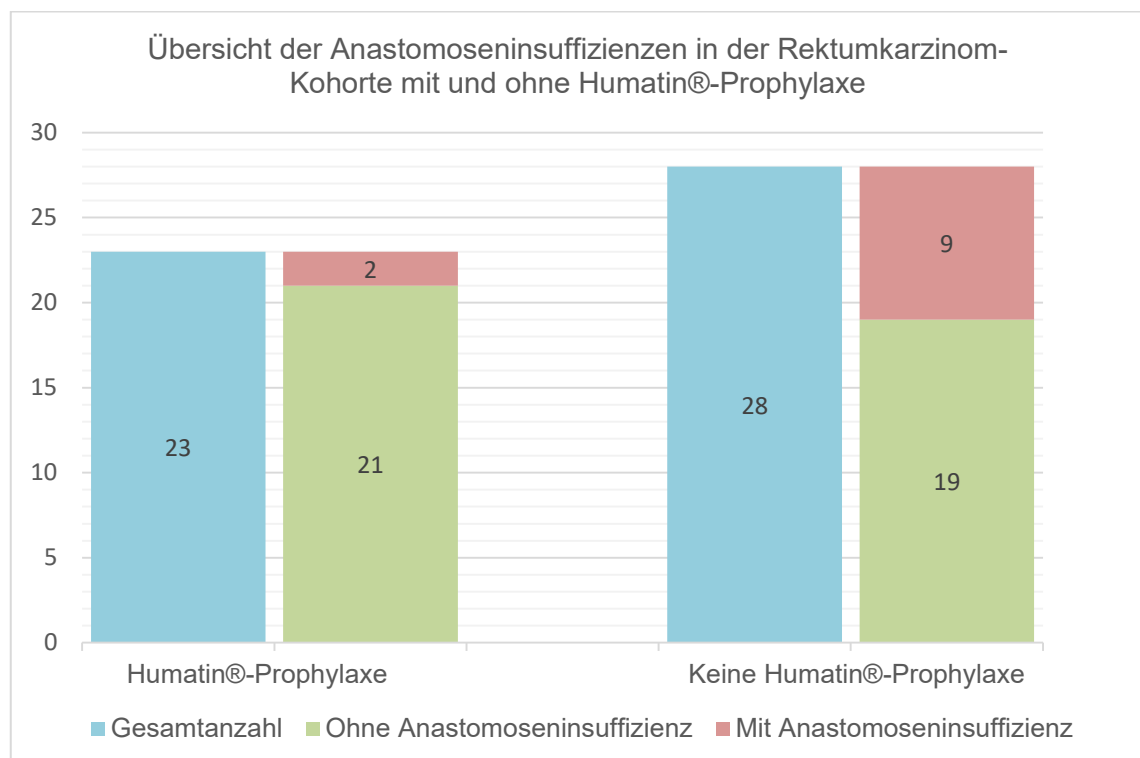


Abb. 23: Übersicht der Anastomoseninsuffizienzen in der Rektumkarzinom-Kohorte mit und ohne Humatin®-Prophylaxe. Quelle: Eigene Darstellung.

Beim Vergleich der Patienten mit Humatin®-Prophylaxe und Patienten ohne Humatin®-Prophylaxe in der Rektumkarzinom-Kohorte zeigt sich ein signifikanter Unterschied beim Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz (zweiseitiger Chi-Quadrat-Test $p = 0,0428$). Es zeigt sich eine signifikant niedrigere Inzidenz von Anastomoseninsuffizienzen bei Patienten, welchen präoperativ Humatin® verabreicht wurde.

Humatin®-Prophylaxe

Von 23 Patienten mit präoperativer Humatin®-Prophylaxe sind 17 Anastomosen < 6 cm ab ano und sechs Anastomosen zwischen 6 cm - 12 cm ab ano angelegt worden. Jeweils ein Patient hat eine Anastomoseninsuffizienz entwickelt.

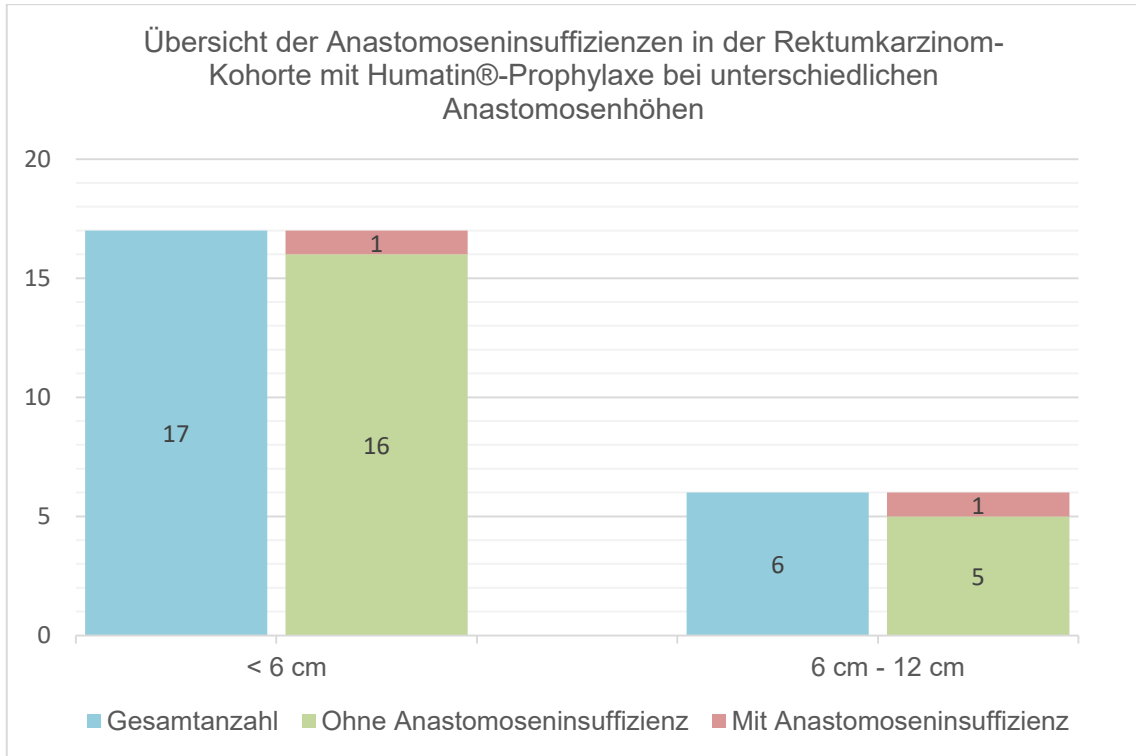


Abb. 24: Übersicht der Anastomoseninsuffizienzen in der Rektumkarzinom-Kohorte mit Humatin®-Prophylaxe bei unterschiedlichen Anastomosenhöhen in cm ab ano. Quelle: Eigene Darstellung.

Keine Humatin®-Prophylaxe

Von 28 Patienten die keine Humatin®-Prophylaxe erhalten haben, ist bei 20 Patienten eine Anastomose < 6 cm ab ano angelegt worden, von diesen haben sieben Patienten eine Anastomoseninsuffizienz entwickelt. Die übrigen acht Patienten haben eine Anastomose zwischen 6 cm - 12 cm ab ano erhalten, von denen haben zwei eine Anastomoseninsuffizienz entwickelt.

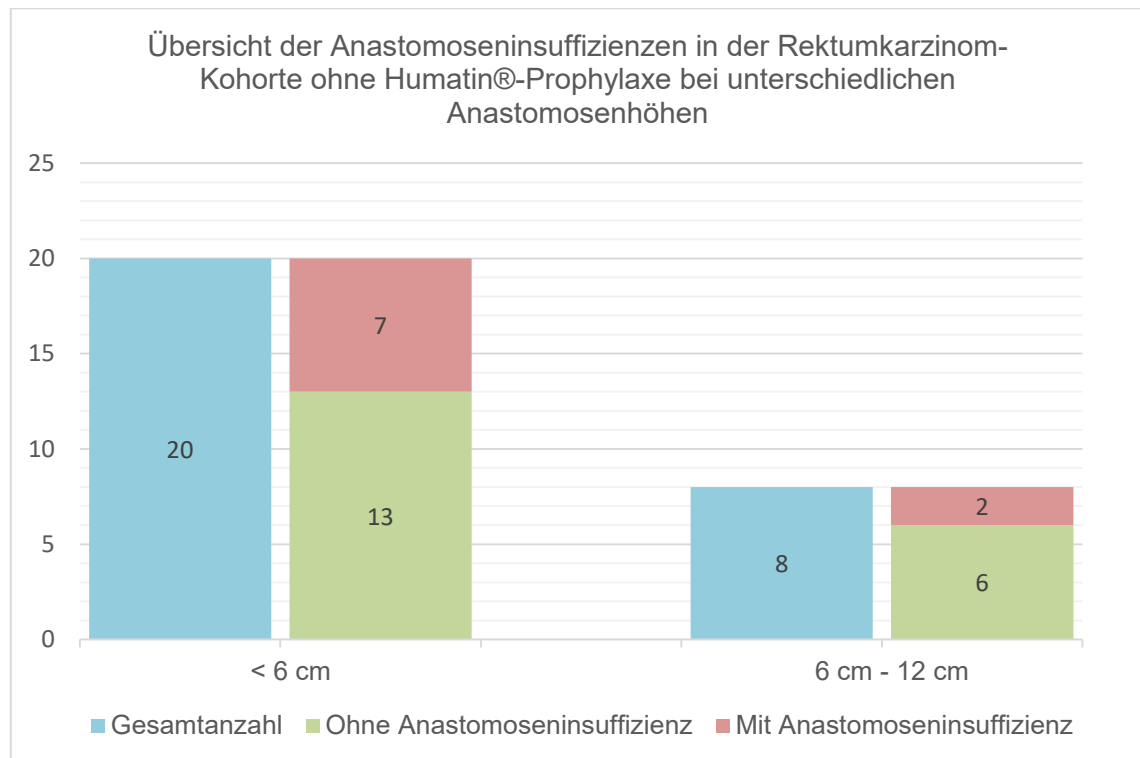


Abb. 25: Übersicht der Anastomoseninsuffizienzen in der Rektumkarzinom-Kohorte ohne Humatin®-Prophylaxe bei unterschiedlichen Anastomosenhöhen in cm ab ano. Quelle: Eigene Darstellung.

Vergleich Humatin®-Prophylaxe und keine Humatin®-Prophylaxe

Patienten mit präoperativer Humatin®-Prophylaxe zeigen verglichen mit Patienten ohne Humatin®-Prophylaxe einen signifikanten Unterschied in der Inzidenz von Anastomoseninsuffizienzen bei tiefen Anastomosen < 6 cm ab ano (zweiseitiger Exakter Fisher-Test $p = 0,04810$), jedoch nicht bei Anastomosen zwischen 6 cm - 12 cm ab ano (zweiseitiger Exakter Fisher-Test $p = 1,0000$). Patienten mit Anastomosenanlage < 6 cm ab ano und präoperativer Gabe von Humatin® entwickeln deutlich seltener eine Anastomoseninsuffizienz.

3.2.4 Protektives Ileostoma

Zuletzt wird untersucht, ob die intraoperative Anlage eines protektiven Ileostomas einen Einfluss auf die Entstehung einer Anastomoseninsuffizienz hat.

In der Rektumkarzinom-Kohorte haben 34 von 51 Patienten intraoperativ ein protektives Ileostoma erhalten. Von diesen 34 Patienten haben zehn im Verlauf eine Anastomoseninsuffizienz entwickelt. Bei den verbleibenden 17 Patienten ohne protektives Ileostoma hat nur ein Patient eine Anastomoseninsuffizienz entwickelt.

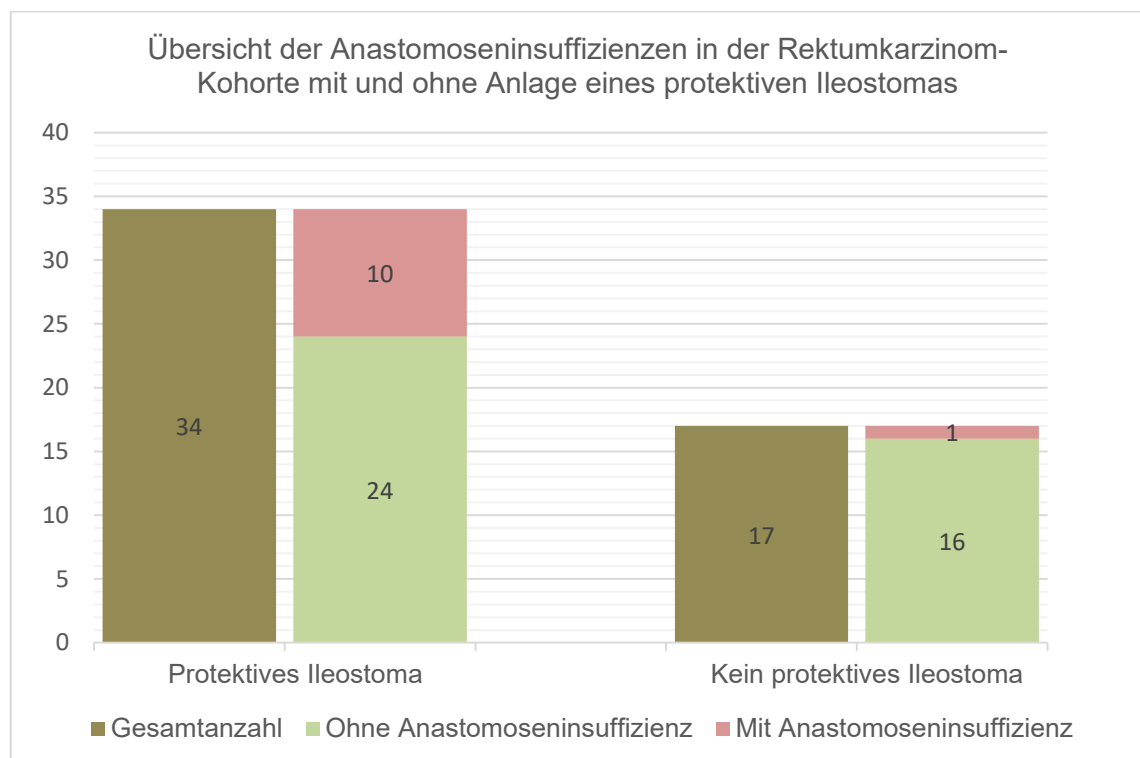


Abb. 26: Übersicht der Anastomoseninsuffizienzen in der Rektumkarzinom-Kohorte mit und ohne Anlage eines protektiven Ileostomas. Quelle: Eigene Darstellung.

Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied in der Inzidenz der Anastomoseninsuffizienz im Exakten Fisher-Test bei Patienten mit protektivem Ileostoma verglichen zu Patienten ohne protektivem Ileostoma (zweiseitiger Exakter Fisher-Test $p = 0,07510$).

Es findet sich ein vermehrtes, nicht signifikantes Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz bei Patienten mit protektivem Ileostoma. Es ist jedoch zu diskutieren, ob die Genese der Anastomoseninsuffizienz bei Patienten mit protektivem Ileostoma durch andere Faktoren, wie Art und Höhe der Anastomose, beeinflusst werden.

Protektives Ileostoma

Von 34 Patienten mit protektivem Ileostoma sind 30 Anastomosen < 6 cm ab ano angelegt worden. Davon haben sieben Patienten eine Anastomoseninsuffizienz entwickelt. Die übrigen vier Patienten haben eine Anastomose zwischen 6 cm - 12 cm ab ano erhalten, von denen drei eine Anastomoseninsuffizienz entwickelt haben.

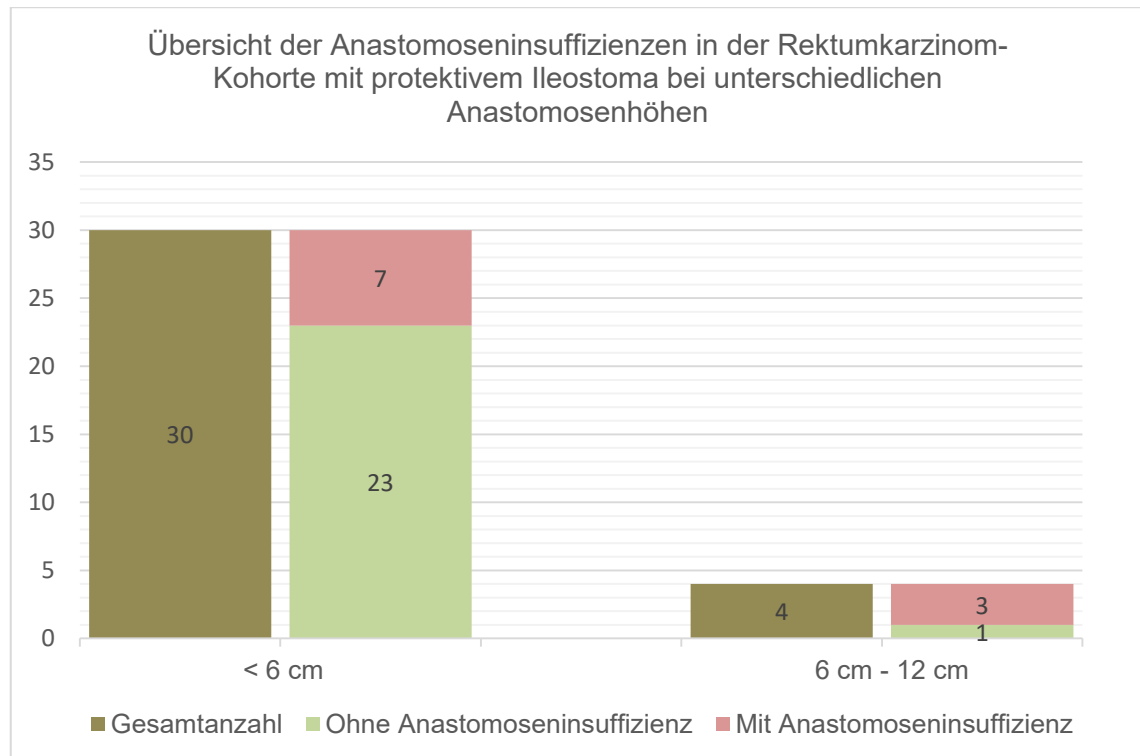


Abb. 27: Übersicht der Anastomoseninsuffizienzen in der Rektumkarzinom-Kohorte mit protektivem Ileostoma bei unterschiedlichen Anastomosenhöhen. Quelle: Eigene Darstellung.

Kein protektives Ileostoma

Bei 17 Patienten ohne protektivem Ileostoma sind sieben Anastomosen < 6 cm ab ano und zehn Anastomosen zwischen 6 cm – 12 cm ab ano angelegt worden. Es ist eine Anastomoseninsuffizienz bei < 6 cm ab ano aufgetreten.

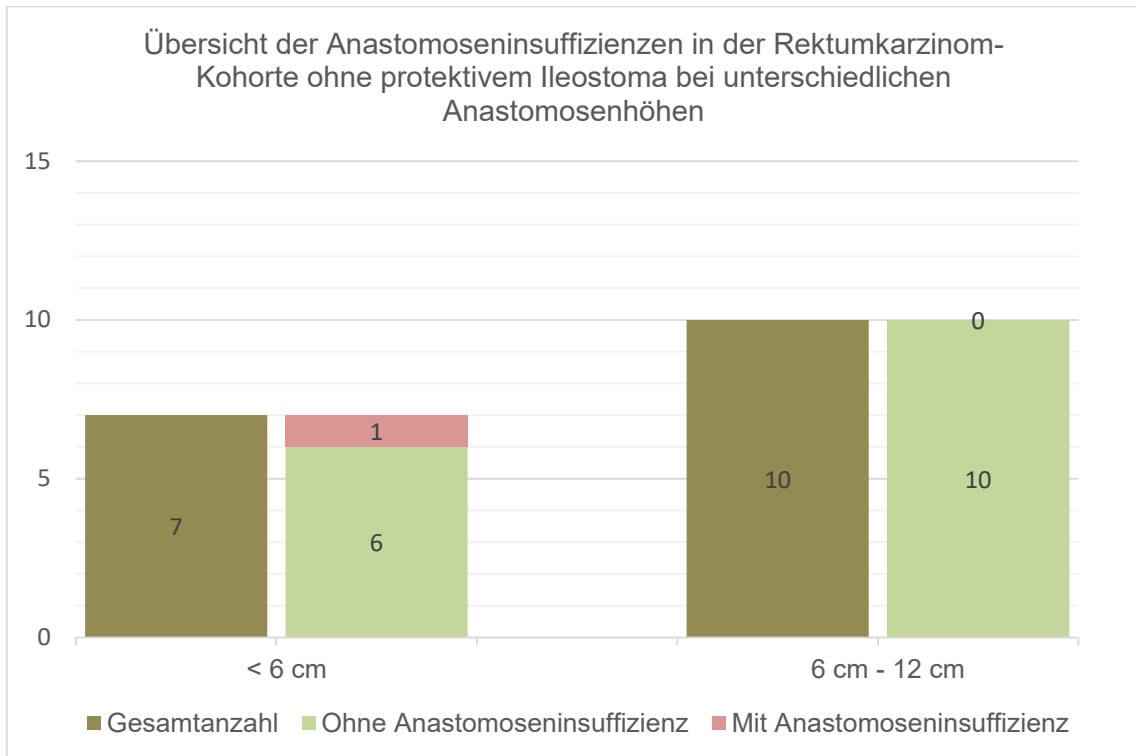


Abb. 28: Übersicht der Anastomoseninsuffizienzen in der Rektumkarzinom-Kohorte ohne protektivem Ileostoma bei unterschiedlichen Anastomosenhöhen in cm ab ano. Quelle: Eigene Darstellung.

Vergleich mit oder ohne Anlage eines protektiven Ileostoma bei unterschiedlichen Anastomosenhöhen

Es zeigt sich ein signifikanter Unterschied in der Inzidenz von Anastomoseninsuffizienzen beim Vergleich von Patienten mit und ohne protektivem Ileostoma bei Anastomosen zwischen 6 cm – 12 cm ab ano (zweiseitiger Exakter Fisher-Test $p = 0,0110$). Patienten, bei denen intraoperativ ein protektives Ileostoma angelegt worden ist, haben eine signifikant höhere Inzidenz von Anastomoseninsuffizienzen.

Bei den tiefen Anastomosen < 6 cm ab ano ergibt der Exakte Fisher-Test keinen signifikanten Unterschied (zweiseitiger Exakter Fisher-Test $p = 1,0000$).

Anhand dieser Zahlen kann abgeleitet werden, dass die intraoperative Anlage eines protektiven Ileostomas eine positive, jedoch nicht signifikante Korrelation mit dem Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz aufweist.

In 29,4 % der Fälle ($n = 10/34$) ist trotz Anlage eines protektiven Ileostomas eine Anastomoseninsuffizienz aufgetreten, während bei Patienten ohne protektivem Ileostoma nur in 5,9 % der Fälle ($n = 1/17$) eine Anastomoseninsuffizienz aufgetreten ist.

Von den sieben Patienten mit protektivem Ileostoma und einer Anastomoseninsuffizienz bei < 6 cm ab ano haben fünf eine End-zu-End-Anastomose erhalten. Wie bereits im Kapitel 3.2.1 Anastomosenart und Anastomosenhöhe beschrieben, weist die End-zu-End-Anastomose < 6 cm ab ano ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Anastomoseninsuffizienz auf.

4. Diskussion

4.1 Einfluss der zugrunde liegenden Erkrankung auf die Anastomoseninsuffizienz

Die Anastomoseninsuffizienz nach kontinuieritäts- und funktionserhaltender Rektumresektion ist eine sehr gefürchtete Komplikation. Die Insuffizienzrate nach einer Rektumresektion wird in der Literatur mit einer Spannweite von 3,5 % und 23 % angegeben [1, 4–12]. Da eine Anastomoseninsuffizienz mit einer erhöhten Mortalität einhergeht [1, 9, 10], ist es essentiell Risikofaktoren zu identifizieren und zu vermeiden. In bisherigen Studien werden unter anderem das männliche Geschlecht [5–7], ein American Society of Anaesthesiology-Score von ≥ 3 [1] und eine längere Operationszeit von > 3 oder 4 Stunden [1, 7] als signifikante Risikofaktoren identifiziert.

In der vorhandenen Literatur werden überwiegend Kollektive nach Rektumresektion aufgrund einer Tumorerkrankung betrachtet. In einer prospektiven Studie von Buchs et al. aus dem Jahr 2008 werden maligne (53 %) und nicht-maligne (47 %) Erkrankungen, welche zur Anlage einer kolorektalen Anastomose führen, untersucht [1]. Eine Anastomoseninsuffizienz entwickeln 5 % ($n = 21/426$) der Patienten mit einer Tumordiagnose, 3 % ($n = 8/267$) mit einer Divertikelkrankheit und 2 % ($n = 2/114$) mit einer anderen nicht-malignen Erkrankung [1]. Somit zeigt die Studie keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Auftretens einer Anastomoseninsuffizienz bei malignen und nicht-malignen Erkrankungen.

In dieser Arbeit hingegen zeigt die zugrunde liegende Pathologie einen Einfluss auf die Anastomoseninsuffizienzrate mit 22 % ($n = 11/51$) in der Rektumkarzinom-Kohorte gegenüber 2 % ($n = 1/47$) in der Sigmadivertikulose/-itis-Kohorte. Dieser Unterschied ist im direkten Vergleich jedoch nicht signifikant. Begründet wird dies durch die hohe Rate an End-zu-Seit-Anastomosen, welche vermehrt in der Sigmadivertikulose/-itis-Kohorte angelegt worden sind.

4.2 Bedeutung der Anastomosenart und Anastomosenhöhe für die Anastomoseninsuffizienz

Zur Kontinuitätswiederherstellung gibt es verschiedene Arten eine Anastomose nach einer Rektumresektion anzulegen, wie z.B. End-zu-End-, Seit-zu-End- sowie Kolon-J-Pouch-Anastomose und die transverse Kolooplastie [2].

In dieser Arbeit werden End-zu-End-, End-zu-Seit- und Pouch-(Seit-zu-End)-Anastomosen untersucht. Es zeigt sich eine zentrale Bedeutung der Anastomosenart hinsichtlich der komplikationslosen Abheilung nach Anastomosenanlage.

Die Insuffizienzrate der Pouch-(Seit-zu-End)-Anastomose ist im Vergleich zur End-zu-End-Anastomose deutlich, jedoch nicht signifikant, geringer. Eine systematische Meta-Analyse von McKechnie et al. bestätigt diese Beobachtung [24].

Innerhalb dieser Meta-Analyse weisen lediglich Salvo et al. sowie eine weitere retrospektive Studie von Chierici et al. eine geringere Insuffizienzrate bei End-zu-End-Anastomosen im Vergleich zu Seit-zu-End-Anastomosen auf [12, 24, 25]. In der letztgenannten Studie liegt die Insuffizienzrate bei den End-zu-End-Anastomosen bei 9 % ($n = 5/58$) und bei Seit-zu-End-Anastomosen bei 23 % ($n = 91/394$) [12]. Bei den Seit-zu-End-Anastomosen kann sowohl eine Insuffizienz an der zirkulären Anastomose sowie am Kolonstumpf auftreten [26], dies kann die hohe Insuffizienzrate bei Seit-zu-End-Anastomose begründen [12].

Ein direkter Vergleich dieser Arbeit mit den Studien von Salvo et al. und Chierici et al. ist nur eingeschränkt möglich, da wie im Kapitel 2.2. beschrieben die Insuffizienzen am Kolonstumpf nicht mitbetrachtet werden. Stattdessen werden ausschließlich die zirkulären Anastomosen auf Insuffizienzen untersucht.

Unter der genannten Einschränkung kommt diese Arbeit hinsichtlich des Vergleiches der Anastomoseninsuffizienzrate von Pouch-(Seit-zu-End)- und End-zu-End-Anastomosen zu vergleichbaren Ergebnissen wie die vorhandene Literatur. Die Pouch-(Seit-zu-End)-Anastomose ist bezüglich der Anastomoseninsuffizienzrate eine tendenziell bessere Wahl als die End-zu-End-Anastomose.

Ebenso kann eine Meta-Analyse von Hüttner et al. keinen signifikanten Unterschied in der Anastomoseninsuffizienzrate zwischen den verschiedenen Anastomosenarten nachweisen [2]. Allerdings gehen Kolon-J-Pouch-Anastomosen im Gegensatz zu End-zu-End-Anastomosen mit einer besseren Lebensqualität einher. Eine erhöhte Stuhlfrequenz und eine unvollständige Defäkation ist bei Kolon-J-Pouch-Anastomosen signifikant seltener als bei End-zu-End-Anastomosen [2].

Somit zeigt sich zusammenfassend, dass zum einen Pouch-(Seit-zu-End)-Anastomosen den End-zu-End-Anastomosen nicht nur hinsichtlich der Anastomoseninsuffizienzrate überlegen sind, sondern auch ein besseres funktionelles Outcome aufweisen.

Übereinstimmend mit der vorhandenen Literatur zeigt auch diese Arbeit das tendenziell höchste Risiko einer Anastomoseninsuffizienz bei tiefen End-zu-End-Anastomosen von < 6 cm ab ano.

Rullier et al. beschreiben, dass Anastomosen < 5 cm ab ano verglichen mit Anastomosen > 5 cm ab ano ein 6,5-fach höheres Risiko für eine Anastomoseninsuffizienz aufweisen [7].

Als inhäusige Meinung fehlt bei tiefen Anastomosen die stabilisierende peritoneale Umschlagsfalte, so dass die extraperitoneale Anastomose nur durch Muskulatur gehalten wird und das Risiko einer Anastomoseninsuffizienz zunimmt. Demgegenüber haben höhere Anastomosen, welche intraperitoneal liegen, noch von der peritonealen Umschlagsfalte Stabilität und weisen ein geringeres Risiko einer Anastomoseninsuffizienz auf. Das Peritoneum gibt mehr Stabilität für die Anastomose und das Klammernahtlager.

Eine von 1976-1998 durchgeführte Studie konnte die inhäusige Erfahrung bestätigen: Die Anastomoseninsuffizienzrate bei intraperitoneal gelegenen Anastomosen (0,2 %, $n = 2/827$) war signifikant niedriger gegenüber der Anastomoseninsuffizienzrate bei extraperitonealen Anastomosen (4,7 %, $n = 27/581$) [27].

Eine weitere Studie, die Kolon-J-Pouch- und Seit-zu-End-Anastomosen vergleicht, bestätigt, dass beide Anastomosenarten in Hinblick auf das funktionelle Outcome gleichrangig sind [28]. Hinsichtlich der Anastomoseninsuffizienz zeigt sich in der Meta-Analyse von Wang ebenfalls kein signifikanter Unterschied im Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz bei Seit-zu-End- (8,4 %) verglichen mit Kolon-J-Pouch-Anastomosen (4,5 %) [28].

Die Meta-Analysen von Wang und von Hüttner et al. weisen vergleichbare Anastomoseninsuffizienzraten bei Kolon-J-Pouch- und bei Seit-zu-End-Anastomosen auf [2, 28]. Sie bestätigen somit die Annahme, dass die Anastomosenart der Kolon-J-Pouch- und der Seit-zu-End-Anastomose methodisch vergleichbar sind und somit in der vorliegenden Arbeit als Pouch-(Seit-zu-End)-Anastomosen zusammengefasst werden können.

Zudem zeigt sich positiverweise in dieser Arbeit, dass es bei der Patientenkohorte mit End-zu-Seit-Anastomosen keine ($n = 0/13$) Anastomoseninsuffizienz gibt. Im Vergleich der End-zu-End- mit den End-zu-Seit-Anastomosen kommt es zu einem signifikanten Unterschied (zweiseitiger Exakter Fisher-Test $p = 0,0152$) bezüglich des Auftretens einer Anastomoseninsuffizienz.

Werden die Anastomosenart und Anastomosenhöhe zusammen betrachtet, zeigt sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Anastomoseninsuffizienzrate. Wie zuvor beschrieben kommt es in der vorliegenden Arbeit bei tiefen End-zu-End-Anastomosen von < 6 cm ab ano tendenziell zu einem höheren Risiko einer Anastomoseninsuffizienz. Durch Anlage einer End-zu-Seit-Anastomose in der gleichen Anastomosenhöhe lässt sich ein zwar besseres Ergebnis erzielen, ohne ausreichende Signifikanz.

Auf Grund der geringen Patientenzahl im betrachteten Kollektiv ist dieses Ergebnis nur eingeschränkt belastbar, zudem sind in der aktuellen Literatur End-zu-Seit-Anastomosen in nicht hinreichender Anzahl diskutiert. Daher sind zukünftig weitere Untersuchungen zur End-zu-Seit-Anastomose durchzuführen, um dieses Ergebnis zu prüfen.

4.3 Einwirkung der neoadjuvanten Therapie auf die Anastomoseninsuffizienz

Zu Verbesserung des Outcomes und zum Downstaging erhalten Patienten mit Rektumkarzinom häufig eine präoperative Radio- und/oder Chemotherapie.

Mehrere Quellen weisen eine signifikant erhöhte Anastomoseninsuffizienzrate bei neoadjuvanten Therapieregimen auf [4], egal ob alleinige Radiotherapie [5] oder eine Kombination aus Radiochemotherapie [29].

Die vorliegende Arbeit zeigt jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen dem Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz in der Rektumkarzinom-Kohorte bei Patienten mit neoadjuvanter Therapie verglichen zu Patienten ohne neoadjuvanter Therapie.

Eine retrospektive Studie von 2020 zeigt für eine neoadjuvante Radiochemotherapie ebenfalls keinen Einfluss auf die Anastomoseninsuffizienzrate früher Anastomosen, erst bei späten Manifestationen von mehr als 30 Tagen postoperativ [9].

Der Effekt der neoadjuvanten Therapie auf die Anastomoseninsuffizienz ist somit umstritten.

Bei dem Vergleich der Anastomoseninsuffizienzrate zwischen Kurzzeit- und Langzeitbestrahlung zeigt sich in der vorliegenden Arbeit kein signifikanter Unterschied.

Borstlap et al. weisen ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen dem Einfluss einer Kurzzeit- Radiotherapie mit 5x5 Gy und einer Langzeit-Radiochemotherapie auf die Anastomoseninsuffizienzrate auf [4].

4.4 Auswirkung einer Humatin®-Prophylaxe auf die Anastomoseninsuffizienz

Die Literatur zur Verwendung von Paromomycin als Prophylaxe in der Darmchirurgie ist rar.

Daten von 1979 zeigen eine signifikante Reduktion für das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz bei Applikation von 4 g Humatin® an zwei Tagen präoperativ zusätzlich zu einer mechanischen Darmreinigung [30].

Eine Studie von 1981 zeigt für die systemische Prophylaxe mit Cefotaxim drei Stunden präoperativ keine signifikante Verbesserung, beide Kohorten haben eine Darmspülung mit einer Mischung aus 9 % NaCl und 1 g/l Paromomycin erhalten [31].

Pullig et al. zeigen 2019 eine signifikante Reduktion der Anastomoseninsuffizienzrate von 11,25 % auf 2,86 %, bei einer Applikation von 2 l Moviprep®, 8 g Humatin® und 200 ml Nutricia® einen Tag präoperativ [32].

In der vorliegenden Arbeit zeigt sich eine signifikante Reduktion in der Inzidenz der Anastomoseninsuffizienz bei Patienten mit präoperativer Humatin®-Prophylaxe von 8 g per os verglichen zu Patienten ohne Humatin®.

Insbesondere Patienten mit tiefen Anastomosen (< 6 cm ab ano) profitieren signifikant, wohingegen bei Anastomosen zwischen 6 cm - 12 cm ab ano kein signifikanter Einfluss nachweisbar ist.

4.5 Effektivität eines protektiven Ileostomas zur Vermeidung einer Anastomoseninsuffizienz

In der Literatur weisen mehrere Studien bei Patienten mit protektivem Ileostoma eine signifikant erniedrigte Anastomoseninsuffizienzrate aus, verglichen zu Patienten ohne protektivem Ileostoma [8, 33, 34]. In einer Studie von Borstlap et al. tritt nur bei den Anastomoseninsuffizienzen bis 30 Tage postoperativ eine signifikant erniedrigte Insuffizienzrate bei Patienten mit protektivem Ileostoma auf [4]. Werden die postoperativen Anastomoseninsuffizienzen bis 30 Tage und nach 30 Tagen zusammengefasst, kommt es zu keinem signifikanten Unterschied zwischen der Kohorte mit und ohne protektivem Ileostoma [4]. Eine Studie von Gastinger et al. ergibt ebenfalls keinen Unterschied in der Anastomoseninsuffizienzrate bei Patienten mit protektivem Ileostoma verglichen zu Patienten ohne protektivem Ileostoma [35].

Im Gegensatz dazu ist in der vorliegenden Arbeit die Anastomoseninsuffizienzrate bei Patienten mit protektivem Ileostoma, wenn auch nicht signifikant, höher als bei Patienten ohne protektives Ileostoma.

Bei spezifischer Betrachtung der Subkohorte mit Anastomosenhöhe zwischen 6 cm - 12 cm ab ano zeigt sich eine signifikant erhöhte Inzidenz der Anastomoseninsuffizienzen bei Patienten mit Anlage eines protektiven Ileostomas. Bei tiefen Anastomosen (< 6 cm ab ano) kommt es zu keinem signifikanten Unterschied in der Inzidenz der Anastomoseninsuffizienzen.

Die Entscheidung ein protektives Ileostoma anzulegen ist jeweils während der Operation getroffen worden. Nach hausinterner Meinung haben fokussiert Patienten mit einer kritischen Anastomose eher ein protektives Ileostoma bekommen und die Wahrscheinlichkeit einer auftretenden Anastomoseninsuffizienz ist somit von vornherein höher gewesen. Das protektive Ileostoma vermeidet nicht die Anastomoseninsuffizienz, sondern mildert den septischen Verlauf durch die Stuhl-Deviation.

Bezüglich der Reoperationsrate kommen mehrere Studien in der Literatur zum gleichen Ergebnis: Patienten mit einer Anastomoseninsuffizienz und einem protektiven Ileostoma bekommen seltener eine Reoperation [8, 33–35].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich das protektive Ileostoma positiv auf die Anastomoseninsuffizienzrate [8, 33, 34] und die Reoperationsrate auswirkt [8, 33–35]. Jedoch sollte dies gegen die assoziierten Komplikationen eines protektiven Ileostomas abgewogen werden. So kann in 8-21 % ein permanentes Ileostoma notwendig sein [36, 37], was die Lebensqualität von Patienten einschränkt.

Bei Patienten mit adjuvanter Therapie liegt das Risiko eines permanenten Ileostomas bei 32 % [38].

4.6 Ausblick bei Hochrisiko-Anastomosen

Immer wieder wird es auch in Zukunft zu Hochrisiko-Konstellationen bei den Anastomosen kommen. Das protektive Ileostoma ist eine Möglichkeit durch Stuhldeviation schwere Komplikationen einer Anastomoseninsuffizienz zu verhindern.

Alternativ bleibt in Zukunft zu überlegen und zu diskutieren, ob bei Hochrisiko-Anastomosen weitere Optionen zur Vermeidung einer Anastomoseninsuffizienz angewendet werden sollten.

So könnte zum Beispiel intraoperativ vermehrt ein prophylaktischer Endosponge eingelegt werden, um die Heilung der Anastomose zu begünstigen.

Alternativ gäbe es die Möglichkeit bei Hochrisiko-Anastomosen die Anastomose zweizeitig herzustellen. So würde bei der Resektionsoperation primär eine Hartmann-Operation durchgeführt werden. Nach 6 – 12 Wochen könnte, nach dem im Resektionsgebiet die erste Wundheilung abgeschlossen ist, die Anastomose hergestellt werden.

5. Fazit

- Die Anastomoseninsuffizienzrate der vorliegenden Arbeit beträgt über alle 12 %.
- Der Effekt der Ätiologie der zugrunde liegenden Erkrankung auf die Anastomoseninsuffizienzrate kann nicht isoliert beurteilt werden und ist so mit Vorsicht zu betrachten:

In der Sigmadivertikulose/-itis-Kohorte wird eine hohe Rate an End-zu-Seit-Anastomosen (83 %; n = 39/47) verglichen zur Rektumkarzinom-Kohorte (25 %; n = 13/51) angelegt, welche ein besseres Outcome als End-zu-End-Anastomosen aufweisen. Dadurch ist die Anastomoseninsuffizienzrate bei der Sigmadivertikulose/-itis-Kohorte (2 %) geringer als bei der Rektumkarzinom-Kohorte (22 %).
- Es hat sich keine Anastomoseninsuffizienz bei den End-zu-Seit-Anastomosen ausgebildet und es sind signifikant weniger Anastomoseninsuffizienzen (0 %; n = 0/13) als bei den End-zu-End-Anastomosen (36 %; n = 8/22) aufgetreten.
- Ein Unterschied bezüglich der Anastomoseninsuffizienzrate zwischen den Höhen bei < 6 cm ab ano und 6 cm - 12 cm ab ano kann nicht nachgewiesen werden.
- Ein hohes Risiko einer Anastomoseninsuffizienz besteht bei tiefen End-zu-End-Anastomosen von < 6 cm ab ano.
- Die prophylaktische präoperative Gabe von 8 g Humatin® per os reduziert die Anastomoseninsuffizienzrate signifikant von 32 % (n = 9/28) auf 9 % (n = 2/23). Die höchste Rate an Anastomoseninsuffizienzen besteht bei End-zu-End- oder Pouch-(Seit-zu-End)-Anastomosen ohne Humatin®-Gabe. Die niedrigste Rate an Anastomoseninsuffizienzen tritt bei End-zu-Seit-Anastomosen mit Humatin®-Gabe auf.
- Der Effekt einer neoadjuvanten Therapie auf die Anastomoseninsuffizienzrate kann nicht belegt werden.
- Der Widerspruch der vorliegenden Ergebnisse zur Literatur bezüglich des Nutzens eines protektiven Ileostomas wird durch das vermehrte Anlegen eines protektiven Ileostomas bei Patienten mit einer kritischen Anastomose begründet. Das protektive Ileostoma vermeidet nicht die Anastomoseninsuffizienz, sondern mildert den septischen Verlauf durch die Stuhl-Deviation.

6. Literaturverzeichnis

1. 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;23:265–70. doi:10.1007/s00384-007-0399-3.
2. Hüttner FJ, Tenckhoff S, Jensen K, Uhlmann L, Kulu Y, Büchler MW, et al. Meta-analysis of reconstruction techniques after low anterior resection for rectal cancer. *Br J Surg.* 2015;102:735–45. doi:10.1002/bjs.9782.
3. AMBOSS GmbH, Name der Illustration: Tiefe anteriore Rektumresektion, Kapitel: Darmchirurgie, Unterkapitel: Generelle Prinzipien - Pouches, [https://next.amboss.com/de/article/CI0q_T, Kapitel zitiert am: 06.04.2022]. ©AMBOSS GmbH, Berlin und Köln, Germany, letztes Zugriffsdatum: 19.03.2023.
4. Borstlap WAA, Westerduin E, Aukema TS, Bemelman WA, Tanis PJ. Anastomotic Leakage and Chronic Presacral Sinus Formation After Low Anterior Resection: Results From a Large Cross-sectional Study. *Ann Surg.* 2017;266:870–7. doi:10.1097/SLA.0000000000002429.
5. Caulfield H, Hyman NH. Anastomotic leak after low anterior resection: A spectrum of clinical entities. *JAMA Surg.* 2013;148:177–82. doi:10.1001/jamasurgery.2013.413.
6. Kverneng Hultberg D, Svensson J, Jutesten H, Rutegård J, Matthiessen P, Lydrup M-L, Rutegård M. The Impact of Anastomotic Leakage on Long-term Function After Anterior Resection for Rectal Cancer. *Dis Colon Rectum.* 2020;63:619–28. doi:10.1097/DCR.0000000000001613.
7. 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;85:355–8. doi:10.1046/j.1365-2168.1998.00615.x.
8. Matthiessen P, Hallböök O, Rutegård J, Simert G, Sjødahl R. Defunctioning stoma reduces symptomatic anastomotic leakage after low anterior resection of the rectum for cancer: A randomized multicenter trial. *Ann Surg.* 2007;246:207–14. doi:10.1097/SLA.0b013e3180603024.
9. Yang SY, Han YD, Cho MS, Hur H, Min BS, Lee KY, Kim NK. Late anastomotic leakage after anal sphincter saving surgery for rectal cancer: Is it different from early anastomotic leakage? *Int J Colorectal Dis.* 2020;35:1321–30. doi:10.1007/s00384-020-03608-9.
10. den Dulk M, Marijnen CAM, Collette L, Putter H, Pählman L, Folkesson J, et al. Multicentre analysis of oncological and survival outcomes following anastomotic leakage after rectal cancer surgery. *Br J Surg.* 2009;96:1066–75. doi:10.1002/bjs.6694.

11. Smith JD, Paty PB, Guillem JG, Temple LK, Weiser MR, Nash GM. Anastomotic leak is not associated with oncologic outcome in patients undergoing low anterior resection for rectal cancer. *Ann Surg*. 2012;256:1034–8. doi:10.1097/SLA.0b013e318257d2c1.
12. Chierici A, Frontali A, Godefroy W, Spiezio G, Panis Y. Can end-to-end anastomosis reduce the risks of anastomotic leak compared to side-to-end anastomosis? A comparative study of 518 consecutive patients undergoing laparoscopic total mesorectal excision for low- or mid-rectal cancer. *Tech Coloproctol*. 2021;25:1019–26. doi:10.1007/s10151-021-02468-x.
13. Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker K. Prometheus Lernatlas LernAtlas der Anatomie - Innere Organe, S. 302, 380-381, 405, 439. 4th ed. Stuttgart: Thieme; 2015.
14. Adamek HE, Lauenstein TC, Riemann JF, editors. MRT in der Gastroenterologie, S. 186. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2009.
15. Siewert JR, editor. *Onkologische Chirurgie*, S. 642. 2nd ed. Heidelberg: Springer Medizin Verl.; 2006.
16. Siewert JR, Brauer RB. *Basiswissen Chirurgie*, S. 283. Heidelberg: Springer; 2007.
17. Carus T. *Atlas der laparoskopischen Chirurgie*, S. 243: [Operationsablauf, Varianten, Komplikationen ; über 600 Operationsfotos]. Heidelberg: Springer Medizin; 2007.
18. <https://radiologyassistant.nl/abdomen/rectum/rectal-cancer-mr-staging-1>. Radiology Assistant Rectal Cancer MR staging 3.0, letztes Zugriffsdatum: 06.08.2023.
19. Heald RJ, Moran BJ. Embryology and anatomy of the rectum. *Semin. Surg. Oncol*. 1998;15:66–71. doi:10.1002/(SICI)1098-2388(199809)15:2<66::AID-SSU2>3.0.CO;2-3.
20. Salerno G, Sinnatamby C, Branagan G, Daniels IR, Heald RJ, Moran BJ. Defining the rectum: Surgically, radiologically and anatomically. *Colorectal Dis*. 2006;8 Suppl 3:5–9. doi:10.1111/j.1463-1318.2006.01062.x.
21. Humatin® Kapseln (Fachinformation) Pfizer, letztes Zugriffsdatum: 16.04.2023. <https://figi.pfizer.de/sites/default/files/FI-14185.pdf>.
22. Parini P, Cipolla A, Ronchi M, Salzetta A, Mazzella G, Roda E. Effect of rifaximin and paromomycin in the treatment of portal-systemic encephalopathy. *Current Therapeutic Research*. 1992;52:34–9. doi:10.1016/S0011-393X(05)80433-3.
23. MedCalc Software Ltd. Fisher exact probability calculator. <https://www.medcalc.org/calc/fisher.php> (Version 20.218, accessed March 11 2).
24. McKechnie T, Sharma S, Daniel R, Eskicioglu C. End-to-end versus end-to-side anastomosis for low anterior resection: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Surgery*. 2021;170:397–404. doi:10.1016/j.surg.2020.12.030.
25. Salvo L de, Razzetta F, Cagnazzo A, Tassone U, Arezzo A, Mattioli FP. Tecniche di sutura meccanica colo-rettale a confronto. *Ann Ital Chir*. 1997;68:381–4.

26. Hain E, Maggiori L, Zappa M, La Prost À Denise J, Panis Y. Anastomotic leakage after side-to-end anastomosis for rectal cancer: Does leakage location matter? *Colorectal Dis* 2018. doi:10.1111/codi.14005.
27. Killingback M, Barron P, Dent O. Elective resection and anastomosis for colorectal cancer: A prospective audit of mortality and morbidity 1976-1998. *ANZ J Surg.* 2002;72:689–98. doi:10.1046/j.1445-2197.2002.02524.x.
28. Wang Z. Colonic J-pouch versus side-to-end anastomosis for rectal cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Surg.* 2021;21:331. doi:10.1186/s12893-021-01313-0.
29. Park JS, Choi G-S, Kim SH, Kim HR, Kim NK, Lee KY, et al. Multicenter analysis of risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic rectal cancer excision: The Korean laparoscopic colorectal surgery study group. *Ann Surg.* 2013;257:665–71. doi:10.1097/SLA.0b013e31827b8ed9.
30. Kugel E, Mad H, Esch PM. Der Einfluss präoperativer Paromomycin-Therapie auf den Wundheilungsverlauf nach Eingriffen am Dickdarm. Eine prospektive Blindstudie. *Fortschr Med.* 1979;97:1382–4.
31. Jostarndt L, Thiede A, Sonntag HG, Hamelmann H. Die systemische Antibiotikumprophylaxe in der elektiven Colonchirurgie. Ergebnisse einer kontrollierten Studie. *Chirurg.* 1981;52:398–402.
32. Pullig F, Tournas I, Gänzle K, Münch S, Baral J, Schön MR. Macht die selektive Darmdekontamination das protektive Stoma bei der onkologischen Rektumresektion überflüssig? In: *Viszeralmedizin* 2019; 02.10.2019 - 05.10.2019; Wiesbaden: Georg Thieme Verlag KG; 2019. doi:10.1055/s-0039-1695197.
33. Tan WS, Tang CL, Shi L, Eu KW. Meta-analysis of defunctioning stomas in low anterior resection for rectal cancer. *Br J Surg.* 2009;96:462–72. doi:10.1002/bjs.6594.
34. Hüser N, Michalski CW, Erkan M, Schuster T, Rosenberg R, Kleeff J, Friess H. Systematic review and meta-analysis of the role of defunctioning stoma in low rectal cancer surgery. *Ann Surg.* 2008;248:52–60. doi:10.1097/SLA.0b013e318176bf65.
35. Gastinger I, Marusch F, Steinert R, Wolff S, Koeckerling F, Lippert H. Protective defunctioning stoma in low anterior resection for rectal carcinoma. *Br J Surg.* 2005;92:1137–42. doi:10.1002/bjs.5045.
36. Floodeen H, Lindgren R, Matthiessen P. When are defunctioning stomas in rectal cancer surgery really reversed? Results from a population-based single center experience. *Scand J Surg.* 2013;102:246–50. doi:10.1177/1457496913489086.
37. Bailey CMH, Wheeler JMD, Birks M, Farouk R. The incidence and causes of permanent stoma after anterior resection. *Colorectal Dis.* 2003;5:331–4. doi:10.1046/j.1463-1318.4.s1.1_78.x.

-
38. Lordan JT, Heywood R, Shirol S, Edwards DP. Following anterior resection for rectal cancer, defunctioning ileostomy closure may be significantly delayed by adjuvant chemotherapy: A retrospective study. *Colorectal Dis.* 2007;9:420–2. doi:10.1111/j.1463-1318.2006.01178.x.

Danksagung

Ein großes Dankeschön geht an meinen Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Christian Müller, für die Überlassung des Themas und die einwandfreie Betreuung während der gesamten Promotion. Ganz besonders für die schnelle Beantwortung und ausführliche wissenschaftliche Diskussion meiner Fragen.

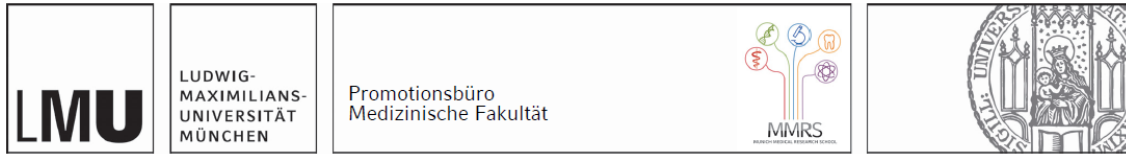
Des Weiteren möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Helmut Arbogast, Herrn PD Dr. med. Christian Schneider und Herrn Dr. med. Gunnar Loske für ihre Betreuung danken.

Herzlichen Dank an Herrn Dr. med. Luzian Dziwisch für das Zusammenbringen mit Herrn Prof. Müller.

Danke an alle meine Freunde und Kollegen, die mich während des Studiums, im Beruf und in der Freizeit inspiriert, aufgemuntert, bekräftigt, abgelenkt und zum Lachen gebracht haben. Insbesondere Danke an meine Kolleginnen Frau Franziska Adomat und Frau PD Dr. med. Jasmin Busch für ihr konstruktives Feedback und ihre hilfreiche Motivation.

Zu guter Letzt möchte ich meinen Eltern für ihre liebevolle, bedingungslose Unterstützung nicht nur während meiner Promotion, sondern auch während der gesamten Schul- und Studienzeit von ganzem Herzen danken!

Affidavit



Eidesstattliche Versicherung

Broemel, Isabelle Therese

Name, Vorname

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

Untersuchung zu ätiologischen Faktoren der Anastomoseninsuffizienz nach Rektumresektion – eine retrospektive Analyse

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.

Escheburg, 12.05.2024

Ort, Datum

Isabelle Therese Broemel

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand