

# DIE CHIRURGISCHE THERAPIE DES KOLONKARZINOMS

EINE ERHEBUNG DES STATUS QUO DER BEHANDLUNG AN EINEM  
ZENTRUM DER MAXIMALVERSORGUNG

vorgelegt von  
Immanuel Neuwirth  
aus Starnberg  
2006

Aus der chirurgischen Klinik und Poliklinik - Großhadern  
Klinikum der Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. H. W. Jauch

## Die chirurgische Therapie des Kolonkarzinoms

Eine Erhebung des Status quo der Behandlung an einem  
Zentrum der Maximalversorgung

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

vorgelegt von  
Immanuel Neuwirth  
aus Starnberg  
2006

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: \_\_\_\_\_ Priv. Doz. Dr. M. W. Wichmann

Mitberichterstatter: \_\_\_\_\_ Prof. Dr. K. Hallfeldt

Mitbetreuer durch den  
promovierten Mitarbeiter: \_\_\_\_\_ Prof. Dr. A. Wagner

Dekan: \_\_\_\_\_ Prof. Dr. Dietrich Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 9.11.2006

**Für meine Eltern**

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einführung</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Das Kolonkarzinom</b> .....	<b>1</b>
1.1.1 Epidemiologie .....	1
1.1.2 Ätiologie .....	2
1.1.3 Pathologie und Pathomorphologie .....	4
1.1.4 Klassifikationen .....	5
1.1.5 Klinische Symptomatik .....	8
1.1.6 Diagnostisches Vorgehen .....	8
1.1.7 Therapie.....	10
1.1.7.1 präoperative Vorbereitung und Zugangswege .....	10
1.1.7.2 Operationsverfahren .....	10
1.1.7.3 Besondere Vorgehensweisen und spezielle Situationen.....	14
1.1.7.4 Post-operative Maßnahmen und Fast Track Chirurgie .....	15
1.1.7.5 Adjuvante Chemotherapie .....	16
1.1.7.6 Nachsorge.....	18
1.1.7.7 Prävention.....	19
1.2 Fragestellung .....	20
<b>2. Material und Methoden</b> .....	<b>21</b>
2.1 Studiendesign .....	21
2.2 Patienten .....	23
2.2.1 Altersverteilung.....	23
2.2.2 Tumorlokalisierung .....	24
2.2.3 Tumorstadien nach UICC .....	25
2.2.4 TNM Stadium und Tumormetastasierung .....	25
2.2.5 Operationsverfahren.....	27
2.2.6 Begleiterkrankungen .....	27
2.3 Statistische Methoden.....	29
<b>3. Ergebnisse</b> .....	<b>31</b>
3.1 prä-operativer Klinikaufenthalt und Op-Vorbereitung.....	31
3.2 prä-operative Diagnostik.....	32
3.3 Dauer des Krankenhaus-Aufenthaltes .....	37
3.4 Die Operation .....	40
3.4.1 Operationsdauer .....	40
3.4.2 intra-operative Komplikationen .....	43
3.4.3 Vollständigkeit der Tumorentfernung .....	46
3.4.4 intra-operative Volumenbilanz.....	47
3.4.5 Anlage eines Anus praeternaturalis.....	48
3.5 Post-operativer Verlauf .....	49
3.5.1 Kostaufbau und parenterale Ernährung .....	49
3.5.2 post-operative Darmatonie und erster Stuhlgang.....	51
3.5.3 Verweildauer von Kathetern und Drainagen.....	52
3.5.4 post-operative Diagnostik.....	53
3.5.5 post-operative Schmerztherapie .....	55
3.5.6 Antibiotikatherapie .....	56
3.5.7 post-operative Komplikationen .....	57
3.5.7.1 Anastomosensuffizienz .....	59
3.5.8 Weitere Therapie .....	63

<b>4. Diskussion.....</b>	<b>65</b>
<b>4.1 Statistische Methoden.....</b>	<b>65</b>
<b>4.2 prä-operativer Klinikaufenthalt, Op-Vorbereitung und prä-operative Diagnostik.....</b>	<b>65</b>
<b>4.3 Dauer des Krankenhaus-Aufenthaltes.....</b>	<b>67</b>
<b>4.4 Die Operation .....</b>	<b>69</b>
<b>4.5 Post-operativer Verlauf .....</b>	<b>71</b>
<b>4.5.1 Anastomoseninsuffizienz.....</b>	<b>75</b>
<b>4.5.2 Post-operative Diagnostik.....</b>	<b>77</b>
<b>4.5.3 Weitere Therapie .....</b>	<b>77</b>
<b>5. Zusammenfassung .....</b>	<b>78</b>
<b>6. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>81</b>
<b>7. Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>85</b>
<b>8. Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>86</b>
<b>Lebenslauf .....</b>	<b>87</b>
<b>Danksagung .....</b>	<b>88</b>

# 1. Einführung

## 1.1 Das Kolonkarzinom

### 1.1.1 Epidemiologie

Kolorektale Karzinome stellen in Deutschland mittlerweile für beide Geschlechter die zweithäufigste Malignomart dar. Beim Mann stehen diese mit einer Häufigkeit von 16,3% aller Krebserkrankungen an zweiter Stelle nach dem Prostatakarzinom (20,3%) und bereits vor dem Lungenkarzinom (15,9%).<sup>7,18</sup>

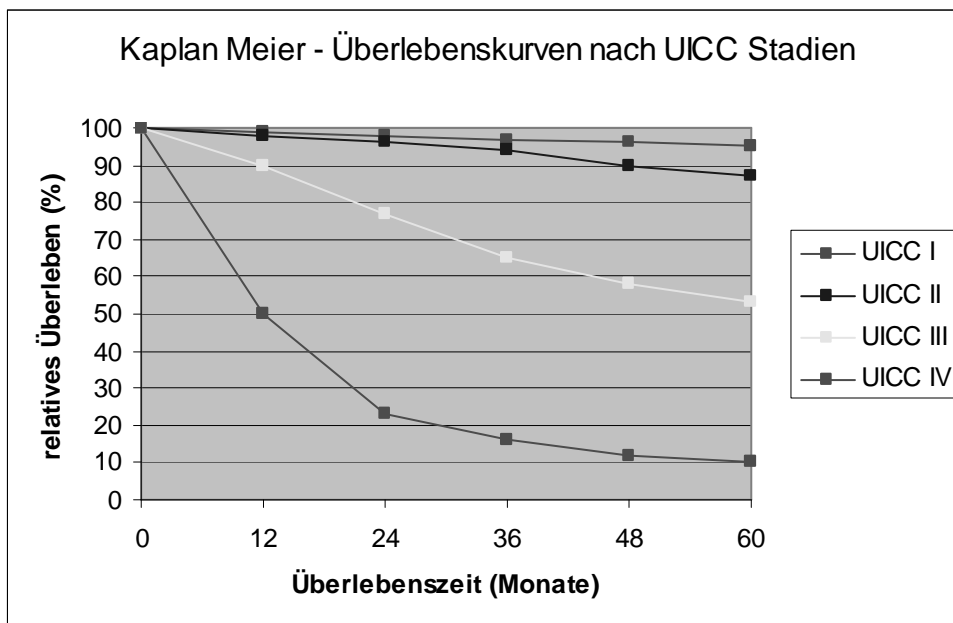
Bei der Frau beträgt der Anteil des kolorektalen Karzinoms 17,6% welches damit ebenfalls an zweiter Stelle nach dem Mammakarzinom (24,4%) steht.

Die jährliche Inzidenz liegt in Deutschland bei 55/100.000 (etwa 37/100.000 für das Kolonkarzinom, in Europa 28/100.000) mit einer deutlichen Häufung in den höheren Altersgruppen<sup>7</sup>. Die Zunahme der Anzahl an Neuerkrankungen setzt sich über die letzten Jahrzehnte fort, allerdings seit Mitte der 80er Jahre in deutlich geringerem Ausmaß<sup>1</sup>. Zum Ende der 90er Jahre zeigt sich hier sogar ein leichter Rückgang. Die Sterberaten nehmen seit den 70er Jahren stetig ab. Dennoch stellt Darmkrebs auch bei den Todesursachen die zweithäufigste Krebserkrankung dar. Der prozentuale Anteil der Sterbefälle beträgt beim Mann 26,8% für Lungen- und 12,5% für Darmkrebs, bei der Frau 17,8% für Brust- und 15,3 für Darmkrebs<sup>7,18</sup>.

Weltweit zeigen sich deutliche regionale Unterschiede in der Inzidenz, welche in den westlichen Industrienationen am höchsten und in Ländern mit geringem sozioökonomischem Status, wie in Afrika, Südamerika oder Asien (ohne Japan) am geringsten ist. Bei Immigranten aus diesen Ländern, welche den westlichen Lebensstil übernehmen, gleicht sich das Risiko an. Im Vergleich mit anderen EU Staaten steht die Erkrankungsrate für Darmkrebs in Deutschland an erster Stelle, während sie in Norwegen und Griechenland am geringsten ist<sup>1</sup>.

Darmkrebs ist eine Erkrankung des höheren Lebensalters. Männer erkranken im Mittel mit 68, Frauen mit 73 Jahren. Nur etwa 7% der Patienten sind jünger als 50 Jahre. Hereditäre Formen des kolorektalen Karzinoms können sich jedoch wesentlich früher manifestieren.

Als wichtiger Prognosefaktor für das Langzeitüberleben nach Tumorresektionen gilt das post-operative Tumorstadium nach UICC (siehe Kapitel 1.1.4). In Abbildung 1 sind die Überlebenskurven der einzelnen Tumorstadien (UICC I – IV) nach dem Kaplan Meier Verfahren dargestellt<sup>13,18</sup>.



**Abbildung 1**  
Überlebenskurven nach Tumorstadien (UICC I – IV) anhand der Daten von 2659 Patienten mit Kolonkarzinom (Tumorzentrum München<sup>13</sup>)

### 1.1.2 Ätiologie

Aus epidemiologischen Daten geht hervor, dass der Lebensstil und die Ernährungsgewohnheiten der westlichen Industrienationen einen begünstigenden Einfluss auf die Entstehung des sporadischen kolorektalen Karzinoms haben. Bewegungsmangel, fett- und fleischreiche sowie Ballaststoffarme Ernährung wird hierfür verantwortlich gemacht.

Einzelne auslösende Faktoren wie z.B. Rauchen oder Alkohol konnten nicht sicher identifiziert werden<sup>1</sup>.

Zudem sind verschiedene **Risikofaktoren** bekannt:<sup>18</sup>

- Adenome

Adenome sind eine Form der Dysplasie, die als eine Frühstufe des Karzinoms zu werten sind. Je nach Größe und Form (villös>tubulovillös>tubulär) der Adenome steigt die Entartungswahrscheinlichkeit im Sinne der Adenom-Karzinom-Sequenz. Zu unterscheiden sind sporadische und genetisch determinierte Adenome



- **Familiäre Belastung**  
Für Verwandte ersten Grades eines Patienten mit kolorektalem Karzinom verdoppelt sich das Erkrankungsrisiko. Hat der betroffene Patient vor dem 60. Lebensjahr ein Karzinom entwickelt, ist das Risiko 3- bis 4-fach erhöht.<sup>1,18</sup>
- **Chronisch entzündliche Darmerkrankungen**  
Der Anteil der Karzinome auf dem Boden einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung (CED) an allen diagnostizierten Kolonkarzinomen beträgt 0,9%. Bei den Kolektomiepräparaten von Patienten mit Colitis ulcerosa findet sich in 5% der Fälle ein Karzinom. Beim Morbus Crohn ist das Entartungsrisiko etwas geringer. Für andere entzündliche Darmerkrankungen ist ein erhöhtes Risiko nicht belegt.<sup>1,18</sup> Bei diesen Patienten werden frühzeitige und regelmäßige Vorsorgeuntersuchungen empfohlen.<sup>28</sup>
- **Weitere Risikofaktoren**  
Adipositas (oft in Verbindung mit fettreicher, vitaminarmer Ernährung und Bewegungsmangel), ferner Ruhr, Schistosomiasis und Akromegalie.

Auch die höhere Lebenserwartung der Bevölkerung führt zu einer Erhöhung der Krebshäufigkeit, aufgrund der genannten höheren Karzinominzidenz in den höheren Altersgruppen.

Darüber hinaus sind hereditäre Formen des Kolorektalen Karzinoms bekannt<sup>1</sup>. Das hereditäre, nichtpolyposisassoziierte kolorektale Karzinom<sup>21</sup> (**HNPCC**, Lynch-Syndrom) ist mit bis zu 5% aller kolorektalen Karzinome die häufigste vererbte Form. Es wird autosomal dominant vererbt und manifestiert sich bereits im früheren Lebensalter (unter 45 Jahren). Das Karzinomrisiko der Erkrankten beträgt 70-80%.<sup>21</sup> Die ebenfalls autosomal dominant vererbte familiäre adenomatöse Polyposis (**FAP**) umfasst weniger als 1% der Karzinome des Dickdarms.<sup>19</sup> Diese manifestiert sich meist im zweiten Lebensjahrzehnt in Form von multiplen (>100) Adenomen im Bereich des gesamten Dickdarms mit einem Karzinomrisiko von nahezu 100% bis zum 45. Lebensjahr.<sup>19</sup>

### 1.1.3 Pathologie und Pathomorphologie

#### ▪ Histologie

Die histologischen Typen der Karzinome teilen sich wie folgt auf. Zu 85% handelt es sich um Adenokarzinome, zu 13% um muzinöse Adenome. Siegelringzell-, Plattenepithel, kleinzellige, adenosquamöse und undifferenzierte Karzinome finden sich zusammen in weniger als 2% der Fälle. In ähnlich geringer Zahl treten maligne Stromazelltumoren wie das Leiomyosarkom und das Non-Hodgkin Lymphom auf.

1,20

#### ▪ Anatomie und Metastasierungswege

Das Kolon besteht aus den Abschnitten Zäkum mit Appendix, Colon ascendens, rechte Flexur, Colon transversum, linke Flexur, Colon descendens und Sigma. Die Ileozökalklappe bildet den Übergang vom Dünn- zum Dickdarm und befindet sich in Höhe der Grenze zwischen Zökum und Colon ascendens. Die Grenze zwischen Kolon und Rektum ist definiert als eine Linie gemessen bei 12 cm proximal der Linea dentata, entsprechend 16 cm proximal der Anokutanlinie und befindet sich in etwa in Höhe des 3. Sakralwirbels. Das Sigma unterscheidet sich vom Rektum durch das Vorhandensein von Appendices epiploicae und den vollständigen Überzug mit Peritoneum<sup>1,13</sup>.

Die Durchblutung des Dickdarms erfolgt über zunächst radiäre Arterien welche über Arkaden miteinander verbunden sind. Die Blutversorgung des rechten Colons bis etwa zur Mitte des Colon transversum erfolgt über Äste der A. mesenterica superior während das restliche Kolon von der A. mesenterica inferior versorgt wird. Im Bereich der Riolan-Anastomose ist der Blutfluss der beiden Aa. Mesentericae gegeneinander gerichtet. Das gewährleistet einen gleichmäßigen Druckgradienten und Blutfluss in allen quer dazu gerichteten Abgängen der das Kolon versorgenden Arterien.

Der venöse Abfluss des Kolons erfolgt ausschließlich über das Pfortadersystem in die Leber, welche dadurch das primäre Organ der hämatogenen Metastasierung darstellt. In wesentlich geringerem Umfang treten Fernmetastasen in Peritoneum und Lunge auf, selten in Skelett, Nebennieren und Gehirn.

Der Lymphabfluss erfolgt entlang der Segmentarterien über lokale parakolische und intermediäre Stammlymphknoten in zentrale paraaortale Lymphknoten. Ein metastatischer Befall dieser wird bereits als prognostisch ungünstige Fernmetastase gewertet. (M1 LYM, nach UICC)

Die tangentielle parakolische Lymphmetastasierung erfolgt meist über wenige Zentimeter (bis ca. 10 cm) bis zur nächsten Gefäßarkade und dann entlang dieser in radiärer Richtung.

Bei einer Tumorlokalisation im Bereich der Riolan-Anastomose ist eine Metastasierung sowohl in Richtung der A. mesenterica -superior als auch –inferior möglich, während diese bei einer Lokalisation proximal oder distal davon meist nur in eine der Richtungen erfolgt <sup>1,13</sup>.

Eine histopathologisch nachgewiesene Infiltration des Tumors in Blut- oder Lymphgefäße weist auf ein höheres Risiko für hämatogene bzw. lymphogene Metastasierung hin.<sup>20</sup>

#### ▪ Tumorlokalisation

Die Häufigkeit der Lokalisation kolorektaler Karzinome zeigt in den letzten Jahren einen Trend im Sinne einer Verschiebung nach proximal, mit einer Abnahme des Rektumkarzinoms und einer Zunahme des Kolonkarzinoms.<sup>13</sup>

Etwa 55% aller Kolorektalen Karzinome befinden sich im Rektum. Von den Kolonkarzinomen befinden sich 47% im Sigma, 21% im Colon ascendens (mit rechter Flexur), 11% im Zökum, 10% im Colon descendens (mit linker Flexur) und 9% im Colon transversum.

Bei ca. 5% der Patienten findet man gleichzeitig zwei oder mehr maligne Primärtumoren im Darm <sup>13</sup>.

### **1.1.4 Klassifikationen**

#### ▪ Malignitätsgrad (Grading) <sup>1</sup>

Adenokarzinome werden nach der WHO in vier Malignitätsstufen unterteilt:

- G1: gut differenziert
- G2: mäßiggradig differenziert
- G3: schlecht differenziert
- G4: undifferenziert

Der Malignitätsgrad hat entscheidenden Einfluss auf die Prognose und die Lokalrezidivrate und korreliert direkt mit dem Grad der lymphogenen Metastasierung.

▪ **TNM Klassifikation**

Bei der TNM Klassifikation unterscheidet man das klinische Staging (**cTNM**) vom pathologischen bzw. postoperativen Staging (**pTNM**).

Die Stadieneinteilung erfolgt nach dem von der UICC (**U**nion **i**nternational **c**ontre le **c**ancer) erstellten TNM-System:

Primärtumor:

- T0 kein Anhalt für Primärtumor
- Tis Carcinoma in situ
- Tx Primärtumor kann nicht beurteilt werden
- T1 Tumor infiltriert Submukosa
- T2 Tumor infiltriert Muskularis propria
- T3 Tumor inf. Subserosa oder nichtperitonealisiertes perikolisches Gewebe
- T4 Tumor perforiert das viszerale Peritoneum oder infiltriert anliegende Organe oder Strukturen, bzw. andere Teile des Kolons.

Regionäre Lymphknoten

- N0 kein Anhalt für Befall regionärer Lymphknoten
- N1 Metastasen in 1-3 regionären Lymphknoten
- N2 Metastasen in 4 oder mehr regionären Lymphknoten
- Nx Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden

Nach radikaler Tumorresektion liegt die empfohlene Anzahl untersuchter Lymphknoten zwischen 20 und 30, zumindest jedoch bei 12.

Sollten weniger als 12 Lymphknoten zur pathologischen Untersuchung gelangen, sind Angaben über den nodalen Status unzulässig (Nx).

### Fernmetastasen

M0 kein Anhalt für Vorliegen von Fernmetastasen

M1 Fernmetastasen vorhanden

Mx das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden

### R-Klassifikation

R0 weder mikroskopisch noch makroskopisch erkennbarer Residualtumor

R1 mikroskopisch nachweisbarer Residualtumor

R2 makroskopisch nachweisbarer Residualtumor (lokaler Tumorrest, bzw. belassene Lymph- oder Fernmetastasen)

Zusammengefasst wird diese Einteilung in die Stadien 0-IV nach UICC:

Stadium				Anteil	5-JÜR *
UICC 0	Tis	N0	M0		
UICC I	T1-2	N0	M0	15%	90-100%
UICC II	T3-4	N0	M0	25%	70-90%
UICC III	jedes T	N1-2	M0	35%	50-60%
UICC IV	jedes T	jedes N	M1	25%	<20%

**Tabelle 1**

\*) 5-Jahres Überlebensrate <sup>13</sup>, s. Kapitel 1.1.1

Die UICC -Klassifizierung ersetzt die frühere Einteilung nach Dukes, welche im angloamerikanischen Sprachraum weiterhin verbreitet ist. Die Stadieneinteilung des AJCC (American joint comitee on cancer, 2002)<sup>20</sup> entspricht der UICC Einteilung und unterscheidet weiterhin die Stadien IIA (T3 N0 M0) und IIB (T4 N0 M0), sowie IIIA(T1,2 N1 M0), IIIB (T3,4 N1 M0) und IIIC (jedes T N2 M0).<sup>20</sup> Der Index „V“ steht für (mikro-) vaskuläre Invasion des Tumors und „L“ für die Infiltration von Lymphgefäßen, falls diese histopathologisch nachgewiesen wurden.<sup>20</sup>

### 1.1.5 Klinische Symptomatik

Das Kolonkarzinom bleibt in über der Hälfte der Fälle über lange Zeit klinisch asymptomatisch.<sup>1,20</sup> Insbesondere bei Patienten mit proximaler Lokalisation des Tumors ist die Symptomatik oft unspezifisch. Im Vordergrund stehen hier Änderungen der Stuhlgewohnheiten wie Diarrhö oder Obstipation über längere Zeit, sowie Blut und Schleimbeimengungen des Stuhls. In einigen Fällen treten mäßige, intermittierende Bauchschmerzen auf. Eine walzenförmige abdominelle Raumforderung kann tastbar sein. Chronische Blutungen können zur hypochromen Anämie und verstärkter Ermüdbarkeit führen. Gewichtsverlust und Leistungsknick sind Zeichen der fortgeschrittenen Erkrankung. Perforationen können sowohl im Bereich des Tumors, als auch proximal davon auftreten und zur Abszess- und Fistelbildung bzw. Peritonitis mit dem Bild des akuten Abdomens führen. Mechanische Obstruktion durch den Tumor kann Ileuszustände mit Schmerzen, Übelkeit, Appetitlosigkeit und Erbrechen hervorrufen.

Durch Fernmetastasen kann es zu Symptomen der Schädigung anderer Organe kommen, wie beispielsweise zu Cholestase bei Lebermetastasierung etc.<sup>1</sup>

Eine Abschätzung der Häufigkeiten der gängigsten Symptome ist im Folgenden dargestellt:

Symptom	Auftreten bei (%) der Patienten
abdominelle Schmerzen	44 %
Änderungen der Stuhlgewohnheiten	43 %
Blutauflagerungen des Stuhls bzw. Teerstuhl	40 %
Abgeschlagenheit / Schwäche	20 %
Anämie ohne GI Symptome	11 %
Gewichtsverlust	6 %

**Tabelle 2**  
geschätzter Anteil der klinischen Manifestationen des Kolorektalen Karzinoms<sup>22</sup>

### 1.1.6 Diagnostisches Vorgehen

Wegweisend in der Diagnostik ist zunächst die Anamnese in Bezug auf die genannte klinische Symptomatik, die Kriterien hereditärer Karzinome, die familiäre Belastung und andere Risikofaktoren. Ca. 30% der kolorektalen Tumoren sind bei der digitalen rektalen Untersuchung tastbar. Der Test nach okkultem Blut im Stuhl (z.B. Haemoccult®-Test) erfolgt in drei aufeinander folgenden Stuhlproben und dient besonders als Screeningmethode.<sup>22</sup>

Die vollständige Koloskopie ist das diagnostische Verfahren mit der höchsten Sensitivität und sollte bei Verdacht auf ein kolorektales Karzinom immer durchgeführt werden. Die histologische Untersuchung des endoskopisch gewonnenen Biopsiematerials sichert die Diagnose eines Karzinoms. Zudem besteht hier die Möglichkeit der therapeutischen Polypektomie bei Adenomen und Karzinomen im Frühstadium. Eine inzwischen etablierte Untersuchung zum präoperativen Staging des Primärtumors und der Metastasensuche stellt die Computertomografie des Abdomens nach Kontrastmittelgabe (tripel Kontrast) dar.

Eine Röntgenaufnahme des Abdomens mit Kontrastmitteleinlauf ist in der Regel nur erforderlich, falls eine Stenose des Darmes mit dem Endoskop nicht überwindbar ist. Weitere fakultative Untersuchungsmethoden sind die Endosonografie, die perkutane Sonografie des Abdomens sowie die Kernspintomografie.

Die so genannte virtuelle Endoskopie mit Hilfe der Computertomografie stellt derzeit hohe technische und finanzielle Anforderungen und befindet sich im Erprobungsstadium.

Die Tumormarker wie Karzinoembriales Antigen (CEA) und CA19-9 dienen der Verlaufskontrolle und nicht als Screeningverfahren oder zur Ausschlussdiagnose. Präoperativ erhöhte Werte sollten nach einer kurativen Tumorresektion in den Normbereich abfallen. Bei Verdacht auf HNPCC kann eine Molekulargenetische Untersuchung indiziert sein.

Beim Sigmakarzinom oder bei Verdacht auf Tumordinfiltration der Harnblase erfolgt eine Untersuchung des Urinsediments bzw. eine Zystoskopie.

Hinzu kommen die üblichen präoperativen Diagnostikmaßnahmen zur Abklärung der Operabilität wie Röntgen-Thorax Aufnahmen in zwei Ebenen, Laboruntersuchungen, EKG etc. <sup>1,13,22</sup>

### **1.1.7 Therapie**

Die chirurgische Therapie mit kurativer Zielsetzung besteht in der en bloc- Resektion des tumortragenden Kolons mit dem regionären Lymphabflussgebiet und der Mitentfernung eventuell infiltrierter Nachbarorgane. Bei strenger Indikation kann eine endoskopisch-lokale Therapie in Form einer Polypektomie erfolgen.

Für den Nutzen einer prä-operativen neoadjuvanten Therapie gibt es beim Kolonkarzinom derzeit keine Evidenz <sup>1,13</sup>.

#### **1.1.7.1 präoperative Vorbereitung und Zugangswege**

Bei allen elektiven Eingriffen ohne hochgradige Stenosen erfolgt präoperativ die perorale Darmspülung mit 3-4 Litern einer hypertonen Lösung, sowie eine perioperative Antibiotikaprophylaxe durch einmalige Gabe (single shot) eines Cephalosporins der zweiten Generation (z. B. Ceftriaxon, Rocephin®) in Kombination mit Metronidazol (Clont®) während der Narkoseeinleitung <sup>1,22</sup>.

Die Lagerung des Patienten erfolgt leicht überstreckt in Rückenlage, bei linksseitigen Tumoren in Steinschnittlage. Der operative Zugang erfolgt in der Regel über eine mediane oder quere Laparotomie des Mittel- und Unterbauchs bzw. auf laparoskopischem Weg.

Das präoperative Staging wird durch die intraoperative Befunderhebung ergänzt. Dabei wird das Operationsgebiet, insbesondere die Leber, das Peritoneum und die Mesenterialwurzel sorgfältig durch Inspektion und Palpation auf Metastasen untersucht.<sup>22</sup> Die intraoperative Sonografie der Leber stellt hierfür ein Verfahren mit hoher Sensitivität dar. <sup>1</sup>

Generell gilt es den tumortragenden Darmabschnitt möglichst nicht zu manipulieren. Bei der so genannten „no touch isolation technique“ erfolgt die Ligatur der zu- und abführenden Gefäße, sowie der oralen und aboralen Resektionsränder des Darms vor deren Resektion, um Tumorzellverschleppungen zu Vermeiden <sup>1,22,26</sup>.

#### **1.1.7.2 Operationsverfahren**

Es ist prinzipiell möglich, die Tumorentfernung des Kolonkarzinoms laparoskopisch durchzuführen, jedoch gelten hier Einschränkungen bei der Indikation bzw. Durchführbarkeit, wie beispielsweise bei großen Tumoren oder unübersichtlichen lokalen Verhältnissen. Die Durchführung der laparoskopischen Operationen



entspricht dabei im Wesentlichen der Vorgehensweise bei offenen Resektionsverfahren <sup>1</sup> und führt zu vergleichbaren klinischen und onkologischen Ergebnissen. <sup>2,22,24</sup>

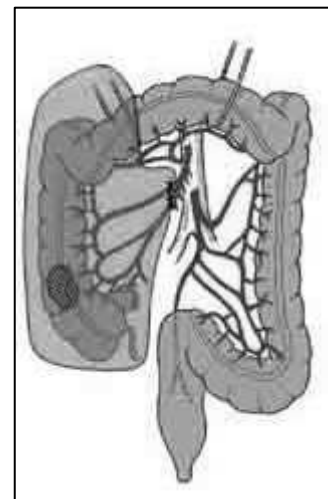
Das Ausmaß der Resektion wird nicht durch die Größe des Tumors, sondern durch dessen Lokalisation mit dem jeweiligen Lymphabflussgebiet und dem Verlauf der dazugehörigen Darmarterien bestimmt. Liegt der Tumor an der Grenze zweier Lymphabflussgebiete (z.B. nahe der Flexura colica dextra oder –sinistra), erfolgt eine erweiterte Resektion mit Entfernung beider in Frage kommenden Lymphstromgebiete. <sup>1</sup>

Dem entsprechend werden je nach Lokalisation des Tumors folgende Standardoperationen durchgeführt:

- Zäkum- und Colon ascendens Karzinom:

Das Standardverfahren bei Tumoren im Zäkum und dem Colon ascendens ist die rechtsseitige Hemikolektomie mit Ileo-Transversostomie. Das regionäre Lymphabflussgebiet entlang der A. ileocolica, der A. colica dextra und des nach rechts führenden Astes der A. colica media wird zusammen mit diesen Gefäßen stammnah abgetragen. Die A. und V. colica media können erhalten werden, sofern dort keine verdächtigen Lymphknoten bestehen.

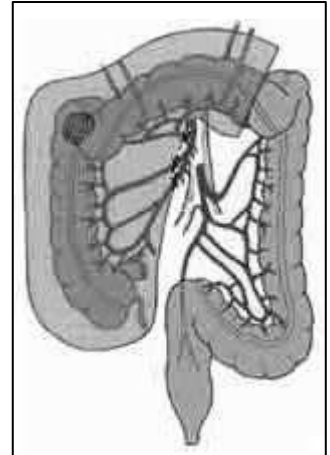
Das große Netz wird im Bereich der Resektionsgrenze des Querkolons mit entfernt <sup>1</sup>.



**Abbildung 2:** Hemikolektomie rechts<sup>14</sup>

- Karzinom der rechten Flexur und des proximalen Colon transversum

Bei Tumorlokalisation in diesem Bereich erfolgt eine erweiterte Hemikolektomie rechts. Hierbei wird zusätzlich die A. colica media an ihrem Ursprung an der A. mesenterica superior ligiert, während die Resektionsgrenze des Kolons nahe der linken Flexur liegt. Das große Netz wird mit dem Lig. gastroepiploicum und der A. und V. gastroepiploica dextra nach abgangsnaher Durchtrennung reseziert, um die hier häufiger auftretenden Lymphknotenmetastasen über dem Pankreaskopf ebenfalls zu entfernen. Es erfolgt eine Ileo-deszendostomie.



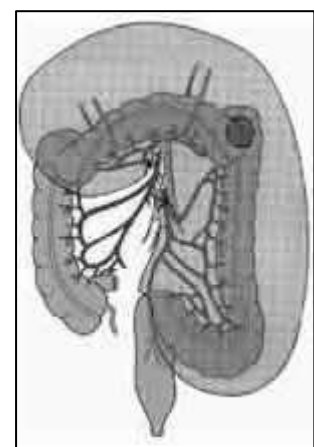
**Abbildung 3:**  
Erweiterte Hemikolektomie rechts <sup>14</sup>

- Colon transversum Karzinom

Bei Tumoren in der Mitte des Querkolons kann eine Transversumresektion unter der Mitnahme der Flexuren nach zentraler Abtragung der A. colica media durchgeführt werden. Bei Lokalisation nahe einer der Flexuren erfolgt die erweiterte Hemikolektomie rechts bzw. links. Um eine hinreichende Radikalität bei der Operation zu erreichen, ist hier eine subtotale Kolektomie mit Ileo-Sigmoideostomie in Erwägung zu ziehen. Insbesondere bei Tumorlokalisation im Bereich der Riolan-Anastomose, da hier eine lymphogene Metastasierung sowohl entlang der Arteria mesenterica superior als auch der A. mesenterica inferior erfolgen kann <sup>1</sup>.

- Karzinom der linken Flexur

Das Verfahren der Wahl ist hier die erweiterte Hemikolektomie links mit Entfernung der A. colica media und der A. mesenterica inferior und des entsprechenden Lymphstromgebietes. Alternativ kann der Stamm der A. mesenterica inferior bestehen bleiben und die A. colica sinistra stammnah abgetragen werden. Zusätzlich können die Lymphknoten am Stamm der A. mesenterica inferior unter Schonung des Plexus hypogastricus superior disseziert werden. Der Vorteil besteht in diesem



**Abbildung 4:**  
erweiterte Hemikolektomie links <sup>14</sup>

Fall darin, dass die distale Resektionsgrenze des Kolons aufgrund des Erhaltes der A. rectalis superior weiter proximal im Bereich des Sigmas liegt und somit das Rektum und das distale Sigma erhalten werden können. Bezüglich der Radikalität sind beide Vorgehensweisen gleichwertig.<sup>1</sup>

Die proximale Resektionsgrenze liegt im Bereich der rechten Flexur, welche je nach Tumorlokalisation und Durchblutungssituation erhalten werden kann.<sup>1</sup>

#### - Karzinom des Colon descendens

Das Regelverfahren ist hier die Hemikolektomie links. Das Vorgehen entspricht bis auf die Lage der proximalen Resektionsgrenze weitgehend der erweiterten Hemikolektomie links. Nach Entfernung der linken Flexur resultiert eine Transverso-Rektostomie. Um eine spannungsfreie Anastomosierung zu gewährleisten, kann eine Ausdehnung der proximalen Resektionsgrenze bis hin zur rechten Flexur nötig sein.<sup>1</sup>

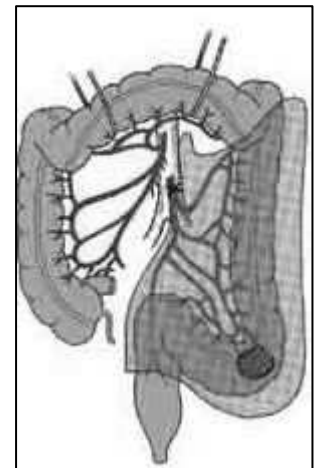


Abbildung 5: Hemikolektomie links<sup>14</sup>

#### - Sigmakarzinom

Beim Sigmakarzinom erfolgt die (radikale) Sigmaresektion unter Mitnahme der A. rectalis superior und der A. colica sinistra und stammnaher Durchtrennung der A. mesenterica inferior. Proximal wird der Darm im Bereich des Colon descendens, distal im Bereich des oberen Rektumdrittels durchtrennt und als Descendo-Rektostomie anastomosiert.<sup>1</sup>

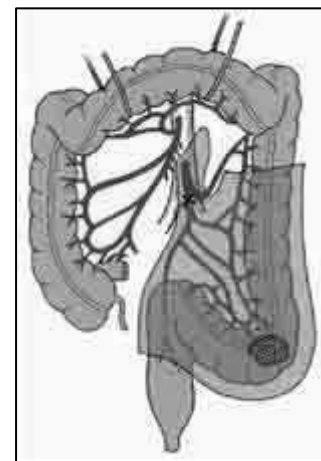


Abbildung 6:  
Sigmaresektion<sup>14</sup>

#### - Anastomosetechniken

Die Anastomosen werden in der kolorektalen Chirurgie als Handnaht oder mit Hilfe von Klammernahtgeräten durchgeführt.

Die Handnaht erfolgt dabei als ein- bis dreireihige Naht aller Wandschichten oder extramukös in Form einer End-zu-End-, End-zu-Seit- oder Seit-zu-Seit- Anastomose. Auf Spannungsfreiheit der Wundränder und Verhindern einer Fehlrotation der Darmenden ist dabei gesondert zu achten.<sup>1</sup>

In der eigenen Klinik werden Anastomosen im Bereich des Dickdarms in der Regel als einreihig fortlaufend genähte End-zu-End oder Seit-zu-Seit Anastomosen angelegt. Anastomosen im Bereich des Rektums werden in der Regel mit dem Zirkulärstapler angelegt.

### **1.1.7.3 Besondere Vorgehensweisen und spezielle Situationen**

#### - Synchrone Mehrfachkarzinome

Das Resektionsausmaß orientiert sich an der Summe der jeweiligen Lymphabflussgebiete. Somit kann sich eine subtotale Kolektomie mit Ileo-Sigmoidostomie bzw. Ascendo-Rektostomie oder eine totale Kolektomie mit Ileo-Rektostomie ergeben. Bei gleichzeitigem Auftreten eines Rektumkarzinoms ist der Eingriff mit den entsprechenden Verfahren des Rektumkarzinoms zu kombinieren.<sup>1</sup>

#### - Organüberschreitende Karzinome

Bei Infiltration von Nachbarorganen durch den Tumor werden die genannten Operationen am Kolon mit der Resektion der betroffenen Organe oder Strukturen kombiniert. Hierbei ist neben der Lymphdissektion eine multiviszzerale Resektion en bloc unter strikter Vermeidung von Inzisionen oder Einrissen des Tumors durchzuführen.<sup>1</sup>

#### - Behandlung von Metastasen

Die einzige kurative Therapiemöglichkeit bietet die operative Entfernung der Fernmetastasen. Diese ist indiziert, sofern eine komplette Resektion (R0) möglich ist und das Risiko des Eingriffs vertretbar erscheint. Im anderen Fall bleibt die lokale oder systemische Chemotherapie als Behandlungsmöglichkeit. Eine (palliative) Strahlentherapie ist bei Metastasen des Skeletts und des ZNS indiziert.<sup>13,22</sup>

#### - Notfalleingriffe

Die häufigste Ursache eines Notfalls bei einem Kolonkarzinom ist der mechanische Ileus durch ein obstruierendes Karzinom, gefolgt von Darmperforation und der akuten Blutung. Generell sind diese Komplikationen als Zeichen einer bereits fortgeschrittenen Tumorerkrankung zu werten. Bei der Resektion gelten die üblichen Prinzipien der Radikalität. Akute Blutungen können häufig primär endoskopisch gestillt und später elektiv operiert werden. <sup>1</sup>

#### - Präventivoperationen

Eine prophylaktische Proktokolektomie ist bei der FAP indiziert und kann bei HNPCC oder colitis ulcerosa zur Vermeidung eines Zweitkarzinoms angezeigt sein. <sup>1</sup>

#### - Palliativoperationen

In bis zu 15% der Fälle ist aufgrund ausgedehnter Metastasierung oder schlechtem Allgemeinzustand des Patienten und in 5% wegen lokaler Inoperabilität eine kurative Operation nicht möglich. Wenn Aufgrund nicht kurativ resektabler Fernmetastasen bzw. peritonealer Tumoraussaat eine radikale Resektion nicht möglich ist, sollte dennoch versucht werden, den Tumor so vollständig wie möglich zu entfernen um weiteren Komplikationen wie Ileus, Blutung und Perforation vorzubeugen. Die Darmpassage muss sichergestellt werden, wobei hier eine segmentale Resektion knapp im Gesunden ausreichend sein kann. Bei nicht resektablem Tumor ist ein dem Karzinom vorgeschalteter Anus praeter bzw. eine innere Umgehungsanastomose indiziert. Zudem besteht die Option einer systemischen palliativen Chemotherapie, welche bei einigen Patienten eine Verbesserung des Allgemeinzustandes und der Überlebenszeit bewirkt. <sup>13</sup>

#### **1.1.7.4 Post-operative Maßnahmen und Fast Track Chirurgie**

Der post-operative Krankenhausaufenthalt dient der Schmerztherapie, der Mobilisierung und dem Kostenaufbau sowie der Überwachung des Patienten zur frühzeitigen Erkennung von Komplikationen. Bei entsprechender Indikation erfolgt die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie (siehe dort).

Im Rahmen neuerer Therapieansätze der fast track Chirurgie soll die Dauer der post-operativen Rekonvaleszenz der Patienten durch multimodale Behandlungskonzepte

erheblich beschleunigt werden. Hierzu gehören eine adäquate Schmerztherapie unter Bevorzugung regionaler Anästhesieverfahren, forcierte Mobilisierung und rascher Kostenaufbau, frühzeitige Entfernung von Drainagen, Magensonden und Kathetern zusammen mit einer intensivierten Betreuung des Patienten. Übelkeit, Erbrechen und prolongierte Darmatonie werden medikamentös behandelt. Die Überprüfung der Überlegenheit neuer chirurgischer und anästhesiologischer Verfahren ist zurzeit Gegenstand der Studien zur so genannten Fast Track Therapie.<sup>8</sup>

Das Ziel ist, körperliche und psychische Stressfaktoren (und damit die organische Stressreaktion) auf ein Minimum zu reduzieren, um den Patienten frühzeitig in eine ambulante Therapie entlassen zu können, ohne das Risiko für das Auftreten von Komplikationen zu erhöhen. Voraussetzung hierfür ist das Einverständnis und eine eingehende Aufklärung von Patienten und Angehörigen.<sup>8</sup>

Im Kapitel 4.5 ist ein überarbeitetes Schema unter Berücksichtigung der aktuellen Studienergebnisse über den möglichen Behandlungsablauf der Fast Track Chirurgie dargestellt.

#### **1.1.7.5 Adjuvante Chemotherapie**

Die Indikationsstellung zur adjuvanten Chemotherapie ist wesentlich vom Tumorstadium abhängig. In den Tumorstadien UICC III und IV konnte anhand großer Studien eine Verbesserung der Langzeitüberlebensrate nach (R0-) Resektion des Primärtumors gezeigt werden.<sup>2</sup> In den Stadien I und II des Kolonkarzinoms ist die Chemotherapie nicht indiziert, da es hier auch für lokal fortgeschrittene Tumoren (T3/T4) bisher keine Evidenz zur Verbesserung der Überlebensrate gibt.<sup>2</sup>

Vorraussetzung ist eine qualifizierte pathologische Stadienbestimmung, insbesondere des Lymphknotenstatus (pN) und ein Operationsprotokoll mit Stellungnahme bezüglich des intraoperativen Stagings und der Radikalität. Der Patient ist hinreichend über Chancen und Risiken der Chemotherapie aufzuklären, damit er bei prinzipieller Indikation selbst über deren Durchführung entscheiden kann.

Derzeit gängige Therapieschemata sehen für Tumoren im Stadium UICC III eine sechsmonatige Behandlung mit 5-Flourouracil (5-FU) und Folinsäure vor, welche der

früher angewandten einjährigen Behandlung mit 5-FU / Levamisol aufgrund besserer Verträglichkeit überlegen ist.<sup>13,27</sup>

<u>Folinsäure/5-Fluorouracil, IMPACT Protokoll (Machover et al.)</u>	
Folinsäure	500mg/m <sup>2</sup> Bolus i.v. Tag 1-5
Direkt anschließend:	
5-FU	370mg/m <sup>2</sup> Bolus i.v. Tag 1-5
Wiederholung alle vier Wochen	
5-FU Dosisanpassung nach der im Intervall beobachteten Toxizität:	
WHO-Toxizität 0:	Steigerung der 5-FUTagesdosis um 30mg/m <sup>2</sup>
WHO-Toxizität 1:	5-FUTagesdosis unverändert
WHO-Toxizität 2:	Reduktion der 5-FUTagesdosis um 30mg/m <sup>2</sup>
<u>Low-dose Folinsäure/5-Fluorouracil (Haller und Poon et al.)</u>	
Folinsäure	20 mg/m <sup>2</sup> Bolus i.v. Tag 1-5
5-FU	425 mg/m <sup>2</sup> Bolus i.v. Tag 1-5
Wiederholung nach 4 und 8 Wochen, danach alle 5 Wochen, insgesamt 6 Zyklen	
Dosisanpassung je nach Toxizität erforderlich	
<u>Folinsäure/5-Fluorouracil wöchentlich (nach Wolmark und Petrelli)</u>	
Folinsäure	500 mg/m <sup>2</sup> als 2 - h - Infusion
5-FU	500 mg/m <sup>2</sup> Bolus i.v. 1 h nach Start der Folinsäure
1 Zyklus besteht aus 6-wöchentlichen Therapien mit danach 3 Wochen Pause	
Insgesamt 6 Zyklen	
Dosisanpassung je nach Toxizität erforderlich	

**Tabelle 3** Etablierte Therapieprotokolle zur adjuvanten Chemotherapie des Kolonkarzinoms<sup>13</sup>

Eine signifikante Verbesserung der 5-Jahres-Überlebensraten durch die adjuvante Therapie um 10-15% konnte für Tumoren mit Lymphknotenmetastasen im Stadium UICC III belegt werden.<sup>13</sup>

### - Sentinel Lymphknoten Untersuchung

Die Methode der sentinel- (Wächter-) Lymphknoten Biopsie (SLNB) ist derzeit nicht etabliert, jedoch ebenfalls Gegenstand laufender Studien. Hierbei wird durch lokale Injektion von Farbstoffen oder Radiokolloiden der erste Lymphknoten im Abstromgebiet identifiziert und anschließend histopathologisch aufgearbeitet.

Möglicherweise lassen sich durch die gezielte Untersuchung und den Nachweis von Tumorbefall des SLN zusätzliche Patientengruppen zuordnen, die von einer adjuvanten Chemotherapie profitieren.<sup>10</sup>

### 1.1.7.6 Nachsorge

Die Nachsorgeuntersuchungen nach erfolgter kurativer Operation zielen im Wesentlichen auf folgende Punkte:<sup>13</sup>

- Früherkennung von Tumorrezidiven, Zweittumoren und Metastasen
- Kontrolle und Behandlung der direkten Operationsfolgen (z. B. Folgen des Organverlustes, Stoma, Narbenhernien etc.)
- Psychosoziale Betreuung des Patienten
- Beurteilen der Therapiequalität

Ein mögliches Tumornachsorgeschema nach den Richtlinien des Tumorzentrums München ist im Folgenden (Tabelle 4 und 5) dargestellt. Ausnahmen stellen Tumoren dar, bei denen man ein erhöhtes Risiko für die Entstehung eines Rezidivs oder von Metastasen annimmt, z.B. auf Grund des intraoperativen Befunds (Tumoreröffnung), eines hereditären Kolonkarzinoms oder des Pathologischen Befunds (G3, Invasion perikolischer Venen).<sup>1,13</sup> In dem frühen Tumorstadium UICC I sind aufgrund der geringeren Tumorrezidivraten weniger engmaschig durchgeführte Nachsorgeuntersuchungen zulässig.<sup>31</sup>

Jahr nach Primärther.	1. Jahr				2. Jahr				3. Jahr		4. Jahr		5. Jahr	
	3	6	9	12	15	18	21	24	30	36	42	48	54	60
Anamnese		●		●				●		●		●		●
Körperl. Untersuchung		●		●				●		●		●		●
CEA, CA-19/9		●		●		●		●	●	●		●		●
Oberbauch-Sono		●		●				●		●		●		●
Coloskopie		(●) <sup>a)</sup>		●						●				●
Rö-Thorax				●				●						●
Zusatzuntersuchungen z.B. CT Abdomen, CT Thorax, MR, PET, Endosonographie	Nach individuellem Beschwerdebild u. Befunden, (z.B. bei CEA-Anstieg, unklarem Sonographie-Befund)													

**Tabelle 4:** Nachsorgeempfehlung nach Kolon-Karzinom **UICC I** (R0)



Jahr nach Primärther.	1. Jahr				2. Jahr				3. Jahr		4. Jahr		5. Jahr	
Monate n. Primärther.	3	6	9	12	15	18	21	24	30	36	42	48	54	60
Anamnese		●		●		●		●	●	●	●	●	●	●
Körperl. Untersuchung		●		●		●		●	●	●	●	●	●	●
CEA, CA-19/9	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Oberbauch-Sono		●		●		●		●	●	●		●		●
Coloskopie		(●) <sup>a)</sup>		●						●				●
Rö-Thorax				●				●		●		●		●
Zusatzuntersuchungen z. B. CT Abdomen, CT Thorax, MR, PET, I Endosonographie	Nach individuellem Beschwerdebild u. Befunden (bei CEA-Anstieg, unklarem Sonographie-Befund)													

**Tabelle 5:** Nachsorgeempfehlung nach Kolon-Karzinom **UICC II, III und IV** (jeweils R0) sowie für neoadjuvant vorbehandelte Patienten<sup>32</sup>

a) Koloskopie 3-6 Monate postop.: Nur bei endoskopischer Abtragung oder falls präop. keine Abklärung des gesamten Kolons erfolgen konnte. Bei gleichzeitig vorliegenden Polypen entsprechend häufigere Kontrollen je nach Histologie.

### 1.1.7.7 Prävention

Epidemiologische Studien weisen auf einen Zusammenhang zwischen Ernährungs- und Lebensgewohnheiten und einer gesteigerten Inzidenz des Kolonkarzinoms hin. Hier können einige protektiv wirkende Faktoren angenommen werden. Risikosenkend scheinen demnach vermehrter Verzehr von Gemüse, Obst und faserreicher Kost bei reduzierter Menge an gesättigten Fetten und (insbesondere rohem) Fleisch zu wirken. Welche der in Obst und Gemüse enthaltenen Stoffe (Vitamine, Mineralien oder die faserreichen Anteile) für den protektiven Effekt verantwortlich sind konnte bisher nicht eindeutig geklärt werden.<sup>32</sup> Auch nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) wird ein günstiger Effekt zugeschrieben, ohne dass auch hier der Wirkmechanismus in diesem Zusammenhang eindeutig geklärt ist.<sup>32</sup>

Eine positive Wirkung hat zudem ein verstärktes Maß an Bewegung, während längere sitzende Tätigkeiten und Übergewicht als Risikofaktoren gelten.<sup>32</sup>

Aufgrund der sehr stark unterschiedlichen Prognose in Abhängigkeit des Tumorstadiums kommt der Früherkennung des Kolonkarzinoms eine besondere Bedeutung zu. Ein kostengünstiges Screeningverfahren stellt der Guajak Test auf okkultes Blut im Stuhl dar. Das sicherste Verfahren ist diesbezüglich die diagnostische Koloskopie im Rahmen allgemeiner Krebsvorsorgeuntersuchungen, insbesondere bei Patienten aus Risikogruppen.

## **1.2 Fragestellung**

Ziel der vorliegenden Arbeit ist eine Erhebung des Status quo der chirurgischen Therapie des Kolonkarzinoms an einem Zentrum der Maximalversorgung. Hierfür wurde die chirurgische Klinik und Poliklinik der LMU im Klinikum Großhadern in München ausgewählt. Im Rahmen dieser Erhebung wird eine Vielzahl von Daten des intra- und peri-operativen Behandlungsverlaufes erhoben, um einzelne Faktoren und Einflussgrößen zu identifizieren, die sich signifikant auf den Klinikaufenthalt und die früh-postoperativen Ergebnisse der Behandlung auswirken.

Diese Untersuchung soll Möglichkeiten für die Optimierung der peri-operativen Behandlung von Patienten mit Kolontumoren aufdecken, insbesondere zur Beschleunigung der post-operativen Rekonvaleszenz und der Reduzierung der perioperativen Morbidität. Die Ergebnisse stellen somit auch eine Basis für den Vergleich der eigenen Vorgehensweise mit anderen Arbeitsgruppen dar. Insbesondere erlaubt diese Erhebung die Einschätzung des therapeutischen Potentials der multimodalen Rehabilitation im Rahmen der Fast Track Kolonchirurgie.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1 Studiendesign**

Die Studie untersucht retrospektiv die Patienten der chirurgischen Abteilung des Klinikums Großhadern welche im Zeitraum von 10/2002 bis 3/2004 wegen eines Kolonkarzinoms elektiv operiert wurden. Die getrennte Betrachtung von Kolon- und Rektumkarzinomen ist darin begründet, dass sich sowohl die chirurgischen Verfahren als auch die Konzepte der multimodalen Therapie in einigen Punkten deutlich unterscheiden. So hat die kombinierte Strahlen- Chemo- Therapie beim Rektumkarzinom eine zunehmende Bedeutung erlangt, während beim Kolonkarzinom in der Regel nur eine Chemotherapie durchgeführt wird. Zudem unterscheiden sich die Komplikationen nach Rektum- und Kolon- Resektionen deutlich.<sup>1,13</sup> Eine weitere Selektion der Patienten erfolgte nicht.

Der Schwerpunkt liegt auf der Auswertung von Daten, welche sich auf den Klinikaufenthalt und die Operationen von Kolonkarzinompatienten beziehen.

Im Einzelnen wurden bei jedem Patienten folgende Daten zur operativen und peri-operativen Therapie, bei entsprechend vollständiger Dokumentation insgesamt 82 Parameter je Patient, erfasst.

Persönliche Daten (anonymisiert)	Name, Geburtsdatum, Alter, Geschlecht
Aufenthalt	Aufenthalt von ... bis ... Op Datum Anzahl der Tage: prä Op; post Op; Intensivtherapie Wochentag der Aufnahme
Diagnose und Karzinomlokalisierung	
Operationsverfahren	z. B.: Hemikolektomie li/re etc.
Operationszugang	laparoskopisch / offen
Operateur (anonymisiert)	Assistenz- / Oberarzt vs. Chefarzt
Behandlungsverlauf	Op-Dauer; Anästhesie-Dauer; Magensonde, ZVK, Blasenkatheter (jeweils Anzahl der post-operativen Tage); erster Tag der oralen Ernährung; Abschluss des Kostaufbaus; erster Stuhlgang, Vorhandensein eines Anus praeter bzw. Stomas
Komplikationen	intra- und post-operativ
Drainagen	Platzierung, Dauer und Fördermenge
Volumenbilanz, intra-operativ	kristalloide / kolloidale Infusionen; Erythrozytenkonzentrate, FFP, Katheterurin, Blutverlust
Volumen post-operativ	kristalloide / kolloidale Infusionen; parenterale Ernährung
prä-operative Diagnostik	Blutdruck; HF; Temperatur (post Op); Körpergröße und -Gewicht => Body-mass-Index; Komorbidität; Risikofaktoren; Welche aparative Diagnostik wurde durchgeführt? -> CT, Sonografie, Endoskopie, MRT (jeweils im Haus oder Extern angefertigt); CEA; Ca 19-9; ASA; Konsile; sonstige Untersuchungen
post-operative Diagnostik	Staging: TNM-System, Grading, UICC-Stadium, Radikalität (R-Status) Anzahl positiver / untersuchter Lymphknoten, sonstige Untersuchungen
post-operative Schmerztherapie	PDK / PCA (post Op Tage); andere Schmerzmedikation
Antibiose	Typ; Dauer
Art der weiteren Therapie	ambulant / stationär; adjuvante Chemotherapie; Rehabilitation
während des Krankenhausaufenthaltes verstorben	post Op Tag

**Tabelle 6:** Darstellung der erhobenen Parameter der operativen und peri-operativen Therapie

## 2.2 Patienten

### 2.2.1 Altersverteilung

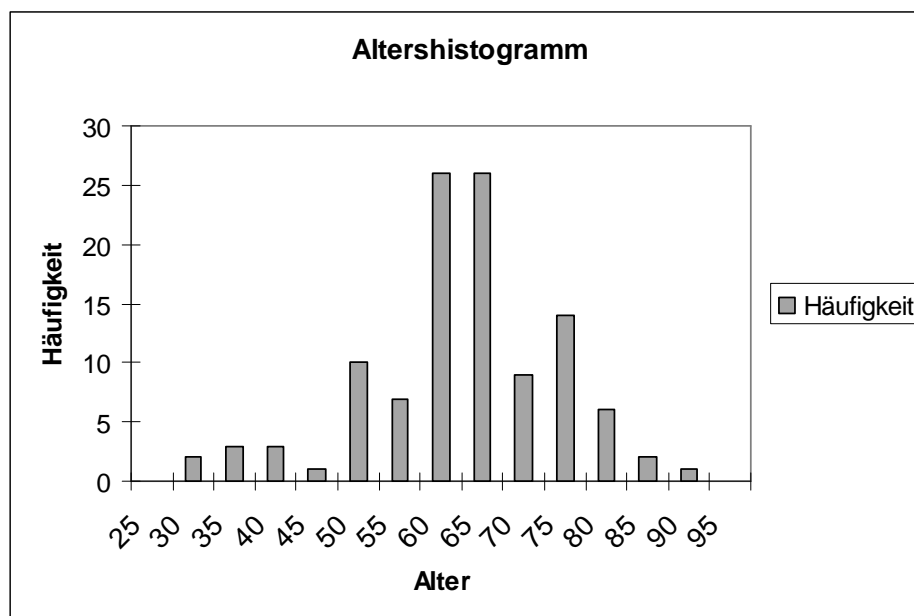
Die Studie umfasst insgesamt 110 Kolonkarzinom-Patienten mit elektiv durchgeführten Resektionsverfahren des Kolons.

Das Aufnahmedatum bewegte sich in dem 15-monatigen Zeitraum von Oktober 2002 bis einschließlich März 2004. Von diesen Patienten waren 38 (35%) Frauen und 72 (65%) Männer im Alter von 33 bis 91 Jahren. Der Altersdurchschnitt beträgt insgesamt 65,2 Jahre, bei den Frauen 66,9 Jahre und bei den Männern 64,2 Jahre.

Die Altersverteilung zeigt sich im Einzelnen wie folgt:

	Anzahl	Altersdurchschnitt	Bereich	95%-Konf.-Intervall	Standardabw.
Männer	72	ø 64,24 Jahre	33,2 bis 90,6 Jahre	61,6 – 66,9 Jahre	11,4 Jahre
Frauen	38	ø 66,93 Jahre	37,9 bis 87,0 Jahre	63,1 – 70,7 Jahre	12,0 Jahre
Gesamt	110	ø 65,17 Jahre	33,2 bis 90,6 Jahre	63,0 – 67,4 Jahre	11,6 Jahre

**Tabelle 7:** Altersverteilung



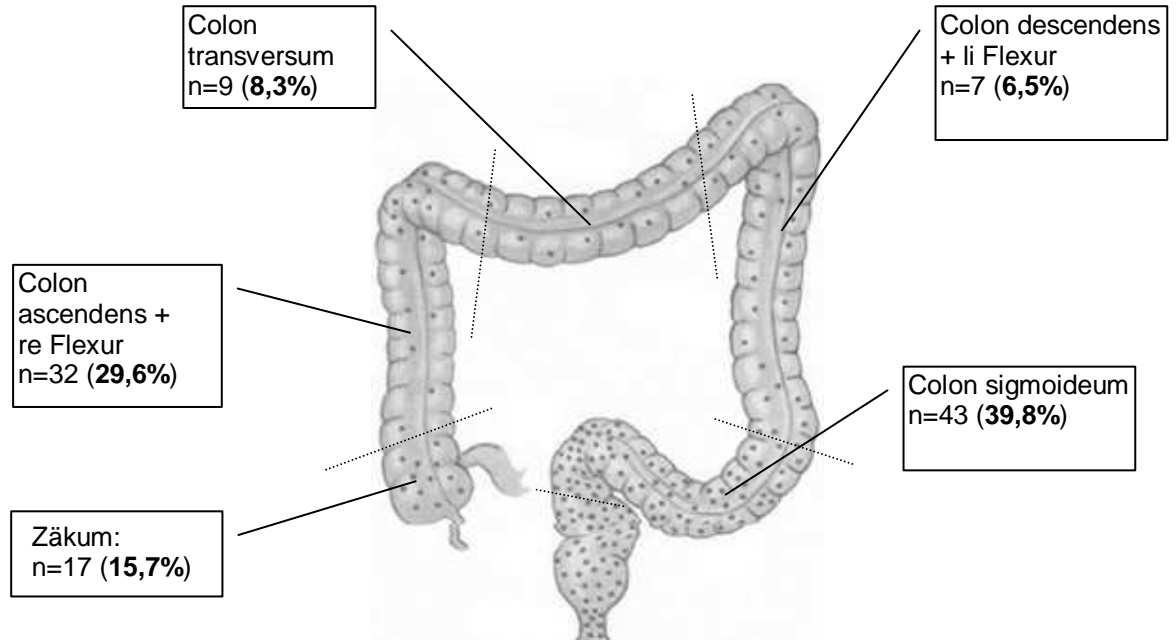
**Abbildung 7:** Altershistogramm

Bei einem Patienten bestand eine Notfallindikation zur Operation eines perforierten Karzinoms (nicht-elektiver Eingriff).

Abweichungen in den Fallzahlen von der Gesamtanzahl der Patienten ( $n \leq 110$ ) sind in fehlender oder unvollständiger Dokumentation der Patientenakten begründet.

## 2.2.2 Tumorlokalisation

Als Einschlusskriterium der Studie galt eine Karzinomlokalisation zwischen Zäkum und Colon sigmoideum. In Abbildung 8 sind die Tumorlokalisationen der Patienten dargestellt.



**Abbildung 8:** Tumorlokalisation. Die Dichte der abgebildeten Punkte gibt in etwa die Lokalisationshäufigkeit in der Gesamtbevölkerung wider. <sup>11</sup>

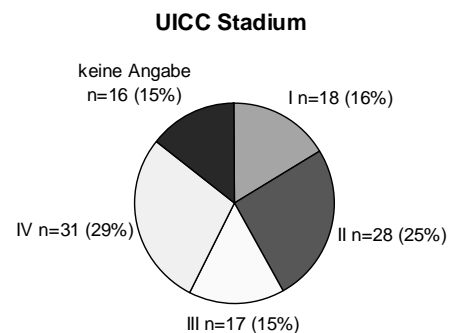
Bei einem Patienten wurde eine totale Kolektomie wegen eines Kolon-Doppelkarzinoms mit nicht näher dokumentierter Lokalisation durchgeführt.

### 2.2.3 Tumorstadien nach UICC

Die Tumorstadien werden anhand des TNM-Systems wie bereits beschrieben in die Stadien I-IV nach UICC (2002) eingeteilt (siehe Kapitel 1.1.4). Die Daten entstammen der postoperativen histopathologischen Untersuchung. Eine Stadienzuteilung ist unzulässig, sofern eine oder mehrere der Angaben über den T-, N- oder M- Status fehlen (-> keine Angabe).

Tumorstadium nach UICC	Anteil der Pat. insgesamt	Anteil der Frauen	Anteil der Männer
I	18 (16,4%)	7 (18,4%)	11 (15,3%)
II	28 (25,5%)	10 (26,3%)	18 (25,0%)
III	17 (15,5%)	6 (15,8%)	11(15,3%)
IV	31 (28,2%)	9 (23,7%)	22 (30,6%)
keine Angabe	16 (14,6%)	6 (15,8%)	10 (13,9%)
Σ	110	38	72

**Tabelle 8:** Geschlechterverteilung der einzelnen Tumorstadien



**Abbildung 9:** Stadium nach UICC, alle Patienten n=110

### 2.2.4 TNM Stadium und Tumormetastasierung

Tumorstadium	0	1	2	3	4	x (k.A.)
T (n=102)	-	11(10,7%)	10(9,8%)	59(57,8%)	22(21,6%)	8(7,2%)
N (n=102)	60(58,8%)	23(22,5%)	19(18,6%)	-	-	8(7,2%)
M (n=92)	61((66,3%)	31(33,7%)	-	-	-	18(16,4%)
G (n=102)	-	6(5,8%)	63(61,7%)	33(32,3%)	-	8(7,2%)

**Tabelle 9:**

TNM Stadium; der Anteil in der letzten Spalte bezieht sich auf alle (n=110) Patienten

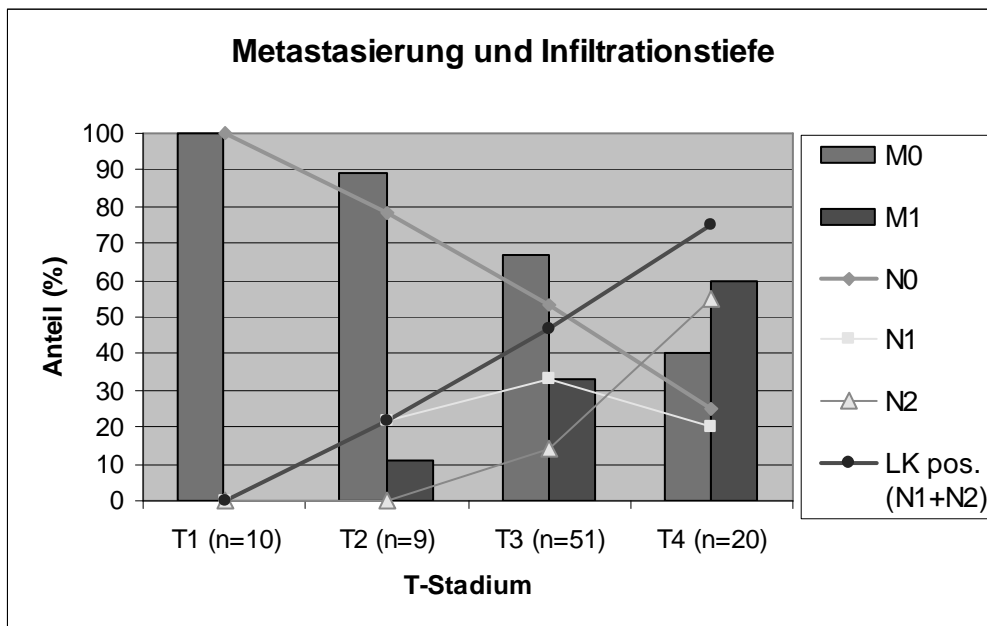
Es zeigt sich folgender Zusammenhang zwischen Tumordinfiltrationstiefe und lymphatischer bzw. hämatogener Metastasierung.

Tumorstadium	N0	N1	N2	M0	M1
T1 (n=10)	10(100%)	0(0%)	0(0%)	10(100%)	0(0%)
T2 (n=9)	7(78%)	2(22%)	0(0%)	8(89%)	1(11%)
T3 (n=51)	27(53%)	17(33%)	7(14%)	34(67%)	17(33%)
T4 (n=20)	5(25%)	4(20%)	11(55%)	8(40%)	12(60%)

**Tabelle 10:**

Tumormetastasierung (N- und M- Stadium) in Abhängigkeit der Tumorgöße (T-Stadium)

Anhand Tabelle 10 und Abbildung 10 lässt sich der Zusammenhang der Ausprägung der Metastasierung in Abhängigkeit der Tumordinfiltrationstiefe (T-Stadium) gut erkennen. Der Anteil nicht metastasierter Karzinome (N0 und M0) nimmt mit zunehmender Infiltrationstiefe kontinuierlich ab, während die metastasierten und LK-positiven Tumoren entsprechend zunehmen. Bei fortgeschrittener Lymphknotenmetastasierung muss N1 zugunsten von N2 abnehmen (N2 beinhaltet N1).



**Abbildung 10:**  
Tumormetastasierung (N- und M- Stadium)  
in Abhängigkeit der Tumorgöße (T-Stadium);

Der  $\chi^2$ -Test für den Vergleich von Stadium T1 mit dem Stadium T4 ergibt eine Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p=0,01\%$  für den jeweiligen Anteil Lymphknoten-positiver Stadien und  $p=0,1\%$  für den Anteil der fernmetastasierten Tumore.



### 2.2.5 Operationsverfahren

Von insgesamt 110 durchgeführten Kolonresektionen wurden 86 (78,2%) offen und 24 (21,8%) laparoskopisch durchgeführt. Die Häufigkeit der angewandten Operationsverfahren ist Tabelle 11 zu entnehmen.

Operationsverfahren	offen	laparoskopisch	Gesamt
Ileozökalresektion	2	0	2 (1,8%)
Hemikolektomie rechts	42	7	49 (44,6%)
Transversum Resektion	4	0	4 (3,6%)
Hemikolektomie links	8	0	8 (7,3%)
anteriore Sigma-Rektum Resektion	27	16	43 (39,1%)
subtotale Kolektomie	2	1	3 (2,7%)
keine Angabe	1	0	1 (0,9%)
Gesamt	86	24	110

**Tabelle 11:** Operationsverfahren

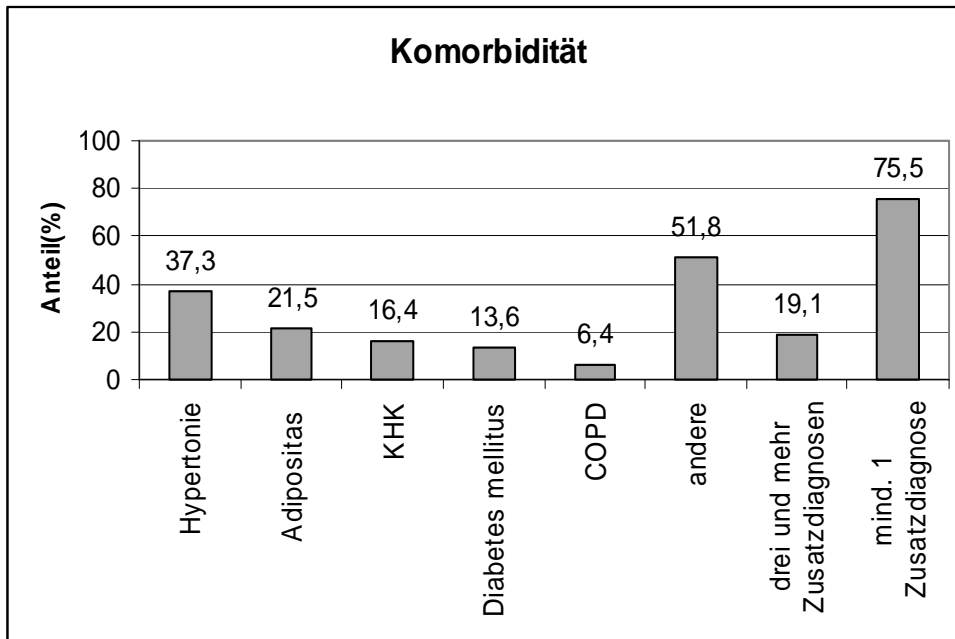
Bei Tumorlokalisierung im Bereich des Sigmas wurde die Sigmaresektion in einigen Fällen mit einer Rektumresektion kombiniert.

### 2.2.6 Begleiterkrankungen

Die Mehrzahl der Patienten (83/110 = 75,5%) hatte zum Zeitpunkt der Operation eine oder mehrere zusätzliche Diagnosen meist chronischer Krankheiten. Die häufigste Begleiterkrankung war der arterielle Hypertonus (41/110 = 37,3%) gefolgt von Adipositas (BMI > 30) und der koronaren Herzkrankheit (KHK). Bei 21/110 = 19,1% der Patienten wurden drei und mehr Begleitdiagnosen gleichzeitig gestellt (Multimorbidität). Die Komorbidität ist im Einzelnen in Tabelle 12 und Abbildung 11 dargestellt.

Begleiterkrankung	Anzahl
arterieller Hypertonus	41/110 = 37,3%
Adipositas (body-mass-index > 30)	20/93 = 21,5% (davon 2 Pat. Mit BMI > 35)
koronare Herzkrankheit (KHK)	18/110 = 16,4 %
Diabetes mellitus	15/110 = 13,6%
COPD	7/110 = 6,4%
andere	57/110 = 51,8%
drei und mehr Zusatzdiagnosen	21/110 = 19,1%
Pat. mit mind. 1 beliebiger Zusatzdiagnose	83/110 = 75,5%

**Tabelle 12:** Begleiterkrankungen



**Abbildung 11:**  
Häufigkeiten der zusatzlichen Erkrankungen

### 2.3 Statistische Methoden

Die vorliegenden Querschnittstudien beziehen sich auf insgesamt 110 Patienten. Da jedoch für die statistischen Analysen nur auf vollständig und korrekt dokumentierte Werte zurückgegriffen werden kann, weicht die Zahl der Stichproben in einigen Fällen nach unten ab. Um die Daten zusammen zu fassen und zu analysieren werden folgende Methoden angewandt.

Der Mittelwert entspricht dem Quotient aus der Summe der Messwerte und der Anzahl der Messwerte. Hierbei ist zu beachten, dass Mittelwerte bei zu geringen Fallzahlen ungenau und empfindlich auf stark abweichende Werte sein können.<sup>9</sup>

Der Median ist die Zahl, die in der Mitte einer Zahlenreihe liegt. Das heißt, die eine Hälfte der Zahlen hat Werte, die kleiner sind als der Median, und die andere Hälfte hat Werte, die größer sind. Diese Angabe ist weniger empfindlich gegenüber stark abweichenden Werten („Ausreißern“) als der Mittelwert, wird jedoch bei asymmetrisch (nicht normal-) verteilten Werten ungenau.<sup>9</sup>

Insbesondere bei stark streuenden Werten bietet sich die Angabe eines Konfidenzintervalls an. Dieses bezeichnet ein symmetrisch um den Mittelwert gelegenes Intervall, in dem sich mit der Wahrscheinlichkeit  $\alpha$  die erwarteten Messwerte befinden. Ein gebräuchlicher Wert für  $\alpha$  liegt bei 95 %. In diesem Fall lägen 95 % der gemessenen Werte innerhalb des angegebenen Intervalls, welches als 95% - Konfidenzintervall bezeichnet wird. Die Angabe erfolgt in derselben Maßeinheit wie die Messwerte. Die Größe (Länge) des Intervalls gibt dabei Hinweis auf die Genauigkeit der Schätzung und die Streuung der Werte. Für die Berechnung wird die Standardabweichung benötigt. Diese ist ein Maß für die Streuung der Messwerte und misst die Wurzel aus der mittleren quadratischen Abweichung vom Mittelwert. Der zweifache Standardabweichungsbereich überdeckt mindestens 75 % der Messwerte.<sup>9</sup>

Um die Abhängigkeit einer Variablen von einer oder mehreren Einflussgrößen zu überprüfen, bietet sich das Erstellen einer Vierfeldertafel (2x2 Kontingenztafel) an. Hier werden die Patienten jeweils einer von vier Gruppen eindeutig zugeordnet und deren Anzahl in das entsprechende Feld eingetragen (siehe z.B. Tabelle 30 zu Opiatgabe und Anwendung eines PDK).<sup>9</sup>

Daraus lässt sich wiederum mit Hilfe des  $\chi^2$ -Tests (chi-quadrat-Tests) eine Irrtumswahrscheinlichkeit (p) für den untersuchten Zusammenhang berechnen. (p) ist die Wahrscheinlichkeit mit der die angenommene Hypothese nicht zutrifft (d.h. die so

genannte Nullhypothese wird mit der Wahrscheinlichkeit  $p$  fälschlicherweise abgelehnt). Ein niedriges  $p$  spricht also für die Richtigkeit des angenommenen Zusammenhangs.<sup>9</sup> Je nach Höhe der Irrtumswahrscheinlichkeit ( $p$ ) lässt sich einem Testergebnis ein Signifikanzniveau wie folgt zuordnen.

Irrtumswahrscheinlichkeit ( $p$ ) eines Tests	Signifikanzniveau [Symbol]
$p > 10\%$	nicht signifikant [-]
$5\% < p \leq 10\%$	schwach signifikant [*]
$1\% < p \leq 5\%$	signifikant [**]
$p < 1\%$	hoch signifikant [***]

**Tabelle 13:**  
Signifikanzniveau eines Testergebnisses

Irrtumswahrscheinlichkeiten von  $p < 10^{-7}$  (1:10.000.000) werden in der Folge als  $p \approx 0$  angegeben, da eine genauere Unterscheidung der  $p$ -Werte in dieser Größenordnung nicht mehr sinnvoll erscheint.

Zur Berechnung wird die Arbeitsblatffunktion „CHITEST“ der statistischen Analyse-Tools von Microsoft-Excel verwendet.

Der  $\chi^2$ -Test lässt sich auch auf Mehrfeldertafeln ( $r \times c$  – Kontingenztafeln) anwenden. Vermutet man hierbei eine Korrelation (einen Trend) zwischen den unterschiedlichen Gruppen und dem zu Messenden Merkmal, kann ein Trendtest (unter der Voraussetzung einer  $\chi^2$ -Verteilung mit nur einem Freiheitsgrad) angewandt werden. Dieser liefert analog zum  $\chi^2$ -Test eine Irrtumswahrscheinlichkeit ( $p$ ) für diesen Zusammenhang.<sup>9</sup>

Bei der grafischen Darstellung wird neben Kreis- und Säulendiagrammen die empirische Verteilungsfunktion der relativen Häufigkeiten verwendet. Hierbei werden zu den Messwerten, die auf der Abszisse angegeben sind, die zugehörigen Summenhäufigkeiten auf der Ordinate aufgetragen. Die relative (kumulierte) Häufigkeit zu einem Wert  $x$  ist dabei gegeben durch den Anteil der Werte die kleiner oder gleich dem Wert  $x$  sind. Dies ist insbesondere zur Darstellung zeitlicher Abläufe geeignet, indem beispielsweise zu einem bestimmten Tag jeweils der Anteil (in %) der Patienten mit bereits abgeschlossener Behandlung angegeben wird. (siehe Abbildung 15 Klinikaufenthalt) Eine solche Darstellung enthält alle Informationen der Rohdaten, während diese in der Darstellung eines Histogramms als Gruppen zusammengefasst werden. Hier wird zu einer Gruppe von Messwerten (z.B. Patientenalter) jeweils deren absolute Häufigkeit auf der Ordinate aufgetragen.<sup>9</sup>

### 3. Ergebnisse

Die Studienergebnisse werden weitgehend in der Reihenfolge des klinischen Behandlungsablaufes wiedergegeben. Im Wesentlichen sind das der prä-operative Klinikaufenthalt mit Diagnostik und Op-Vorbereitung, gefolgt von dem intra- und post-operativen Verlauf und der Tumornachbehandlung.

#### 3.1 prä-operativer Klinikaufenthalt und Op-Vorbereitung

Dieser Zeitraum dient der prä-operativen Diagnostik, soweit diese nicht bereits ambulant durchgeführt wurde und der Op-Vorbereitung.

Die Darmreinigung erfolgt mittels peroraler Lavage mit osmotisch wirksamen Laxantien, z.B.: Delcoprep® 5-7 Liter am Tag vor der Operation. Zudem werden die Patienten ausführlich aufgeklärt und prämediziert.

Der Klinikaufenthalt vor dem Tag der Operation betrug im Mittel 3,1 Tage.

Als Einflussfaktoren auf die Dauer des prä-operativen Aufenthaltes wurden untersucht:

- Patientenalter
- Komorbidität
- Wochentag der Krankenhausaufnahme
- Umfang der prä-operativen Diagnostik (Kapitel 3.2)

Bei Patienten mit längerem prä-operativem Aufenthalt (vier und mehr Tage) liegt der Altersdurchschnitt um 4,1 Jahre höher ( $\bar{x}$  64,3 vs. 68,4 Jahre; signifikant mit  $p=3,0\%$  bei  $< 65$  Jahre vs.  $\geq 65$  Jahre,  $n=110$ ).

Die Auswirkung der Begleiterkrankungen lässt sich vereinfacht durch die „Anzahl zusätzlicher Diagnosen“ veranschaulichen. Der Zusammenhang zwischen prä-op. Aufenthalt ( $\leq 4$  Tage vs.  $>5$  Tage) und der Anzahl an Zusatzdiagnosen ( $\leq 2$  vs.  $>2$ ) ist demnach mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p=0,092=9,2\%$  schwach signifikant ( $\chi^2$ -Test).

Aus organisatorischen Gründen spielt der Wochentag der Krankenhausaufnahme eine Rolle. Der prä-operative Klinikaufenthalt verlängert sich durchschnittlich um 1,75 Tage, der Gesamtaufenthalt um 3,5 Tage bei Aufnahmen an einem Donnerstag oder einem Freitag (mit  $p=16,3\%$  nicht signifikant für prä-op. Aufenthalt  $<4$  vs.  $\geq 4$  Tage, für den Gesamtaufenthalt demnach auch nicht signifikant). Aufnahmen an den anderen Wochentagen beeinflussen die Aufenthaltsdauer nicht.

### 3.2 prä-operative Diagnostik

Folgende prä-operative Untersuchungsverfahren wurden beim vorliegenden Patientenkollektiv erfasst: Endoskopie, perkutane Sonografie, Computertomografie (CT), Magnetresonanztomografie (MRT), sowie spezielle Untersuchungen und Konsilanforderungen. Dabei wurde unterschieden, ob diese Verfahren im Haus oder extern (z.B. ambulant) durchgeführt wurden.

Außerdem wurden bei den Patienten der ASA-Wert, der Body-mass-index und die Tumormarkerspiegel von CEA und Ca 19-9 bestimmt. Die diagnostizierten Zusatzerkrankungen sind in Kapitel „2.2 Patienten“ dargestellt.

#### - Endoskopie

Bei den untersuchten Patienten wurde in 103 von 104 Fällen (99%) eine prä-operative Koloskopie durchgeführt. (Bei 6 Patienten fehlte die entsprechende Dokumentation)

Davon wurden 77 (74,8%) im Klinikum Großhadern und 26 (25,2%) in anderen Kliniken bzw. ambulant koloskopiert. Der prä-operative Aufenthalt verlängert sich bei den im Haus koloskopierten Patienten im Mittel um 1,75 Tage. (schwach signifikant mit  $\chi^2$ -Irrtumswahrscheinlichkeit  $p=6,12\%$  für den Vergleich des prä-op. Aufenthaltes  $<3$  bzw.  $\geq 3$  Tage)

#### - Sonografie, CT und MRT

Die weiteren prä-operativ durchgeführten Untersuchungen sind in Tabelle 14 zusammengefasst.

	Sonografie	CT	MRT
im Haus durchgef.	31/102 =30%	57/107 =53%	11/106 =10%
extern	14/102 =14%	31/107 =29%	3/106 =3%
Gesamt	45/102 = <b>44%</b>	88/107 = <b>82%</b>	14/106= <b>13%</b>

**Tabelle 14:** Prä-operative Diagnostik

Die Durchführung dieser Untersuchungen während des prä-operativen Klinikaufenthaltes verlängert diesen jeweils nicht-signifikant (von 3,1 auf 3,2 Tage bei CT und MRT, unverändert 3,2 Tage bei Sonografie).

### - andere Untersuchungen

Bei 26 von 96 Patienten wurde eine weitergehende Diagnostik im Rahmen der Metastasensuche und zum prä-operativen Staging durchgeführt. Im Einzelnen sind das Skelletszintigrafien bei 8 Patienten, CT des Thorax bei 9 bzw. Schädel-CT bei 3, PET (Positronen- Emissions- Tomografie) bei 3 und Endosonografien bei 2 Patienten. Die Mehrzahl dieser Patienten befand sich zum Zeitpunkt der Operation bereits im metastasierten Tumorstadium UICC IV (17/26= 65%) oder im nicht beurteilbaren Metastasenstatus pM<sub>x</sub> (4/26; zusammen 21/26= 81%).

### - Body-mass-index

Der Body-mass-index (BMI) ist eine etablierte Größe zur Einschätzung des Verhältnisses von Körpergröße und –gewicht und damit der Einteilung des Grades der Adipositas.

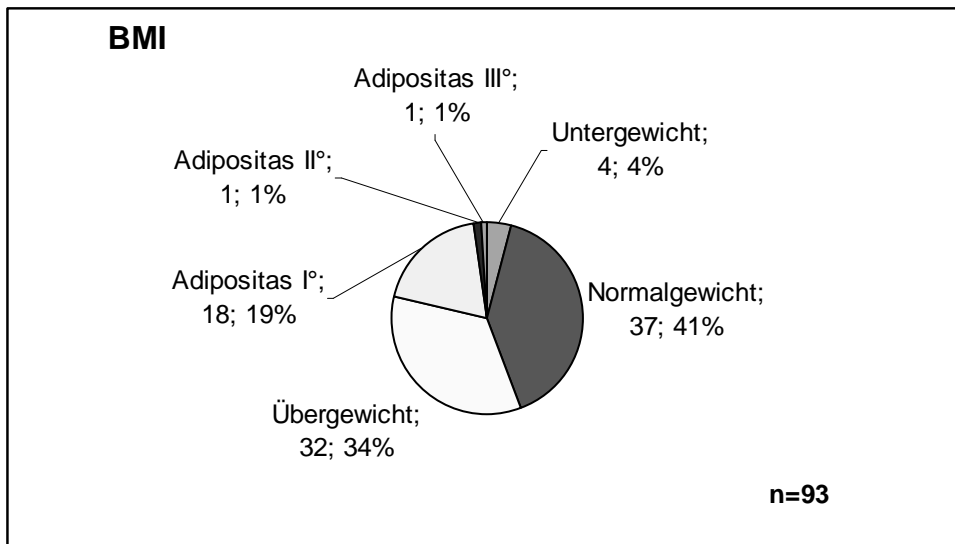
Die Berechnung erfolgt aus dem Quotienten des Körpergewichts und dem Quadrat der Körpergröße:  $BMI = \frac{\text{Körpergewicht}[\text{kg}]}{\text{Körpergröße}[\text{m}]^2}$ . Das Ergebnis erlaubt die folgende

Klassifizierung:

	BMI
Untergewicht	< 19 kg/m <sup>2</sup>
<b>Normalgewicht</b>	<b>19-25 kg/m<sup>2</sup></b>
Übergewicht	> 25 kg/m <sup>2</sup>
Adipositas Grad I°	> 30 kg/m <sup>2</sup>
Adipositas Grad II°	> 35 kg/m <sup>2</sup>
Adipositas Grad III°	> 40 kg/m <sup>2</sup>

**Tabelle 15:** BMI

Die Verteilung des BMI beim untersuchten Patientenkollektiv ist Abbildung 12 zu entnehmen.



**Abbildung 12:** Häufigkeitsverteilung des BMI der Patienten; Jeweils sind die absolute Anzahl und der prozentuale Anteil angegeben.

### - ASA Klassifizierung

Der von Anästhesiologen prä-operativ bestimmte ASA-Wert (American Society of Anaesthesiology, 1963) dient ursprünglich zur Abschätzung des Narkoserisikos, ist jedoch ebenfalls ein gutes Maß für das Operationsrisiko und den Allgemeinzustand des Patienten.

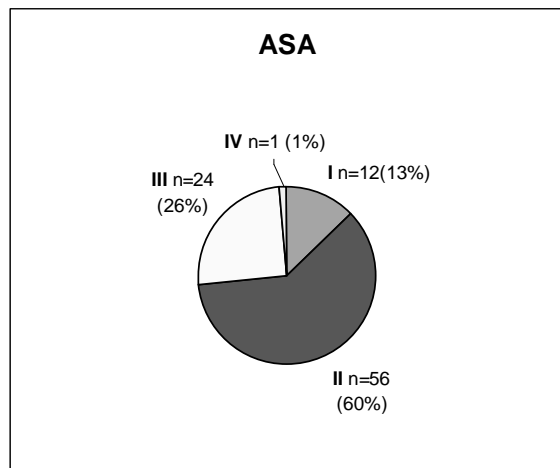
Die Einteilung erfolgt nach dem folgenden Schema in Tabelle 16.

ASA	
I	Normaler, gesunder Patient
II	Patient mit leichter Allgemeinerkrankung
III	Patient mit schwerer Allgemeinerkrankung und Leistungsminderung
IV	Pat. mit inaktivierender Allgemeinerkrankung, ständige Lebensbedrohung
V	Moribunder Patient, Prognose innerhalb der nächsten 24 h infaust

**Tabelle 16:** ASA Klassifikation



Bei n= 93 Patienten wurden folgende ASA-Werte bestimmt:



**Abbildung 13:**

Häufigkeitsverteilung des ASA-Wertes der Patienten; Jeweils sind die absolute Anzahl und der prozentuale Anteil angegeben.

### - Konsilanforderungen

Die Häufigkeit der angeforderten Konsile verschiedener Fachrichtungen ist Tabelle 17 zu entnehmen. Diese fanden jedoch während des gesamten Klinikaufenthalts statt und nicht zwingend prä-operativ.

Konsil	Häufigkeit
Kardiologie	59/101=58%
Urologie	16/101=16%
Gynäkologie	2/101=2%
andere	9/101=9%
kein Konsil	28/101=28%

**Tabelle 17:** Konsilanforderungen

### -Tumormarker

Die Tumormarker des kolorektalen Karzinoms CEA (Karzino-embriionales Antigen) und Ca 19-9 wurden bei 97% der Patienten prä-operativ bestimmt. Die Grenzwerte für einen als positiv bezeichneten Test liegen für CEA bei 3,0 ng/ml und für Ca 19-9 bei 37,0 U/ml. Es zeigt sich eine Abhängigkeit der Tumormarker-Konzentration vom Tumorstadium. Im Stadium UICC I sind 16% der Patienten CEA-positiv, im Stadium UICC IV dagegen 81,5%. Der (2x4)  $\chi^2$ -Test für diesen Zusammenhang von Tumorstadium (I bis IV) und dem Anteil korrekt-positiver bzw. falsch-negativer CEA-Tests fällt mit  $p=5,5 \cdot 10^{-5}$  ( $\ll 0,1\%$ ) hoch signifikant aus ( $\chi^2$ -Trendanalyse:  $p<0,5\%$ ). Das bedeutet, dass nur im bereits fortgeschrittenen Tumorstadium IV ein adäquat hoher Anteil der CEA-Untersuchungen ein korrekt positives Ergebnis lieferte. Die

Testergebnisse unterscheiden sich innerhalb der Stadien I - III nur geringfügig, während diese im Stadium IV deutlich höher ausfallen. Im Vergleich der Stadien I-III mit Stadium IV fällt der  $\chi^2$  Test mit  $p=5,8 \cdot 10^{-7}$  noch deutlicher aus.

In Tabelle 18. sind die Anteile der (korrekt-) positiven Tumormarker in den einzelnen Tumorstadien dargestellt.

UICC Stadium	CEA pos. Pat.	CA 19-9 pos.	$\bar{x}$ CEA [ng/ml]	$\bar{x}$ CA 19-9 [U/ml]
UICC I	3/18= <b>16,6%</b>	1/18= 5,5%	1,9	13,2
UICC II	11/28= 39%	3/28= 10,7%	7,9	25,3
UICC III	5/17= 29,4%	1/17= 5,9%	7,7	15,2
UICC IV	22/27= <b>81,5%</b>	17/28= 60,7%	514	318

**Tabelle 18:** Tumormarker

Es zeigt sich allenfalls im Stadium UICC IV eine relativ hohe Sensitivität von 81,5%. Der Anteil *falsch-negativer* Tests im Stadium UICC I liegt anhand dieser Daten für CEA bei 83,4% und für Ca 19-9 bei 94,5%. Die Gesamt-Sensitivität beträgt für CEA: 45,6% und für Ca 19-9: 24,2%. Aus diesem Grund werden die Tumormarker nur für die post-operative Verlaufskontrolle und nicht für eine prä-operative Einschätzung bestimmt.

### 3.3 Dauer des Krankenhaus-Aufenthaltes

Die durchschnittliche Klinikaufenthaltsdauer betrug bei n=110 Patienten 18,7 Tage (Median 15,5 Tage; 95%-Konfidenzintervall: 16,8 – 20,7 Tage). Davon zählen im Mittel 3,1 Tage zum prä-operativen (s. Kap. 3.1) und 14,6 Tage zum post-operativen Aufenthalt.

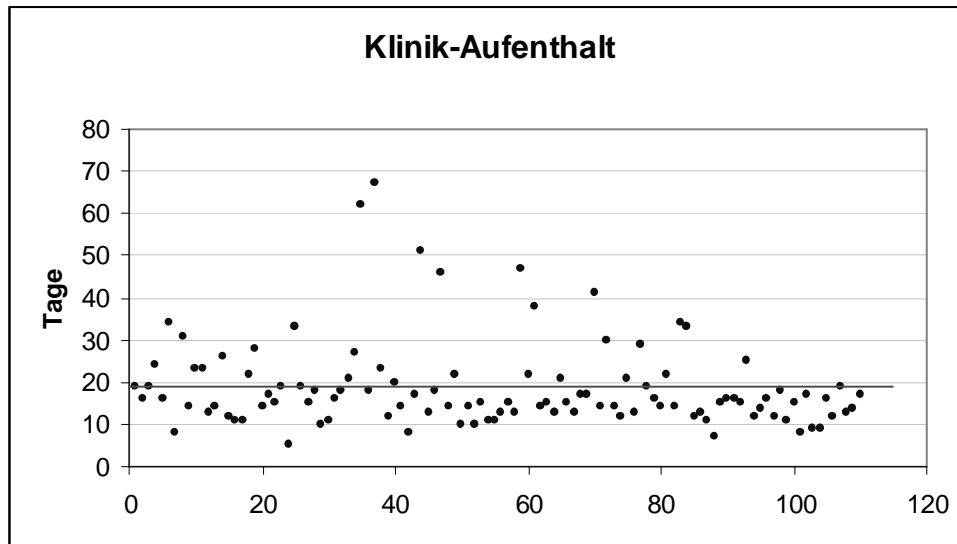


Abbildung 14: Dauer des Klinikaufenthaltes; nach rechts ist die laufende Nummer der Patienten aufgetragen; durchgezogene Linie = Mittelwert

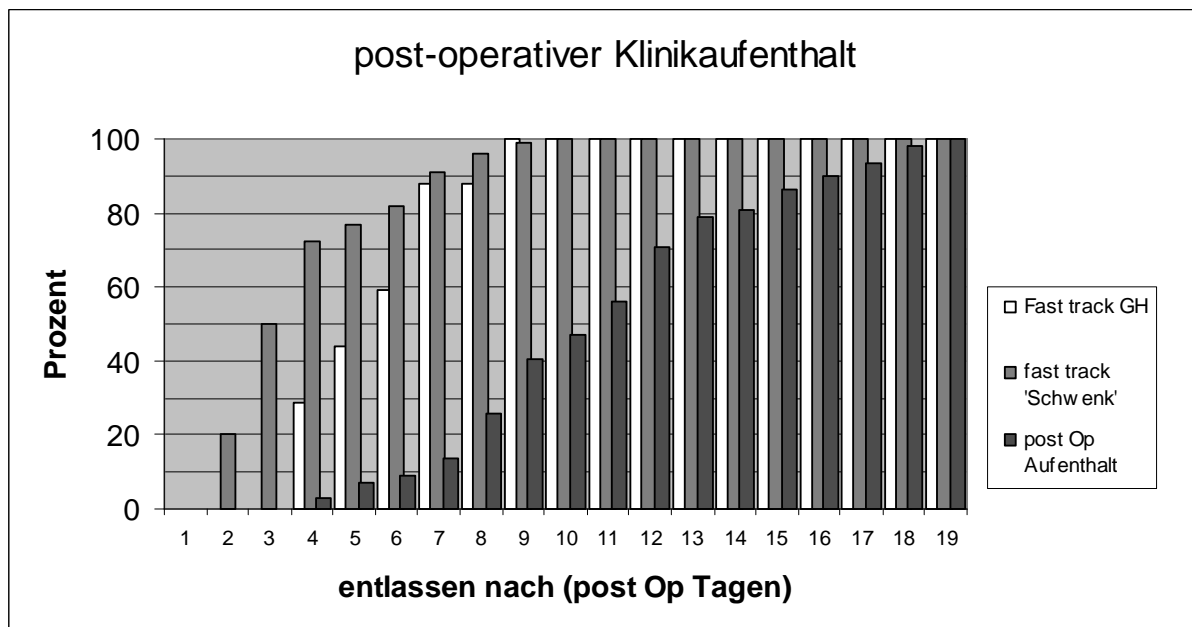


Abbildung 15 zeigt den kumulierten Anteil der Patienten (n=109) welche am jeweiligen post-operativen Tag entlassen waren. Die grauen Balken entsprechen den Empfehlungen der fast track Therapie<sup>8,12</sup>

Die Auswirkung verschiedener Faktoren auf die Klinikaufenthaltsdauer soll im Folgenden analysiert werden.

### - **Komplikationen und Risikofaktoren:**

Neben dem Einfluss von Allgemeinzustand und Komorbidität der Patienten wirken sich insbesondere intra- und post-operative Komplikationen auf die Aufenthaltsdauer aus.

In erster Linie trifft dies für das Auftreten einer **Darm- Anastomoseninsuffizienz** zu, bei der meist ein operativer Revisionseingriff erforderlich ist. Bei den betroffenen Patienten (n=15 von 100) hat sich die durchschnittliche post-operative Aufenthaltsdauer von 11,8 auf 32,3 Tage nahezu verdreifacht. Zwei Drittel dieser Patienten (10/15) mussten intensivmedizinisch behandelt werden.

Auch Patienten, bei denen ein **künstlicher Darmausgang** (Anus praeter naturalis) angelegt wurde (n=22 von 98), hatten mit durchschnittlich 26,5 Tagen einen verlängerten Klinikaufenthalt nach der Operation.

Kommt es im post-operativen Verlauf zu einem **Wundinfekt** oder einer **Wundheilungsstörung**, was bei 8 von 100 Patienten der Fall war, beträgt der mittlere post-op. Aufenthalt 27,8 Tage. (Pat. ohne Wundheilungsstörung: ø13,5 Tage)

Um eine ( $\chi^2$ -) Irrtumswahrscheinlichkeit für die Auswirkung eines Einflussfaktors einschätzen zu können ist es notwendig, die Patienten jeweils einer Gruppe mit verlängertem und nicht verlängertem Aufenthalt zuzuordnen (Vierfeldertafel). Daher wurde in diesem Zusammenhang eine post-operative Aufenthalt von 20 und mehr Tagen, was deutlich über dem Mittelwert von 14,6 Tagen liegt, hypothetisch als überdurchschnittlich angenommen.

Verschiedene Faktoren mit Einfluss auf die Aufenthaltsdauer sind zur besseren Übersicht in Tabelle 19 zusammengefasst.

Einflussfaktor	post-Op Aufenth. [Ø Tage]	gesamt Aufenth. [Ø Tage]	Vergleichs- Gruppe <sup>1)</sup> [Ø Tage]	Differenz <sup>2)</sup> [Ø Tage]	Faktor [%] <sup>3)</sup>	Irrtums- wahrschein- lichkeit p <sup>4)</sup>	Signifik. Niveau
[alle Patienten]	14,6	18,7	x	x	100%	x	x
Anastomosensuffizienz (15/100)	32,3	36,0	16,0	+ 20,0	225%	≈ 0	***
Anus praeter (22/98)	26,5	30,5	15,9	+ 14,6	192%	0,07 ‰	***
Anus p. nach rev. OP (5/99)	39,0	43,0	18,0	+ 25,0	239%	1,5 %	**
Wundheilungsstörung (8/100)	27,8	32,8	17,6	+ 15,2	186%	0,007 %	***
<u>laparoskop.</u> vs. offene Op (76/110)	15,2	19,4	18,5	+ 0,9	105%	81,37 %	—
Geschlecht <u>weibl.</u> vs. m (38/110)	16,7	20,6	17,7	+ 2,9	116%	10,2 %	(-)
Adipositas I° - III° (19/94)	14,5	18,8	18,9	- 0,1	99%	68,6 %	—
Diabetes mellitus (15/110)	15,9	20,3	17,9	+ 2,4	113%	94,5 %	—
Alter >70 Jahre (32/110)	17,0	22,0	17,3	+ 4,7	127%	78,2 %	—
UICC III + IV (48/94)	15,3	19,4	17,7	+ 1,7	110%	29,7 %	—
UICC IV (19/94)	16,2	20,5	17,6	+ 2,9	117%	6,2 %	*
ASA ≥3 (25/93)	18,8	22,6	18,2	+ 4,4	124%	7,7 %	*
Multimorbidität <sup>5)</sup> (20/110)	20,2	25,0	17,3	+ 7,7	145%	0,2 %	***
post-op Komplikationen (38/100)	21,4	25,9	15,0	+ 10,9	173%	≈ 0	***
Verw. perkutaner Drainagen (88/96)	15,2	19,4	13,6	+ 5,8	143%	35,6 %	—
Intensivtherapie (30/102)	21,8	27,5	15,5	+ 12,0	177%	≈ 0	***
OP-Dauer >4h (25/94)	16,4	21,1	18,5	+ 2,6	114%	19,2 %	—
Intra-Op Blutverl. > 1000 ml (10/90)	19,4	25,5	18,3	+ 7,2	139%	14,3%	—
Op >4h + Blutverl. >1000 ml (6/98)	15,4	23,6	18,3	+ 5,3	129%	2,6 %	**
Radikalität nicht erfüllt: R1/2 (21/95)	15,8	19,4	18,7	+ 0,7	104%	50,9 %	—
<u>Chefarzt/übrige Operateure</u> (20/110)	12,6	15,7	19,4	- 3,7	81%	5,5 %	*

**Tabelle 19:** Einflussfaktoren auf die Länge des Klinikaufenthaltes

<sup>1)</sup> Zur Vergleichsgruppe gehören die Patienten, bei denen der untersuchte Einflussfaktor nicht auftritt (Gesamtaufenthalt)

<sup>2)</sup> Differenz zwischen Gesamt-Aufenthalt mit und ohne den Einflussfaktor (Spalte 3 – Spalte 4)

<sup>3)</sup> Faktor der Verlängerung des Gesamtaufenthaltes mit Vergleichsgruppe

<sup>4)</sup> p ( $\chi^2$ ) für verlängerten Gesamt-Aufenthalt  $\geq 20$  Tage

<sup>5)</sup> wie unter 2.2 Beschreibung der Patienten

Wie bereits unter 3.1 erwähnt, wirkt sich bei den untersuchten Patienten der Wochentag der Klinik-Aufnahme verlängernd auf den Aufenthalt aus, sofern es sich dabei um einen Donnerstag oder einen Freitag handelt. In diesem Fall verlängert sich der Aufenthalt um durchschnittlich 3,5 Tage, was aber mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von p=36% ( $\chi^2$ ;  $\geq 20$  Tage Aufenthalt, wie oben) nicht signifikant ist.

### **-Operationsverfahren**

Der mittlere Klinikaufenthalt ist bei Patienten, bei denen ein laparoskopisches Operationsverfahren angewandt wurde mit 0,9 Tagen Unterschied unwesentlich länger als bei Patienten mit offenen Verfahren (18,5 bzw. 19,4 Tage Gesamtaufenthalt).

Eine Abhängigkeit von der Tumorlokalisation und damit des Operationsverfahrens (z.B. Hemikolektomie links / rechts etc.) ist beim vorliegenden Patientenkollektiv nicht erkennbar.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass in erster Linie Komplikationen wie Anastomoseninsuffizienz und Wundheilungsstörung zu einem deutlich längeren Krankenhausaufenthalt führen. Das gilt erwartungsgemäß ebenso für multimorbide und intensivmedizinisch therapierte Patienten, sowie für Patienten bei denen die Anlage eines künstlichen Darmausganges (Anus praeternaturalis) notwendig wurde. Auch bedingt durch intra-operative Komplikationen (hier wurden die Op-Dauer > 4h zusammen mit einem Blutverlust von über 1000ml als Kriterium verwendet) ist der Aufenthalt signifikant länger. Einschränkend muss hier jedoch auf die geringe Fallzahl verwiesen werden.

Weniger deutlich ist der Zusammenhang mit dem Tumorstadium (UICC) und dem ASA Status (schwach signifikant).

Dagegen ist der Aufenthalt bei Patienten mit Adipositas, Diabetes mellitus und einem Alter von über 70 Jahren in der vorliegenden Studie nicht signifikant verlängert.

### **3.4 Die Operation**

#### **3.4.1 Operationsdauer**

Die mittlere Operationsdauer betrug bei n=94 Patienten 3 Stunden und 8 Minuten und variierte zwischen einer und acht Stunden Länge. Die Narkose dauerte durchschnittlich 4 Stunden und 18 Minuten, also eine Stunde und 10 Minuten länger als die Operation. Die Dauer der Narkose Ein- und Ausleitung unterscheidet sich bei offenen und laparoskopischen Eingriffen nicht wesentlich.

Die Abhängigkeit der Operationsdauer von verschiedenen Einflussfaktoren wird im Folgenden untersucht.

#### **- Operationsverfahren und Zugangswege**

Bei der Anwendung laparoskopischer Verfahren dauerte die Operation mit 3h und 56 Minuten im Mittel 61 Minuten länger als bei offenen Verfahren.

In den nachfolgenden Abschnitten werden diese beiden Verfahren weiterhin getrennt betrachtet.

Tabelle 20 zeigt die Operationsdauer in Abhängigkeit des gewählten Operationsverfahrens.

Verfahren	laparoskopische Op (ØDauer)	offene Op (ØDauer)	alle Op's (ØDauer)
[alle Patienten]	3h 56 Min.	2h 55 Min	3h 8 Min
Zökumresektion (2/94)	1h 33 Min (n=2)	n=0	1h 33 Min
Hemikolektomie rechts (49/94)	3h 47 Min (n=7)	2h 40 Min (n=42)	2h 50 Min
Transversumresektion (4/94)	n=0	2h 44 Min (n=4)	2h 44 Min
Hemikolektomie links (8/94)	n=0	3h 31 Min (n=8)	3h 31 Min
Sigma/Rektumresektion (43/94)	3h 52 Min (n=16)	3h 09 Min (n=27)	3h 13 Min
subtotale Kolektomie (3/94)	6h 45 Min (n=1)	3h 28 Min (n=2)	4h 33 Min
Alle Verf. + Stomaanlage (22/94)	4h 10 Min (n=4)	4h 00 Min (n=18)	4h 02 Min

**Tabelle 20:** Op-Dauer der einzelnen Operationsverfahren

### -Tumorstadium und ASA Status

Wie aus Tabelle 21 ersichtlich, besteht keine eindeutige Korrelation zwischen dem Tumorstadium oder dem ASA Wert mit der Operationsdauer.

Tumorstadium	laparoskopische Op (ØDauer)	offene Op (ØDauer)	alle Op's (ØDauer)
UICC I (18/94)	3h 53 Min (n=5)	2h 47 Min (n=13)	3h 02 Min
UICC II (28/94)	4h 21 Min (n=5)	2h 42 Min (n=23)	3h 01 Min
UICC III (17/94)	4h 24 Min (n=7)	2h 40 Min (n=10)	3h 03 Min
UICC IV (31/94)	3h 58 Min (n=5)	2h 53 Min (n=26)	3h 03 Min
ASA 1 (12/93)	3h 28 Min (n=3)	2h 8 Min (n=9)	2h 28 Min
ASA 2 (56/93)	3h 54 Min (n=11)	2h 56 Min (n=45)	3h 07 Min
ASA 3 (24/96)	4h 29 Min (n=5)	3h 15 Min (n=19)	3h 30 Min
ASA 4 (1/96)	n=0	2h 45 Min (n=1)	2h 45 Min

**Tabelle 21:** UICC-Stadium, ASA-Klassifikation und Operationsdauer

## -Körpergewicht

Die mittlere Operationsdauer bei unter- und normal- gewichtigen Patienten ist zwar kürzer als bei übergewichtigen Patienten, ein eindeutiger Trend für diesen Zusammenhang lässt sich jedoch nicht ableiten.

Körpergewicht	laparoskopische Op (Ø Dauer)	offene Op (Ø Dauer)	alle Op's (Ø Dauer)
Untergewicht (4/93)	3h 38 Min (n=2)	1h 53 Min (n=2)	2h 45 Min
Normalgewicht (37/93)	3h 47 Min (n=6)	2h 45 Min (n=31)	2h 55 Min
Übergewicht (32/93)	4h 51 Min (n=5)	3h 05 Min (n=27)	3h 22 Min
Adipositas (20/93)	3h 36 Min (n=6)	3h 03 Min (n=14)	3h 13 Min

**Tabelle 22:** Körpergewicht und Operationsdauer

Die Operationsdauer der einzelnen Patienten unterliegt derartigen Schwankungen und scheint demnach stark von den jeweiligen individuellen Verhältnissen (Operationssitus, Allgemeinzustand etc.) abhängig zu sein, sodass sich hier kein eindeutiger Zusammenhang mit allgemeinen Faktoren herleiten lässt.

## -Operateur

Aufgrund der im Einzelnen zu geringen Fallzahlen ließen sich bei den vorliegenden Daten nur die Operationen des Leiters der chirurgischen Abteilung mit denen der übrigen Operateure vergleichen.

Die mittlere Operationsdauer lag beim Chefarzt mit 110 Minuten (Range: 70 – 210 Min.; n=18;  $p_{[Op < 2h]} \approx 0$ ;) deutlich unter dem Mittelwert aller Operateure des Hauses (188 min; n=76).

\*) p- Wert der unten stehenden Tabelle 23

Operateur \ Op Dauer	Op < 2h	Op ≥ 2h	Summe
Chefarzt	15	3	18
übrige Operateure	11	65	76
Summe	26	68	94

**Tabelle 23:** Vier-Felder Tafel zur Op-Dauer in Abhängigkeit vom Operateur; Angegeben ist jeweils die Anzahl der Operationen; Irrtumswahrscheinlichkeit  $P \approx 0$

Eine im Vergleich signifikante Veränderung der Operationsdauer ließ sich bei keinem der übrigen, einzelnen Operateure nachweisen. Insgesamt wurden die untersuchten Kolonresektionen von 27 verschiedenen Operateuren durchgeführt. Die intra- und post-operativen Komplikationsraten unterschieden sich nicht signifikant.



### 3.4.2 intra-operative Komplikationen

Mögliche Komplikationen während einer Dickdarmresektion sind Blutungen, Tumoreröffnung durch den Operateur oder Verletzungen anderer Organe wie Ureter, Blase oder Nerven. Daneben besteht, wie bei jeder Operation, das Risiko eines anästhesiologischen Notfalls.

#### - Blutungen

Während Blutungen bei offenen Operationen durch Kompression, Naht, Ligatur oder Koagulation relativ leicht kontrollierbar sind, ist die Anwendung dieser Techniken bei laparoskopischen Operationen wesentlich schwieriger.<sup>5,13</sup> Bei der Verletzung von größeren Blutgefäßen ist deshalb häufig eine Konversion zur offenen Operation notwendig.<sup>5,13</sup> Dagegen ist der durchschnittliche Blutverlust ohne Auftreten von Komplikationen bei laparoskopischen Operationen insgesamt niedriger, was unter anderem auf das geringere Operationstrauma und sicherlich auch auf ein vorsichtigeres Vorgehen des Operateurs zurückzuführen ist.

Bei insgesamt 90 Patienten betrug der mittlere dokumentierte Blutverlust während der Operation 432 ml, wobei die Werte stark streuen (Bereich:  $\approx 0$  bis 3000ml). Mit 95% Wahrscheinlichkeit liegen die Werte in dem Interwall von 309 ml bis 555 ml (95%-Konfidenzinterwall =  $432 \pm 123$ ml). Zu berücksichtigen ist dabei, dass der vom Anästhesisten angegebene Blutverlust einen geschätzten Wert darstellt.

Dauerte die Operation mehr als vier Stunden, betrug dieser durchschnittlich 792 ml. Um den Einfluss der Operationsdauer zu eliminieren, lässt sich der Blutverlust in „Volumen pro Zeit“ (ml/h) berechnen. Dieser Betrag im Mittel 140 ml/h ( $\approx 0$  ml/h bis 1058 ml/h).

Bei  $n=18$  laparoskopischen Operationen beträgt der Blutverlust im Mittel 225 ml (72,2 ml/h), bei den 72 offenen Laparotomien mit 483 ml (158 ml/h) mehr als doppelt so viel. Während bei 10 der offen operierten Patienten (14%) jeweils ein Blutverlust von 1000 ml überschritten wurde, war dies bei keiner der laparoskopischen Operationen der Fall (mit  $p=9,3\%$  nur schwach signifikant). Direkte Auswirkungen eines erhöhten Blutverlustes auf den postoperativen Verlauf oder die Dauer des Krankenhausaufenthaltes der Patienten waren nicht erkennbar ( $p=14\%$  für  $BV > 1000$  ml und verlängertem Aufenthalt).

Andererseits wirken sich einige Faktoren auf die Höhe des intra-operativen Blutverlustes aus:

Bei einer signifikanten Anzahl an Patienten mit einem erhöhtem diastolischen Blutdruck ( $\geq 90$  mm Hg, post-operativer Wert) lag der Blutverlust über 500 ml (Mittelwert: 815 ml;  $p=1,0$  %;  $n=91$ ).

In Tabelle 24 ist die Abhängigkeit des Blutverlustes von Körpergewicht, Geschlecht Operationstechnik und Blutdruck dargestellt.

Dabei ist es sinnvoll, die Menge an verlorenem Blut ins Verhältnis mit dem Körpergewicht, bzw. dem gesamten Blutvolumen zu setzen, um den relativen Volumenverlust der Patienten einschätzen zu können. Dieser beträgt im Mittel 8,5 % des gesamten Blutvolumens und reicht von 0% bis 94%. Die Werte wurden zudem geschlechtsspezifisch ermittelt. [siehe Tabelle 24\*]]

<b>BMI</b>	$\varnothing$ Blutverlust [ml]	$\varnothing$ BV / h [ml/h]	$\varnothing$ BV / KG [ml/kg]	$\varnothing$ BV / $V_{ges}$ [%] <sup>*)</sup>
[alle Patienten]	432	140,0	5,6	8,5 %
<25 (41/93)	483	157,2	7,5	11,6 %
[25-30] (32/93)	362	110,4	4,3	6,3 %
> 30 (20/93)	333	124,1	3,6	5,6 %
<b>Geschlecht</b>				
männlich	451	134,9	5,3	7,5 %
weiblich	393	147,7	6,2	10,4 %
<b>Op-Verfahren</b>				
offen	483	158	6,2	9,4 %
laparoskopisch	225	72,2	3,0	4,5 %
<b>Blutdruck</b>				
diast. $\geq 90$ mmHg (12/90)	683	145,1	8,2	11,7 %
diast. < 90 mmHg (78/90)	367	132,4	5,2	8,0 %

**Tabelle 24:** Abhängigkeit des Blutverlustes von Körpergewicht, Geschlecht Operationstechnik und Blutdruck

\*) Anteil des BV am gesamten Blutvolumen bei  $V_{ges} = 70$ ml ( $\varnothing$ ) bzw. 60ml ( $\varnothing$ ) pro kg Körpergewicht<sup>33</sup>

Demnach würden Patienten mit einem höheren body-mass-index sowohl relativ als auch absolut weniger Blut verlieren. Die statistischen Tests ( $\chi^2$ , 2x3 -  $\chi^2$  und Trendanalyse) für diesen Zusammenhang fallen jedoch mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 40% und mehr negativ aus.

Der mittlere Blutverlust im Tumorstadium UICC I war mit 196 ml gegenüber dem Stadium IV mit 535 ml ebenfalls geringer. Bei Resektionen des rechten Kolons verloren die Patienten im Mittel 331 ml, im Bereich des Kolon Transversum 563 ml und im linken Kolon einschließlich des Sigmas 501 ml.

Neben allgemeinen Faktoren spielen jedoch die individuellen Verhältnisse des Patienten und die Erfahrung des Operateurs eine bedeutendere Rolle. Dies zeigt

sich auch anhand der starken Streuung der Blutverlust-Werte und der deutlichen Abweichung einzelner Werte vom Mittelwert in allen Patientengruppen. (Mittelwert: 432 ml; Standardabweichung: 595 ml)

Die Volumenersatztherapie ist unter 3.4.4 (intra-operative Volumengabe) beschrieben.

## **-Verletzungen anderer Organe und Strukturen**

Eine insbesondere bei laparoskopischen Operationen gefürchtete Komplikation ist die Verletzung der Harnleiter.<sup>5</sup> Diese sind in erster Linie bei Sigma- und anteriorer Rektumresektionen aber auch bei der rechten Hemikolektomie gefährdet. Die intraoperative Identifizierung und Darstellung der Ureteren erfolgt üblicherweise durch Aufsuchen der iliakalen Gefäße, welche beidseits von den Harnleitern überkreuzt werden. Lassen sich die Ureteren während einer laparoskopischen Operation nicht sicher identifizieren, wird ein Wechsel zur offenen Operationstechnik empfohlen.<sup>5</sup>

Verletzungen anderer Teile des Dick- oder Dünndarms treten ebenfalls bei laparoskopischen Operationen häufiger auf als bei offenen Operationen. Diese können insbesondere durch das Greifen und Bewegen von Darmschlingen mit laparoskopischen Instrumenten verursacht werden. Während dieser Vorgang bei der offenen Operation schonend von Hand erfolgt, ist zudem die taktile Wahrnehmung des Operateurs bei der Bedienung der laparoskopischen Instrumente eingeschränkt. Aus diesem Grund sollte man zu häufiges Greifen des Darms nach Möglichkeit vermeiden und anstatt des gesamten Darms nur das perikolische Fettgewebe oder das Mesenterium mit der Klemme fassen.<sup>5</sup>

Ein weiteres Risiko der Darmverletzung besteht in der Verwendung von Schneid- und Koagulations-Instrumenten. Diese sollten sich während der Anwendung stets im Sichtfeld des Operateurs befinden.

Verletzungen weiterer Organe wie Blase, männlicher oder weiblicher Geschlechtsorgane etc. sind bei Resektionen des Kolons insgesamt selten.<sup>5</sup> Bei einem der 110 Untersuchten Patienten kam es während der Operation (offene Hemikolektomie rechts) zu einer Eröffnung der Blase. Verletzungen der anderen Organe waren bei keinem der Patienten dokumentiert.

### **3.4.3 Vollständigkeit der Tumorentfernung**

Ein prognostisch ausschlaggebender Faktor ist die Vollständigkeit bzw. die Radikalität der Operation. Entscheidend ist hier die makroskopische und mikroskopische Tumorfreiheit der Resektionsränder (R 0/1/2).

Die R0 – Resektionsrate des betrachteten Patientenkollektivs lag bei 67 % (R0: 73/109). Bei 10 der Patienten ergab sich post-operativ das Stadium R1 und bei 11 Patienten das Stadium R2. In 15 von 109 Fällen wurde hierzu keine Angabe gemacht (Innerhalb dieser Studie als Rx bezeichnet).

Es zeigt sich eine Abhängigkeit der Radikalität vom Tumorstadium nach UICC und der Tumorgröße. Unter den Patienten mit unvollständiger Tumorentfernung (R1 und R2) befanden sich 17 von 21 (81%) im Stadium UICC IV. Unter den Patienten mit R0-resezierten Karzinomen war dies bei nur 9 von 73 (12%) der Fall ( $p \approx 0$ ). Gleichzeitig fand sich unter den R1/R2 Resektionen eine Signifikante Häufung von Karzinomen mit fortgeschrittener Größe des Primärtumors: pT3: 50 %; pT4: 43%; zusammen (pT3/4): 93%;  $p_{T4} = 0,04\%$ ;  $p_{T3/4} = 2,5\%$ ),  
Eine intraoperative örtliche Tumorzell dissemination oder Tumoreröffnung wurde bei keinem der Patienten dokumentiert.

### 3.4.4 intra-operative Volumenbilanz

Um dem Volumenverlust während der Operation entgegen zu wirken, erhalten die Patienten Infusionen. Hierfür werden kristalloide (z.B. Vollelektrolyt-, NaCl-, Ringer-Lactat-) und kolloidale Lösungen (z.B. HES), Erythrozytenkonzentrate (EK) und Frischplasma (FFP: fresh frozen plasma) verwendet.

Im Mittel erhielten die Patienten im Verlauf der Operation 3972 ml kristalloide und 1403 ml kolloidale Infusionen (jeweils  $n=93$ ). In Abhängigkeit von der Operationsdauer sind das durchschnittlich 1435 ml/h bzw. 508 ml/h.

In Fällen höheren Blutverlustes bzw. deutlichen Hb - Abfalls kommen Erythrozytenkonzentrate (EK) zum Einsatz. Dies war bei 21 von 93 Patienten (23 %) erforderlich, wobei jeweils im Mittel 2,2 Konserven verabreicht wurden.

Einige Patienten (10/93) erhielten bereits bei einem relativ geringen Blutverlust von durchschnittlich 188 ml (alle Patienten:  $\bar{\text{BV}} = 432$ ) jeweils eine einzelne Blutkonserve (EK). Bei Patienten die zwei und mehr EKs erhielten (11/93), lag der mittlere Blutverlust jedoch bei 1325 ml. Eine Konserve enthält ca. 300 ml Erythrozytenkonzentrat.

Frischplasma, welches in erster Linie der Substitution von verlorenen und verbrauchten Gerinnungsfaktoren dient, wurde bei 6 von 93 Patienten (6,5%) eingesetzt. Diese hatten ebenfalls einen mit  $\bar{\text{BV}} = 2040$  ml deutlich erhöhten Blutverlust und erhielten im Mittel 3,6 FFP – Infusionen (jeweils etwa 150 ml).

Bei der Berechnung der intraoperativen Volumenbilanz ist es erforderlich, das prä- und intra- operative Volumendefizit (zusätzlich zu Blutverlust und Urinausscheidung) in einer Annäherung einzuschätzen. Der tägliche Flüssigkeitsbedarf des Menschen beträgt ca.  $\frac{40\text{ml}}{\text{kgKG} \cdot 24\text{h}}$ .<sup>15</sup> Unter der Annahme, dass die Patienten bis zu zehn Stunden

vor der Operation keine Flüssigkeit zu sich nehmen (Nacht vor der Op), lässt sich das prä-operative Flüssigkeitsdefizit anhand des Körpergewichts und der Operationsdauer (mit oben genannter Formel) einschätzen. Würde dies bei der Berechnung der intra-operativen Volumenbilanz nicht berücksichtigt, ergäbe sich eine noch weiter im positiven Bereich liegende Bilanz. Die intra-operative Volumenbilanz ist, wie oben beschrieben, in Tabelle 25 dargestellt.

<b>Volumenzufuhr(n)</b>	Ø Menge [ml]	95%-Konf. Interv. [ml]	Ø Vol/h [ml/h]	Bereich [ml]
Kristalloide Infusionen (93)	3972	3608 – 4336	1420	1000-11000
Kolloidale Infusionen (91)	1403	1244 – 1562	502	0-5500
Erythrozytenkonz. (21)	150	436 – 878 <sup>*)</sup>	-	0-2400
Frischplasma (6)	36	(n = zu gering)	-	0-1350
Ø Σ (93)	5572	5102 – 6042	1993	2000-13000
<b>Volumenverlust</b>				
Blutverlust (90)	432	309 – 555	140	0-3000
Urin (91)	914	789 – 1039	1023	50-2900
Flüssigkeitsdefizit <sup>1)</sup> (91)	1798	1714 – 1882	125	866-3339
Ø Σ	3144	2812 – 3476	1288	50-4500
<b>Ø Bilanz (87)</b>	<b>+ 2416</b>	2056 - 2776	-	40-10902 (!)

**Tabelle 25:** Volumenbilanz (n=93), <sup>1)</sup> das Flüssigkeitsdefizit wurde anhand oben stehender Formel für jeden Patienten individuell berechnet. Die Ø Bilanz wurde ebenfalls nicht anhand der Mittelwerte erhoben, sondern für jeden Patienten einzeln berechnet und dann gemittelt

### 3.4.5 Anlage eines Anus praeternaturalis

In Fällen in denen eine Anastomosierung der Darm - Enden nach der Resektion aufgrund der lokalen Operabilität nicht möglich ist, hat die Anlage eines künstlichen Darmausganges zu erfolgen.<sup>13</sup> Alternativ wird der Anus praeter als Schutz- Stoma einer distalen Anastomose, beispielsweise bei tiefen anterioren Rektumresektionen eingesetzt. Dieser kann entweder in einer späteren Operation zurückverlagert werden, oder in Fällen palliativer Situation endgültig bestehen bleiben. Je nach Lokalisation und Ausmaß der Resektion wird ein Ileo- oder Kolostoma angelegt, wobei zwischen endständigen und doppelläufigen Stomata unterschieden wird.

Ein künstlicher Darmausgang stellt für den Patienten eine erhebliche subjektive Belastung dar. Zudem ist die Dauer des Krankenhausaufenthaltes, wie in Kapitel 3.3 dargestellt, deutlich verlängert. Dies trifft insbesondere auf Fälle zu, in denen der Anus praeter aufgrund einer Anastomoseninsuffizienz oder anderer Komplikationen nachträglich im Rahmen einer Revisionsoperation angelegt wurde.

Insgesamt erhielten 22 von 98 Patienten (22,4%) einen künstlichen Darmausgang, davon 5 (4 nach Anastomoseninsuffizienz und 1 nach Dünndarmperforation) in einer späteren Revisionsoperation.

Die Verteilung der angewandten Operationsverfahren ist in folgender Tabelle dargestellt.

<b>Operationsverfahren</b>	<b>Anzahl Patienten / Prozent (n=17)</b>
Ileozökalresektion	1 (6%)
Hemikolektomie rechts	3 (18%)
Hemikolektomie links	2 (12%)
Resektion des Kolon Transversum	0 (0%)
Sigmaresektion	1 (6%)
<b>Sigma/Rektumresektion</b>	<b>8 (47%)</b>
Hemikolektomie re + Rektumresektion	1 (6%)
subtotale Kolektomie	1 (6%)

**Tabelle 26:** Angewandte Operationsverfahren unter den n=17 Patienten mit primärer Anlage eines Anus praeter

Eine signifikante Häufung von Patienten mit fortgeschrittenem Tumorstadium (pT und UICC), hohem Alter oder Body mass index unter den Patienten mit Anus praeter ließ sich nicht nachweisen.

### 3.5 Post-operativer Verlauf

Die körperliche Rekonvaleszenz nach einer kurativen Darmkrebsoperation ohne Auftreten von Komplikationen erfolgt in der Regel rasch und vollständig.<sup>2,8</sup> Einen solchen post-operativ komplikationslosen Verlauf ohne schwere Zusatzerkrankungen, Komplikationen und Fernmetastasen in den frühen Tumorstadien UICC I und II hatten 17 der 110 Patienten (16%). Diese wurden durchschnittlich 9,3 Tage nach der Operation entlassen (Mittelwert aller Patienten: 14,6 Tage).

Die einzelnen Aspekte des post-operativen Verlaufs sind im Folgenden dargestellt.

#### 3.5.1 Kostaufbau und parenterale Ernährung

Ziel ist es, den Kostaufbau und die Mobilisierung der Patienten nach einer Darmkrebsoperation nicht unnötig zu verzögern um den post-operativen Klinikaufenthalt möglichst kurz zu gestalten.<sup>2</sup> Zunächst erhalten die Patienten nach der Operation eine rein parenterale, d.h. intravenöse Ernährung. Diese erfolgt durch Infusion von täglich etwa zwei Litern spezieller Nährlösungen wie zum Beispiel Nutriflex®, und Aminoprep®. Parallel dazu erfolgt der allmählich gesteigerte Versuch der oralen Nahrungsaufnahme, welche Anfangs durch Übelkeit und Erbrechen, die

operationsbedingte Darmparalyse oder abdominelle Schmerzen behindert sein kann.<sup>8</sup>

Der Kostaufbau beginnt mit der Gabe von Tee, Suppe und Zwieback und wird mit der Aufnahme von leichter Vollkost als abgeschlossen betrachtet. Bereits am Operationstag oder am ersten post-operativen Tag wird flüssige Kost wie Tee, Joghurt oder Proteindrinks in der Regel toleriert.<sup>2,8</sup> Im Studienkollektiv erfolgte die erste Aufnahme fester Nahrung im Mittel 4,3 Tage nach der Operation (Suppe, Zwieback), nach durchschnittlich 6,6 Tagen erhielten die Patienten leichte Vollkost. Die Dauer des Kostaufbaus unterliegt dabei starken individuellen Schwankungen zwischen einem und 15 post-operativen Tagen. Bei Auftreten von Komplikationen (Anastomoseninsuffizienz etc.) ist der Kostaufbau innerhalb der Studie mit durchschnittlich 7,6 Tagen im Gegensatz zur Klinikaufenthaltsdauer nicht wesentlich verlängert. Bei Patienten mit Revisionsoperationen wurde der Kostaufbau im Anschluss an diese betrachtet. Alter und Geschlecht der Patienten haben diesbezüglich keine Auswirkungen. Während also die Aufnahme fester Nahrung erst relativ spät beginnt (Ø nach 4,3 Tagen), folgt in vielen Fällen bereits ein bis zwei Tage darauf eine Umstellung auf leichte Vollkost.

Die parenterale Ernährung dauerte im Mittel 6,1 Tage.

In Tabelle 27 sind Einflussfaktoren auf die Dauer des Kostaufbaus und der parenteralen Ernährung noch einmal zusammengefasst.

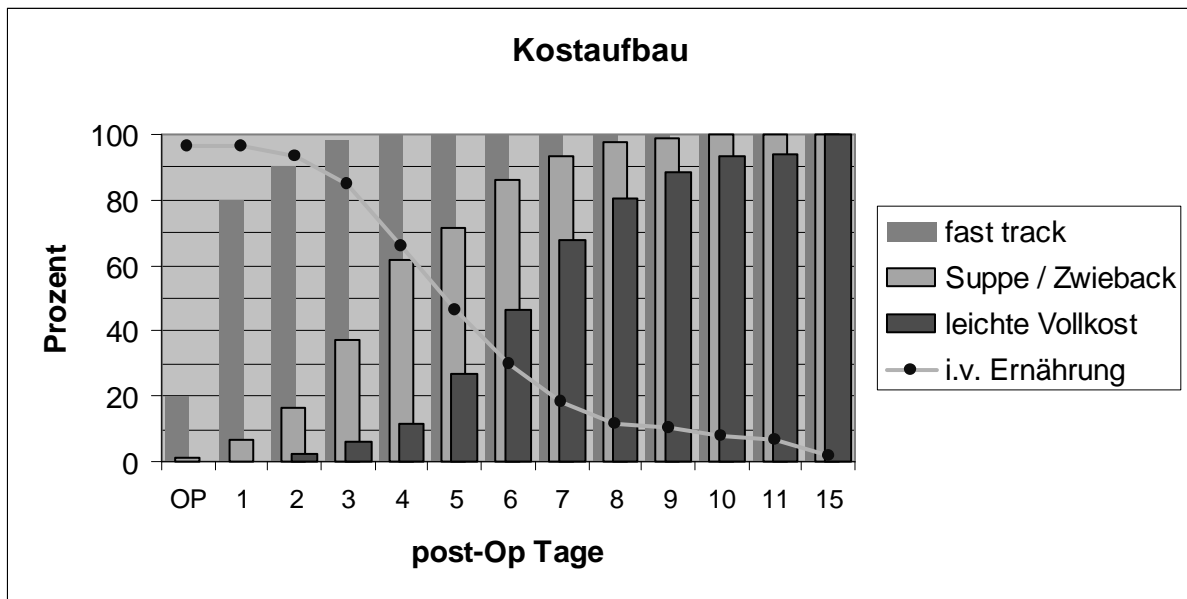
Einflussfaktor	Beginn der oralen Ernährung [post-Op Tage]	leichte Vollkost	parenterale Ernährung [post-op Tage]	Kostaufbau Vgl. Gruppe <sup>1)</sup>	Differenz <sup>2)</sup> [Ø Tage]
[Alle Patienten (93)]	4,3	6,6	6,1	-	-
Anastomoseninsuff. (38/93)	5,6	8,8	13,1	6,4	+ 2,4
laparoskopische Op (19/93)	5,6	7,6	6,4	6,3	+ 1,3
pat. ohne PDK (12/91)	5,0	7,6	6,8	6,3	+ 1,3
post-Op Komplik. (34/93)	4,7	7,3	8,3	6,3	+ 1,0
Alter > 70 Jahre (26/93)	4,7	6,6	7,1	6,5	+ 0,1
Intensivtherapie (28/93)	4,7	7,1	7,8	6,5	+ 0,6
Anus praeter (22/93)	4,9	7,4	9,6	6,5	+ 0,9
Multimorbidität (19/93)	4,6	6,7	8,6	6,6	+ 0,1

**Tabelle 27:** Einflussfaktoren auf die durchschnittliche Dauer des Kostaufbaus

<sup>1)</sup> Patienten, bei denen der Einflussfaktor nicht auftritt

<sup>2)</sup> Differenz zwischen Kostaufbau bei Patienten mit Einflussfaktor und Vgl. Gruppe ohne EF





**Abbildung 16** stellt den kumulierten Anteil (in %) der Patienten mit *abgeschlossenem Kostaufbau* am jeweiligen post-operativen Tag dar. (empirische Verteilungsfunktion) Die entsprechenden Fallzahlen sind n=91 für „Suppe / Zwieback“ und n=86 für „leichte Vollkost“. Die Angaben zur fast track Therapie beziehen sich auf den abgeschlossenen Kostaufbau (Klinikkost) bei n=143 elektiven Kolonresektionen am Klinikum Charité, Berlin(Schwenk et al.)<sup>8</sup> Die abfallende Linie („i.v. Ernährung“) steht für den Anteil der Patienten, die an dem jeweiligen Tag noch parenterale Ernährung erhalten haben (n=86).

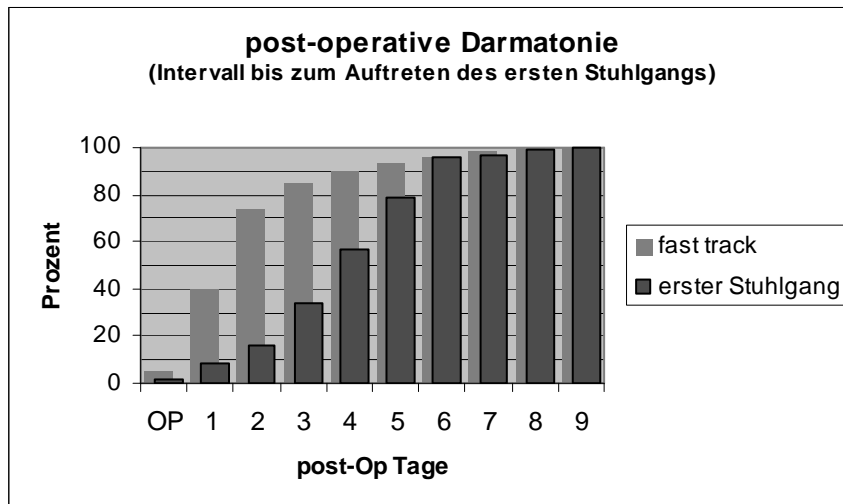
Die Patienten erhielten zudem über die Dauer des post-operativen Krankenhausaufenthaltes im Durchschnitt 7796 ml kristalloide Infusionen (n=91). Das entspricht etwa 600 ml pro Tag, wobei die tägliche Infusionsmenge an den ersten post-operativen Tagen deutlich höher ist als an den nachfolgenden Tagen. Zusammen mit der parenteralen Ernährung (zusätzlich ca. zwei Liter pro Tag) ergeben sich teilweise sehr hohe Infusionsmengen innerhalb der ersten Tage nach der Operation (ca. 3l pro Tag).

22 von 90 Patienten (24%) erhielten post-operativ kolloidale Infusionen, im Mittel jeweils 311 ml.

### 3.5.2 post-operative Darmatonie und erster Stuhlgang

Die post-operative gastrointestinale Atonie ist sowohl eine Folge des Operationstraumas (u. a. durch die peritoneale Reizung) als auch der intra- und post-operativen Opiatgabe. Die Ausprägung dieser Darmatonie ist anhand der Länge des Kostaufbaus und der Dauer bis zum Auftreten des ersten Stuhlgangs einschätzbar.

Im Mittel hatten die Patienten nach 4,1 Tagen den ersten Stuhlgang (n=70; Anus praeter ausgenommen).



**Abbildung 17:** Dauer bis zum Auftreten des ersten Stuhlgangs, analog zu Abbildung 16 (Kostaufbau);<sup>8</sup>

Die Dauer der Darmatonie lässt sich durch forcierten Kostaufbau, frühzeitige Mobilisierung und den Verzicht auf systemische Opiatgabe verkürzen.<sup>8</sup> Als alternative Schmerztherapie ist die Periduralanästhesie sehr gut geeignet.<sup>2</sup> Bei Patienten ohne Periduralkatheter (n=11) trat der erste Stuhlgang im Mittel 4,8 Tage nach der Operation auf, also geringfügig später als bei den übrigen Patienten (Ø 4,1 Tage). Bei laparoskopischen Operationen trat der erste Stuhlgang nach durchschnittlich 3,7 Tagen auf (n=15). In beiden Fällen ist der Stichprobenumfang für eine verlässliche statistische Auswertung allerdings zu gering.

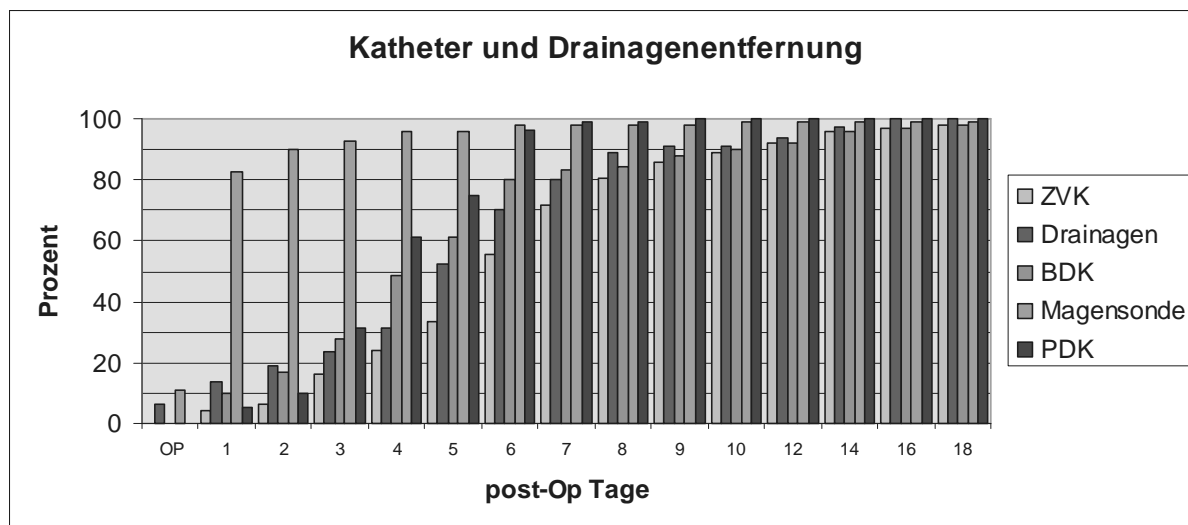
### 3.5.3 Verweildauer von Kathetern und Drainagen

Bei allen untersuchten Patienten (100%) mit entsprechend vollständiger Dokumentation wurden während der Narkose jeweils ein Blasendauerkatheter, eine Magensonde und ein zentraler Venenkatheter (ZVK) gelegt. In der Mehrzahl der Fälle (81/89 = 91 %) wurden zudem eine oder mehrere Drainagen im Operationsgebiet angelegt (z.B. Robinson<sup>®</sup> Drainagen und Redon<sup>®</sup> Saugdrainagen).

Die Verweildauer und die Fördermenge der Katheter und Drainagen sind in Tabelle 28 und Abbildung 18 dargestellt. Die unterschiedlichen Drainagetypen (Robinson<sup>®</sup> / Redon<sup>®</sup> etc.) wurden nicht getrennt betrachtet.

Ø Verweildauer	Mittelwert [post Op Tage]	Median	95% Konfidenzintervall
Blasendauerkatheter (90/90)	6,2	5,0	4,7 – 7,7
Magensonde (93/93)	1,8	1,0	0,0 – 2,0
ZVK (92/92)	7,3	6,0	5,9 – 8,7
Drainagen (81/89)	6,7	6,0	5,9 – 7,5
<b>Ø Fördermenge der Drainagen</b>			
Fördermenge [ml] (n=76)	1128	798	917 – 1339
Fördermenge pro Tag [ml/Tag]	177	150	152 – 202

**Tabelle 28:** Verweildauer und die Fördermenge der Katheter und Drainagen



**Abbildung 18** zeigt den kumulierten Anteil der Patienten, bei denen der entsprechende Katheter (etc.) am jeweiligen post-operativen Tag bereits entfernt wurde. Fallzahlen wie in Tabelle 28

Die Lokalisation der Drainagen war nur in 59 Fällen dokumentiert. 72 Prozent aller Drainagen wurden im Operationsgebiet, 25% im Douglas'schen Raum und 39% subkutan platziert. 20 von 59 Patienten (34%) erhielten gleichzeitig zwei oder drei Drainagen.

### 3.5.4 post-operative Diagnostik

Im Anschluss an die Operation erfolgt die histopathologische Untersuchung des Darmresektats und der entfernten Lymphknoten zur Bestimmung des Tumorstadiums nach UICC und dem pTNM-System.

Die Häufigkeitsverteilung der untersuchten Patienten nach dem UICC-Stadium ist in Kapitel „2.2 Patienten“ dargestellt.

Tabelle 29. fasst die Ergebnisse der pTNM- Stadieneinteilung sowie der Bestimmung des Gradings (G) und der Radikalität (R) zusammen.

	pT (n=102)	pN (n=102)	pM (n=92)	G (n=102)	R (n=94)
0	-	60 (58,8%)	61 (66,3%)	-	73 (77,7%)
1	11 (10,8%)	23 (22,5%)	31 (33,7%)	6 (5,8%)	10 (10,6%)
2	10 (9,8%)	19 (18,6%)	-	63 (61,8%)	11 (10,8%)
3	59 (57,8%)	-	-	33 (32,4%)	-
4	22 (21,6%)	-	-	-	-

**Tabelle 29:** Anzahl der Patienten in den einzelnen Tumorstadien

Von 31 Patienten mit Fernmetastasen (pM1) hatten 23 (74 %) Lebermetastasen und 5 (16%) eine peritoneale Tumoraussaat. Weiterhin fanden sich eine Lungen- und eine Gehirnmastase. Bei jeweils einem weiteren Patienten wurden Metastasen in nicht-regionären Lymphknoten bzw. die Infiltration eines Ureters festgestellt.

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind für die Entscheidung über die Art der weiteren Therapie, wie z.B. adjuvante Chemotherapie oder palliative Maßnahmen von erheblicher Bedeutung.

Wichtig für die Beurteilung des nodalen Status (pN) ist die ausreichende Anzahl resezierter und untersuchter Lymphknoten. Für aussagekräftige bzw. prognostisch wegweisende Angaben diesbezüglich sollten nach allgemeiner Übereinkunft mindestens zwölf Lymphknoten untersucht werden.<sup>13</sup>

Im Mittel wurden bei den Patienten (n=104) jeweils 16 Lymphknoten untersucht (Bereich: 5 – 58 LK). In 20 von 104 Fällen (19,2%) betrug die Zahl der untersuchten Lymphknoten weniger als 12.

Weitere apparative und fachkonsiliarische Diagnostik wurde bei 33 von 96 Patienten (34%) post-operativ durchgeführt. Hierbei handelte es sich überwiegend um Computertomografien des Abdomens (11/96), Rekto- / Koloskopien (9), urologische Konsile (4), Röntgenaufnahmen (3) und Sonografien (2) des Abdomens, sowie andere Untersuchungen.

Aparative (vor allem radiologische) Untersuchungen waren in erster Linie beim Auftreten post-operativer Komplikationen erforderlich. Von den Patienten, bei denen eine Computertomografie oder eine Röntgenaufnahme des Abdomens angefertigt wurde (n=13), hatten alle schwerwiegende postoperative Komplikationen. Bei acht dieser Patienten kam es zu einer Anastomoseninsuffizienz, bei weiteren zu Dünndarmperforationen, Peritonitis oder Sepsis.

Bei Patienten mit komplikationslosem Verlauf und frühem Tumorstadium (UICC I und II; n=17) wurde außer einer Koloskopie und einer Rektoskopie keine weitere apparative Diagnostik durchgeführt.

Die Häufigkeiten der angeforderten fachkonsiliarischen Untersuchungen während des gesamten Klinikaufenthaltes sind in Kapitel 3.2 dargestellt.

### 3.5.5 post-operative Schmerztherapie

Zur postoperativen Schmerztherapie werden opioide und nicht-opioide Analgetika verwendet. Zu den angewandten Opioiden zählen Piritramid (Dipidolor®), Tramadol, Pethidin (Dolantin®) und Buprenorphin (Temgesic®, Transtec®-Pflaster). Häufig verwendete nicht-opioide Analgetika sind Metamizol (Novalgin®) und nichtsteroidale Antiphlogistika wie Ibuprofen.<sup>15,16</sup>

Ein Nachteil in der Schmerztherapie mit systemisch angewandten Opioiden liegt in deren häufig auftretenden Nebenwirkungen wie der dadurch verstärkten oder hervorgerufenen post-operativen Darmatonie bzw. Obstipation, neben Übelkeit bis Erbrechen.<sup>16</sup> Beides verzögert den Kostaufbau und die post-operative Rekonvaleszenz. Durch die Verwendung von Periduralkathetern über die ein Gemisch eines Lokalanästhetikums und eines Opioids verabreicht wird, kann das Risiko dieser und anderer Opiat-Nebenwirkungen verringert werden. Eine weitere Möglichkeit ist die Verwendung von PCA - Pumpen (patient controlled anesthesia). Hierbei erhält der Patient eine elektronische Pumpe mit der er sich selbstständig nach Bedarf eine limitierte Menge eines Opiats (z.B. Piritramid) als Bolusgabe über eine Venenverweilkanüle zuführen kann.

Im Einzelnen erhielten die Patienten post-operativ folgende Schmerzmedikation:

Medikament	Anzahl und Anteil der Patienten
Metamizol (Novalgin ®) (1)	76 / 90 (84%)
Rofecoxib (Vioxx ®) (2)	17 / 90 (19%)
Piritramid (Dipidolor ®) (3)	31 / 90 (34%)
Tramadol (Tramal ®) (4)	24 / 90 (27%)
keine außer PDK	3 / 90 (3%)
Nedolon ®	2 / 90 (2%)
Voltaren ®	1 / 90 (1%)
beliebiges Opiat	48 / 90 (53%)
beliebiges Opiat incl. PCA	53 / 90 (59%)
kein Opiat (nur PDK, NSAR)	37 / 90 (41%)
<b>Kombinationstherapien:</b> (Nummerierung oben)	
1 mit 3	15 / 90 (17%)
1 mit 4	9 / 90 (10 %)
1 mit 3 und 4	9 / 90 (10 %)
1 mit 2 und 3	3 / 90 (3 %)
(andere Kombinationen selten)	
<b>Periduralkatheter (PDK)</b>	79 / 92 (86 %)
<b>PCA – Pumpe</b>	10 / 93 (11 %)

Tabelle 30: post-operative Schmerztherapie

19 % der Patienten erhielten den mittlerweile vom Markt genommenen selektiven Cox-2 Inhibitor Rofecoxib (Vioxx<sup>®</sup>).

Die Periduralkatheter wurden im Mittel nach 4,2 Tagen entfernt. (siehe auch Abbildung 18 in Kapitel 3.5.2)

Für die Opiatgabe und die Anwendung von Periduralkathetern ergibt sich bei dem untersuchten Patientenkollektiv folgende Vier-Felder Tafel.

Patienten	keine Opiatgabe	Opiatgabe	Summe
ohne PDK	0	11	11
mit PDK	34	41	75
Summe	34	52	86

**Tabelle 31:** Vier-Felder Tafel zur Opiatgabe (inklusive PCA) und der Anwendung von PDK

Hieraus wird ersichtlich, dass alle Patienten (100 %) ohne PDK zusätzlich mit Opiaten behandelt wurden, während dies bei etwa der Hälfte (55 %) der Patienten mit PDK notwendig war. Zudem ist zu beachten, dass die Opiate bei Anwendung eines PDKs wesentlich niedriger dosiert werden (die Dosierung ist nicht in die Studie einbezogen).

Das Ergebnis des  $\chi^2$ -Tests für diesen Zusammenhang (Notwendigkeit der Opiatgabe in Abhängigkeit des Vorhandenseins eines PDKs) ist mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p=0,4\%$  hoch signifikant. Für die Dauer der Darmatonie in Abhängigkeit der Anwendung eines PDKs ergeben sich zwar Mittelwertunterschiede (mit  $\bar{x}$  4,1 vs. 4,8 Tage ohne PDK), wobei dieser Zusammenhang mit  $p_{\chi^2}=34\%$  jedoch nicht statistisch signifikant ist.

### 3.5.6 Antibiotikatherapie

Ziel der Therapie ist die Prophylaxe von Wundinfektionen, Peritonitis und Sepsis sowie von lokalen Infektionen im Bereich der Darmanastomose. Das Keimspektrum umfasst überwiegend Anaerobier, Entero- und Staphylokokken, sowie Pseudomonas aeruginosa und andere Erreger.<sup>1,16</sup> Dem entsprechend werden gezielt wirksame Antibiotika wie Metronidazol (Clont<sup>®</sup>), Penicilline mit  $\beta$ -Lactamaseinhibitoren, Cephalosporine und andere eingesetzt.<sup>16</sup>

Eine prä-operativ begonnene Antibiose war bei 4 von 81 Patienten erforderlich. Unmittelbar prä-operativ erhalten alle Patienten routinemäßig eine einmalige Antibiotikagabe („single-shot Prophylaxe), in der Regel mit Cefuroxim<sup>®</sup> + Clont<sup>®</sup>.

Eine post-operative Antibiose wurde bei 48 von 92 Patienten (52 %) durchgeführt, welche im Mittel nach 8,6 Tagen beendet wurde. Das am häufigsten verwendete

Antibiotikum war Tazobac<sup>®</sup>, eine Kombination aus dem Acyl-Amino-Penicillin Piperacillin und dem  $\beta$ -Lactamasehemmer Tazobactam. Acylaminopenicilline haben ein gegenüber den übrigen Penicillinen erweitertes Wirkspektrum gegen gramnegative Problemkeime, insbesondere gegen Pseudomonas- und Proteus-Arten. <sup>16</sup> Eine antibiotische Therapie war bei 12 von 13 Patienten (92 %) mit Anastomoseninsuffizienz und bei 8 von 8 Patienten (100%) mit Wundheilungsstörungen notwendig.

### 3.5.7 post-operative Komplikationen

Die post-operativen Komplikationen sind einzuteilen in solche, die Folge des Darm-resezierenden Eingriffs an sich sind und allgemeine post-operative Komplikationen, die unter anderem durch zusätzliche Erkrankungen verursacht sein können. <sup>5</sup>

Im Allgemeinen wird die Komplikationsrate bei nicht-elektiven-, also Notfall-Eingriffen höher angegeben. <sup>1</sup> Dies trifft innerhalb der Studie nur bei einem von 110 Patienten zu und kann daher innerhalb dieser Studie nicht analysiert werden.

Das Auftreten folgender post-operativer Komplikationen wurde bei den Patienten erfasst: Wundheilungsstörung / Wundinfekt, Anastomoseninsuffizienz, Erbrechen, Pneumonie, Ileus, Harnwegsinfekt, Sepsis und sonstige Komplikationen. Die post-operative Letalität wurde als Krankenhausletalität erfasst.

Tabelle 32 gibt die aufgetretenen Komplikationen wider.

post-operative Komplikation	Anzahl der Patienten (entspr. %-Anteil, da n=100)
keine Komplikationen	62
eine oder mehr Komplikationen	38
OP bedingte Komplik. <sup>1)</sup>	21
Wundheilungsstörung / Wundinfekt	8
Anastomoseninsuffizienz	13
Erbrechen	10
Pneumonie	3
Harnwegsinfekt	2
Ileus	0
Sepsis	4

**Tabelle 32:** post-operative Komplikationen

<sup>1)</sup>durch Darm-Resektion selbst bedingt (Wundheilungsstörungen, Anastomoseninsuffizienz, Peritonitis, etc.)

Weitere vereinzelt auftretende Komplikationen waren Peritonitis, Dünndarmperforation, Lungenembolie, Hb-wirksame Nachblutung, und Herzrhythmusstörungen.

Im Folgenden wird untersucht, unter welchen Umständen gehäuft Komplikationen aufgetreten sind. Die Vierfeldertafel (Tabelle 33) gibt den Einfluss von Multimorbidität (zwei und mehr Zusatzdiagnosen) auf die Komplikationsrate wider.

Patienten	ohne post-Op Komplik.	mit post-Op Komplik.	Summe
keine Multimorbidität	40	15	55
mit Multimorbidität	22	23	45
Summe	62	38	100

**Tabelle 33:** Vierfeldertafel zu Multimorbidität und post-Op Komplikationsrate

Der  $\chi^2$ -Test ergibt hierfür eine Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p=1,45\%$  und ist damit im Ergebnis signifikant. Analog dazu werden in Tabelle 34 weitere Einflussfaktoren betrachtet.

Einflussfaktor	Pat. mit Komplik <sup>1)</sup>	Vergleichsgruppe <sup>2)</sup>	Irrtumswahrscheinlichkeit (p)	Signifikanzniveau
alle Patienten (100)	38 %			
Multimorbidität (45/100)	51 %	27 %	1,45 %	**
Alter > 70 Jahre (29/100)	52 %	32 %	7,08 %	*
Geschl. weibl. (vs. m) (32/100)	63 %	26 %	0,05 %	***
offene OP (vs. lap) (80/100)	39 %	35 %	75,7 %	—
BMI > 30 (20/99)	40 %	37 %	80,5 %	—
Diabetes mellitus (14/100)	50 %	36 %	31,9 %	—
UICC III+IV (41/83)	39 %	38 %	93,1 %	—
UICC IV (28/85)	46 %	33 %	24,2 %	—
pT4 (19/93)	37 %	37 %	97,7 %	—
ASA 3+4 (25/93)	44 %	35 %	44,2 %	—
OP-Dauer >4h (19/96)	47 %	34 %	27,0 %	—
intra-Op Komplik. (21/97)	48 %	33 %	21,4 %	—
Chefarzt/übrige Operateure(20/102)	40 %	36,6 %	77,7 %	—
(Intensivtherapie (30/100))	70 %	24 %	0,01 %	***

**Tabelle 34:** Einflussfaktoren auf die post-operative Komplikationsrate

<sup>1)</sup> Anteil der Patienten mit dem Einflussfaktor, bei denen Komplikationen auftraten

<sup>2)</sup> Anteil der übrigen Patienten ohne den Einflussfaktor, bei denen Komplikationen auftraten

Neben den zusätzlichen Erkrankungen haben Patientenalter und Patientengeschlecht beim vorliegenden Patientenkollektiv Auswirkung auf die Komplikationsrate. Das häufige Auftreten von Komplikationen unter den Patienten die intensivmedizinisch behandelt wurden entspricht den Erwartungen, da post-operative Komplikationen oft gerade der Grund für diese Behandlung sind (entspricht in diesem Zusammenhang einem Umkehrschluss). Alle anderen untersuchten Parameter haben keinen Einfluss auf die Komplikationsrate. Die Anastomoseninsuffizienz als post-operative Komplikation wird aufgrund ihrer



relativen Häufigkeit und ihrer Bedeutung für den Patienten und den Behandlungsablauf noch einmal getrennt betrachtet.

### 3.5.7.1 Anastomoseninsuffizienz

Die Anastomoseninsuffizienzrate war innerhalb der Studie mit 13 % (n=100) relativ hoch. In einer multizentrischen Studie von Marusch et. al. lag diese beispielsweise bei 3,7 % für Kolon- (n=2239), 9,5 % für Rektumkarzinome (n=1436) und insgesamt bei 5,2 %. <sup>3</sup> (siehe Diskussion, Kapitel 4.5.1)

Bei zwei der 13 Patienten mit AI trat diese allerdings erst nach einem sekundären Revisionseingriff auf, welcher aus einem anderen Grund indiziert war. (ein Patient (D.I.) wegen einer Nachblutung, ein Patient (G.P.) wegen einer Dünndarmperforation).

Im Mittel wurde die AI am 8. Tag nach der Operation bemerkt (Range 2-14 Tage).

Von diesen 13 Patienten war bei 12 (92 %) eine Revisionsoperation notwendig, in 11 Fällen erfolgte die Anlage eines Anus praeternaturalis. 9 von 13 (69 %) der Patienten wurden intensivmedizinisch behandelt. Während der Operation betrug der mittlere Blutverlust bei den betroffenen Patienten 492 ml und bei den übrigen Patienten 397 ml. Folgende Operationsverfahren wurden bei den Patienten mit Anastomoseninsuffizienz durchgeführt (davon vier laparoskopisch):

Operationsverfahren	Anzahl Patienten / Prozent (n=13)
Ileozökalresektion	0 (0%)
Hemikolektomie rechts	7 (54%), davon 2 laparoskopisch
Hemikolektomie links	2 (15%)
Resektion des Kolon Transversum	0 (0%)
Sigmaresektion	0 (0%)
Sigma/Rektumresektion	3 (23%), davon 2 laparoskopisch
subtotale Kolektomie	1 (8%)

**Tabelle 35:** Angewandte Operationsverfahren unter den n=13 Patienten mit Anastomoseninsuffizienz

Zwei weitere Patienten werden bei der Untersuchung der Ursachen und Folgen von undichten Anastomosen im Bereich des Darmes hinzugezogen: Patient (KJ) mit einer Undichtigkeit des Anus praeter und Patient (LM) mit einer Insuffizienz einer zusätzlichen Dünndarmanastomose.

In Tabelle 36 ist die Anastomoseninsuffizienzrate in Abhängigkeit verschiedener allgemeiner Einflussfaktoren dargestellt. Hier ergibt sich kein signifikanter Zusammenhang.

Einflussfaktor	Anastomoseninsuffizienzrate	AI-Rate der Vergl. Gruppe	Irrtumswahrscheinlichkeit (p)	Signifikanz-Niveau
alle Patienten (100)	15 %	x	x	x
Multimorbidität (45/100)	20 %	11 %	20,5 %	—
Alter > 70 Jahre (29/100)	20 %	17 %	76,7 %	—
Geschl. weibl. (vs. m) (32/100)	22 %	12 %	18,66 %	—
lap OP (vs. offen) (20/100)	20 %	14 %	48,4 %	—
BMI > 30 (20/93)	20 %	12 %	38,1 %	—
Diabetes mellitus (14/100)	21 %	14 %	46,8 %	—
UICC III+IV (42/85)	12 %	16 %	56,3 %	—
pT4 (19/93)	16 %	14 %	79,9 %	—
Chefarzt (20/102)	10 %	16 %	48,4 %	—
(Intensivtherapie (30/98))	33 %	6 %	0,03 %	*** <sup>1)</sup>

**Tabelle 36:** Einflussfaktoren auf die Anastomoseninsuffizienzrate, entsprechend der Tabelle 34

<sup>1)</sup> Die Intensivtherapie ist gesondert zu betrachten, da sie meist als *Folge* einer AI indiziert ist, analog zu Tabelle 34. Somit muss sich hier ein niedriger p-Wert ergeben (Umkehrschluss).

Betrachtet man die intra-operativen Infusionsmengen (z.B. überdurchschnittliche Gabe von Kristalloiden, Kolloidalen; jeweils absolut [ml] und in Abhängigkeit der Zeit [ml/h] und Volumenbilanz), lassen sich beim untersuchten Patientenkollektiv ebenfalls keine signifikanten Änderungen der AI-Rate zeigen. Allerdings liegt die intra-operative Gabe von Kristalloiden Lösungen bei allen Patienten entsprechend der üblichen Vorgehensweise deutlich über der Menge von kolloidalen Lösungen (im Mittel 3910 ml bzw. 1436 ml/h Kristalloide und 1408 ml bzw. 502 ml/h Kolloidale). Die Annahme von Gan und Soppit et al.<sup>8</sup> (höhere AI-Rate und verlängerte Darmatonie bei nicht - zielgerichteter Infusionstherapie, Kapitel 4.5.1) lässt sich somit anhand der vorliegenden Daten nicht belegen. Ein Risikofaktor für das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz lässt sich am untersuchten Patientenkollektiv nicht eindeutig identifizieren.

Neben den erheblichen subjektiven Beschwerden der betroffenen Patienten wirkt sich eine Anastomoseninsuffizienz wie in Tabelle 36 dargestellt auf den Behandlungsablauf aus.

<b><u>Dauer</u> bei Patienten mit Anastomoseninsuffizienz (n) <sup>1)</sup></b>	<b>Ø Dauer [Tage]</b>	<b>Ø Dauer bei Pat. ohne AI [Tage](n)</b>	<b>Ø Differenz [Tage]</b>	<b>p<sup>2)</sup> [%]</b>	<b>SN<sup>3)</sup></b>
gesamter Krankenhausaufenthalt (15)	36,0	16,0 (85)	+ 20,0	≈ 0	***
post-op Krankenhausaufenthalt (15)	32,3	11,8 (85)	+ 20,5	≈ 0	***
Kostaufbau (10)	6,4	8,1 (76)	+ 1,7	0,43	***
Darmatonie (13)	4,0	4,9 (80)	+ 0,9	25,4	—
PDK (13)	3,5	4,6 (80)	+ 1,1	10,4	(—)
ZVK (13)	14,9	6,4 (80)	+ 8,5	≈ 0	***
Drainagen (12)	5,6	9,1 (80)	+ 3,5	0,99	***
BDK (13)	4,8	14,2 (78)	+ 9,4	4,94	**
Magensonde (13)	1,2	5,8 (80)	+ 4,6	0,04	***
post-Op Antibiotikatherapie (10)	13,7	3,4 (79)	+ 10,3	≈ 0	***
<b><u>Anteil</u>, bei Pat. mit AI (n)</b>	<b>Anteil</b>	<b>Anteil bei Pat. ohne Anastomoseninsuffizienz</b>	<b>Differenz [%]</b>		
Intensivmedizinische Therapie (14)	71,4 %	23,8 % (84)	+ 47,6 %	0,03	***
Revisionsoperation (15)	86,6 %	1,2 % (86)	+ 85,4 %	≈ 0	***
Komplikationen außer AI (15)	80,0 %	27,1 % (85)	+ 52,9 %	0,01	***
Anus praeter (15)	86,6 %	9,8 % (82)	+ 76,8 %	≈ 0	***
post-Op Antibiotikatherapie (13)	92,3 %	46,3 % (80)	+ 46,0 %	0,20	***

**Tabelle 37:** Auswirkungen einer Anastomoseninsuffizienz auf den Behandlungsablauf

<sup>1)</sup> Revisionsoperationen sind bei der Dauer mit eingerechnet

<sup>2)</sup> Irrtumswahrscheinlichkeit (p, nach  $\chi^2$ -Test, als überdurchschnittlich gelten Werte die mehr als eine Standardabweichung über dem Mittelwert aller Patienten liegen)

<sup>3)</sup> Signifikanzniveau

Die Anastomoseninsuffizienz wirkt sich also entsprechend den Erwartungen auf nahezu alle Aspekte des Behandlungsablaufes in signifikanter bzw. hochsignifikanter Weise aus. Die Darmatonie ist nach der primären Darmresektion zunächst nicht verlängert, jedoch tritt diese nach einem Revisionseingriff erneut auf. Die Notwendigkeit dieser Revisionsoperationen ist ein entscheidender Grund für den deutlich verzögerten Behandlungsablauf.

Einige der untersuchten Parameter der Patienten mit Anastomoseninsuffizienz sind in Tabelle 38 noch einmal zusammengefasst.

Tabelle 38: Patienten mit Anastomoseninsuffizienz

Initialien	Geb.	Alter	Geschl	Anmerkungen	AI bemerkt	Aufenthalt			Int. Ther. Tage	Lokalisation	Verfahren	Anastomose	lap	Op-Dauer [min]	Komplikationen		BMI	Komorbidität	ASA	T	N	M	G	R	UICC I-IV	Verstorben	
						Tage insq.	Tage prä op.	Tage post op.							intra Op	Post Op											
NR	19.03.1936	67,9	m	Revision 5. p.Op Tag; Übermähung und Ileostoma	5. post Op Tag	17	1	15	0	Kolonkarzinom rechte Flexur	Hemikolektomie rechts + rev. OP	Ileo-transv.	0		AI		0		1	0	0	1	0	I			
WJ	08.08.1941	62,6	m	Revision 6. p.Op Tag; Ileostoma	5. post Op Tag	16	28	13	1	Sigmakarzinom	lap. Ant Sigma-Rektum-Resektion + rev. OP	desc.-rekt.	1	300	>4h	AP-Ausris	33,66	5 + Adipositas	2	3	0	0	3	0	II		
WP	02.07.1946	56,5	w	lap zu offen konvertiert; Anastomose in Revisionsop als doppelläufiges Kolostoma ausgeleitet	10. post Op Tag	34	3	30	5	Kolon-Karzinom linke Flexur	Hemikolektomie links	transv.-desc.	0	300	>4h	AI+1	29,41		0	2	4	2	11	3	1	IV	
KF	08.10.1924	78,5	m	Hartmann in Rev.op.;	x	67	4	62	54	Kolon ascendens Karzinom	Laparoskopische Hemikolektomie rechts	Ileo-transv.	1	225	0	AI+3+ARDS+Peritonitis+sept. Schock	14,93	5	2	3	0	0	1	0	II		
DI	01.07.1916	87,0	w	Revision 1.p.op Tag wg. Nachblutung, in der Folge AI konservativ ther.	2. post Op Tag	26	4	21	7	Tubulo villöses Adenom des Zäkums	Laparoskopische Hemikolektomie rechts	Ileo-transv.	1	210	0	AI+Hb wirksame Nachblutung	15,24	5, TEP II, Gammanagelre, Kaudasynndrom mit Harninkontinenz	3	x	x	x	x	x	k. A.		
WT	20.07.1937	65,2	w	Revision am 4. Tag, doppelläufiges Ileostoma	4. post Op Tag	33	4	28	0	Sigma-Karzinom	Laparoskopische Sigma-Rektumresektion erw.	desc.-rekt.	1	265	>4h	AI	24,39	0	2	1	0	0	2	0	I		
RG	09.12.1922	79,9	w	Nofalleingriff wg akutem Ileus durch Ca; Rev. Am 12. post-op. Tag; Zkostoama + Hartmann; 15. Tag sekundärer Bauchdeckenverschluss	12. post Op Tag	38	1	36	7	Karzinom des Kolon transversum	Hemikolektomie links	desc.-rekt.	0	135	0	AI+Sepsis + Peritonitis	25,63	5 + Z.n. Mamma Ca	3	4	1	0	2	0	III		
IR	13.07.1950	52,9	w	Leberresektion bei primär Op.; 7. Tag de- und re-anastomosierung; 2 weitere RevOps; am 21. Tag Ileostoma + Hartmann;	7. post Op Tag	62	3	58	2	Karzinom des Kolon transversum	Subtotale Kolektomie	Ileo-sigm.	0	170	Bluterlust >1000ml	AI+Pleuraerguss+Sepsis;	19,47	0	2	4	1	1	3	x	IV		
SE	04.02.1935	68,0	m	Rev. Am 14. p.op Tag mit Nachresektion und Ileostomaanlage;	13. post Op Tag	30	4	25	25	Kolonkarzinom rechte Flexur	Erweiterte Hemikolektomie rechts	Ileo-desc.	0			AI+ 7+ Peritonitis + AP-Ausris	5+ Z.n. MI			0	x	2	0	k. A.	25. post Op Tag		
SF	17.03.1942	61,4	m	Nachresektion und Hartmann am 7. p.Op Tag	7. post Op Tag	17	1	15	0	Sigma-Karzinom	Anteriore Sigma-Resektion+revision nach 6 Tg	desc.-rekt.	0	90	0	AI+7	31,41	4	2	3	0	x	2	0	k. A.		
LC	09.05.1939	64,0	m	primär Leber und Magen Teilresektion.; Rev am 9. p.Op Tag; Hemikolektomie links wg AI, ileodesc. Stomie als AP; weitere Rev am 21. Tag	8. post Op Tag	46	5	40	0	Kolonkarzinom rechte Flexur	Hemikolektomie rechts	Ileo-transv.	0	180	0	AI+7 + Dünndamperforation	27,44	2+5+Lebermet. + Knochenmet.	2	2	0	1	2	2	IV		
PE	22.01.1924	79,0	w	Revision am 14. p.Op Tag; Nachresektion und Ileodescendostomie; 19. Tag erneute AI + Revision (Hartmann)	14. post Op Tag	47	4	42	17	Kolonkarzinom rechte Flexur	Erweiterte Hemikolektomie rechts	Ileo-transv.	0	210	0	AI+2+Peritonitis+Sepsis	30,46	1+5+COVD	2	3	0	0	2	0	II		
GP	03.02.1934	69,3	m	Revision am 10. p.Op Tag bei V.a. AI, hier Leck im Duodenum; Rev. am 14. Tag; hier AI, Nachresektion und Reanastomosierung	14. post Op Tag	33	2	30	10	Kolon ascendens Karzinom + Dünndarm perf + Anastomoseninsuff + Peritonitis	Hemikolektomie rechts + Revision	Ileo-transv.	0	165	0	AI+Dünndamperforation + 5	21,97	1+2+ Niereninsuff.+COPD	4	3	2	0	2	2	III		
LM	21.09.1924	78,9	w	Zusätzl. Versorgung e. großen ventr. Bauchwandhernie in prim.Op.; 3. Post-op Tag; Revision wg Dünndarmschämie; 10. post-op Tag AI der Dünndarmanastomose und ausgeprägte Nekrosen, Ileo-ascendostomie als Anus praeter, 4 weitere Rev Eingriffe;	10. post Op Tag	51	2	48	48	Sigma-Karzinom	ant. Rektum - Sigmaresektion + mehrere Revisionen	desc.-rekt./Dünndarm	0	480	>4h	AI+1+4+7 + Multiorganversagen + Darmischämie und Perforation	42,04	5+Adipositas p.m. + große Bauchwandhernie	3	2	0	x	2	0	k. A.	48. post-Op Tag	
KJ	22.06.1936	66,5	m	primär Hartmann wegen Colitis ulcerosa; Revision des AP am 11. p-op Tag	11. post Op Tag	23	1	21	0	Sigma-Karzinom	Rektum/Sigmaresektion, Hartmann	Anus praeter	0	315	>4h	AI	27,68	2+5	2	1	0	0	3	0	I		

Schlüssel:

post-Op Komplikationen:

1:Erbrechen 2:Wundinfekt 3:Pneumonie 4:Harnwegsinfekt 5:Ileus

6:Wundheilungsstörung

Komorbidität: 1:KHK 2:Diabetes mell. 3:Niereninsuffizienz 4:Hypertonie

### **3.5.8 Weitere Therapie**

Die weitere Therapie nach dem primären Krankenhausaufenthalt dient der Tumornachsorge im Sinne der frühzeitigen Erkennung von Rezidivtumoren und regelmäßigen Kontrollen der Tumormarker (s. Kapitel 1.1.7 unter Tumornachsorge).<sup>1</sup> Bei entsprechender Indikation (z.B. Stadium UICC III bei R<sub>0</sub>-Resektion) erfolgt die adjuvante, post-operative Chemotherapie. Darüber hinaus kann die Rekonvaleszenz durch eine stationäre Rehabilitationstherapie unterstützt werden. Bei einigen Patienten ist eine weitere stationäre Behandlung aufgrund von Begleiterkrankungen erforderlich, beispielsweise auf einer internistischen Station.

Von insgesamt 104 Patienten erfolgte die weitere Therapie bei 50 (48,1 %) stationär und bei 53 (50,9 %) ambulant. Ein Patient (im Stadium UICC III) verweigerte jegliche Weiterbehandlung. Vier Patienten verstarben während des Klinikaufenthaltes und wurden nicht mit einberechnet.

Die Daten beruhen dabei auf den Empfehlungen zur weiteren Therapie bei Entlassung der Patienten.

- **Tumornachsorge und Rezidivkontrollen**

Rezidivkontrollen werden prinzipiell bei allen betroffenen Patienten entsprechend den Tumornachsorgerichtlinien vorgenommen. Diese bestehen in meist ambulant durchgeführten Kontroll-Koloskopien und Tumormarkerbestimmungen nach dem in Kapitel 1.1.7.6 (Tabellen 4 und 5) dargestellten Schema. Bei 32 von 104 (30,8 %) Patienten bestand die weitere Behandlung ausschließlich aus ambulanten Nachsorgeuntersuchungen ohne eine zusätzliche adjuvante bzw. rehabilitierende Therapie. Von diesen Patienten befanden sich wiederum 8 (25,0 %) im Tumorstadium UICC I, 14 (43,8 %) im Stadium II, keiner im Stadium III und 3 (9,4 %) im Stadium IV (7 Patienten ohne Angabe des Tumorstadiums).

- **adjuvante Chemotherapie**

Eine adjuvante Chemotherapie wurde bei 35 von 108 Patienten (32,4 %) durchgeführt. Aufgrund der fehlenden Indikation (s. Kapitel 1.1.7.5) befand sich unter diesen Patienten keiner in den Tumorstadien UICC I bzw. II.

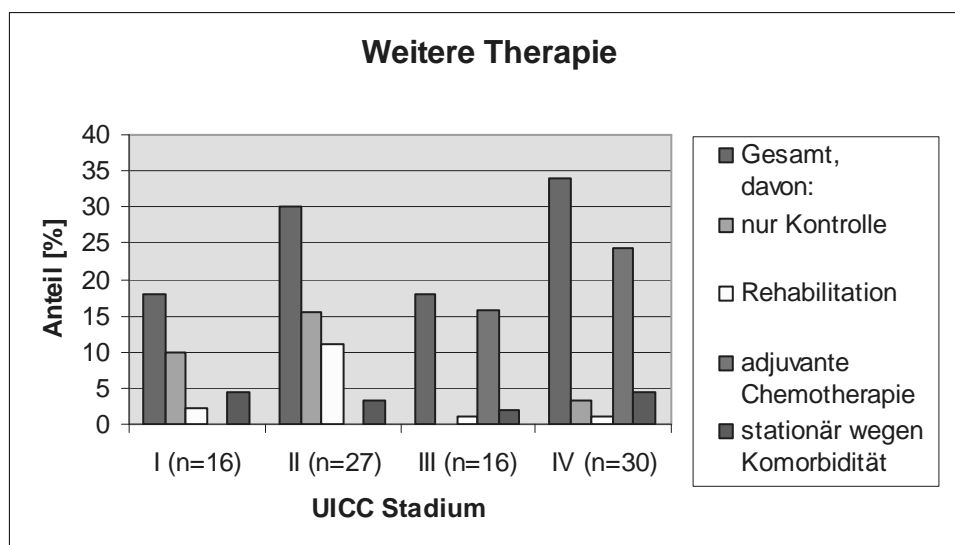
Eine Chemotherapie in kurativer Intention ist im Lymphknoten-positiven Stadium UICC III indiziert, was bei 11 der 35 Patienten (31,4%) der Fall war. Weitere 22 von 35 Patienten (62,9%) befanden sich im metastasierten Tumorstadium UICC IV (bei

zwei Patienten, die sich einer Chemotherapie unterzogen fehlte die Angabe des UICC Stadiums).

- **Rehabilitation**

Nach dem primären Krankenhausaufenthalt begaben sich 16 der 108 Patienten (14,8 %) in eine stationäre Rehabilitationstherapie. Dies war überwiegend bei Patienten der Fall, die sich nicht einer adjuvanten Chemotherapie unterzogen und nicht wegen Begleiterkrankungen stationär weiterbehandelt wurden. Die Mehrzahl dieser Patienten befand sich im Stadium UICC II, während im Stadium I die reine ambulante Tumornachsorge (Kontrolluntersuchungen) überwiegt.

Die Art der weiteren Therapie in Abhängigkeit des Tumorstadiums ist in Abbildung 19 dargestellt.



**Abbildung 19:** Die weitere Therapie nach dem primären Krankenhausaufenthalt. Dargestellt ist jeweils der Anteil der Therapieform unter allen Patienten.

## 4. Diskussion

### 4.1 Statistische Methoden

Die Studie umfasst insgesamt 110 Kolonkarzinom-Patienten, entsprechend den unter Kapitel „2.2 Patienten“ dargestellten Einschlusskriterien. Bei der Auswertung der Daten ist zu berücksichtigen, dass Kontingenztafeln (Vierfeldertafeln) und  $\chi^2$ -Tests auch bei geringen Fallzahlen anwendbar sind, während der alleinige Vergleich von Mittelwerten nicht hinreichend aussagekräftig ist. Die Wahrscheinlichkeit, dass Mittelwertabweichungen nicht zufällig bedingt sind, gibt das Signifikanzniveau der statistischen Tests wider.<sup>9</sup>

Statistische Untersuchungen können die Richtigkeit einer zugrunde liegenden These zwar bekräftigen, aber nicht beweisen. Dies gilt für alle Naturwissenschaftlichen Untersuchungsmethoden.<sup>34</sup>

Somit sind beispielsweise sehr kleine Irrtumswahrscheinlichkeiten (p) als ein deutlicher Hinweis für die Richtigkeit des angenommenen Zusammenhangs zu werten, jedoch nicht als Beweis.<sup>34</sup> Dennoch stellen statistische Untersuchungen eine wichtige Grundlage für das Erstellen oder Modifizieren von Behandlungsrichtlinien dar. (Siehe auch Kapitel 2.3 Statistische Methoden)

Zum Teil weicht die Zahl der untersuchten Fälle von der Gesamtzahl der Patienten ab. Dies liegt zum Einen an der teilweise unvollständigen Dokumentation, zum Anderen werden einzelne Patienten-Untergruppen gesondert betrachtet, wie beispielsweise Patienten mit Anastomoseninsuffizienz (n=15).

Einige Ergebnisse auf der Basis sehr geringer Fallzahlen sind daher kritisch zu betrachten. (wie Beispielsweise Patienten, die keinen PDK erhielten oder Patienten mit Anus praeter- Anlage nach einer Revisionsoperation)

### 4.2 prä-operativer Klinikaufenthalt, Op-Vorbereitung und prä-operative Diagnostik

Der prä-operative Krankenhausaufenthalt dauert im Mittel 3,1 Tage. Abweichungen ergeben sich in erster Linie bei Patienten mit höherem Lebensalter oder ausgeprägter Komorbidität. 39 von 110 (35,5%) Patienten hatten nur einen prä-operativen Aufenthaltstag. Ein beeinflussbarer Faktor bei elektiv durchgeführten Operationen ist der Wochentag der Krankenhausaufnahme. Der prä-operative

Klinikaufenthalt verlängert sich durchschnittlich um 1,75 Tage, der Gesamtaufenthalt um 3,5 Tage bei Aufnahmen an einem Donnerstag oder einem Freitag ( $\chi^2$ -Test nicht signifikant). Dies ist möglicherweise darauf zurückzuführen, dass einige diagnostische und andere Maßnahmen im Rahmen der Krankenhausaufnahme und Op-Vorbereitung an bzw. vor Wochenenden üblicherweise auf den nächsten Werktag verschoben werden.

Eine komplette Koloskopie ist bei jedem Kolonkarzinompatienten prinzipiell indiziert und wurde bei 99% der untersuchten Patienten durchgeführt (ein Patient mit operativem Notfalleingriff nach Darmperforation). Ist ein stenosierendes Karzinom endoskopisch nicht passierbar, sollte die Untersuchung post-operativ zum Ausschluss eines Zweit-Karzinoms wiederholt werden. Bei Notfalleingriffen muss in Ausnahmefällen auf eine prä-operative Endoskopie verzichtet werden.<sup>1,29</sup>

Eine Koloskopie im Rahmen der Operationsvorbereitung verlängert den Krankenhausaufenthalt um 1,75 Tage - für den Fall, dass diese nicht ambulant, sondern während des Klinikaufenthaltes durchgeführt wird ( $p_{\chi^2}=6\%$ ). Dies trifft auf 75% der untersuchten Patienten zu. Aus Gründen der operativen Sicherheit und zur Sicherung der Indikation kann auf eine prä-operative Endoskopie im Krankenhaus jedoch häufig nicht verzichtet werden.

Eine mittlerweile etablierte Technik zum prä-operativen Staging und zur Op-Vorbereitung ist die Computertomografie des Abdomens in Doppel- / Tripel-Kontrastdarstellung. Diese Untersuchung wurde bei 82% der Patienten durchgeführt (Sonografie 44%) und hatte keine Auswirkung auf die Länge des Krankenhausaufenthaltes. Der Computertomografie wird eine Sensitivität von 75-87% für die Erkennung von Fernmetastasen und 45-73% für die Erkennung von befallenen Lymphknoten zugeschrieben.<sup>22</sup> Neben den Stuhluntersuchungen auf okkultes Blut ist die so genannte virtuelle Koloskopie mittels Computertomografie (CT-Kolonografie) ein alternatives Verfahren zur Endoskopie im Rahmen von Screening bzw. Krebsvorsorgeuntersuchungen. Zwar ist die Sensitivität geringer (erkennbar sind polypöse Läsionen ab einer Größe von 6 mm)<sup>35</sup>, jedoch dürfte die Bereitschaft, sich dieser Untersuchung zu unterziehen bei einigen Patienten aufgrund der geringeren Invasivität (keine Schmerzbelastung) höher sein.<sup>35</sup>

Unter den Patienten, bei denen eine weiterführende Diagnostik wie MRT, Schädel- oder Lungen- CT, PET oder Endosonografien durchgeführt wurde, befanden sich 82% entweder im metastasierten Stadium UICC IV, oder im nicht beurteilbaren



Metastasenstatus pM<sub>x</sub> (hier post-op. durchgeführt, n=4). Die Indikation zur Durchführung dieser weiterführenden Diagnostik während des stationären Aufenthaltes ist daher gerechtfertigt.

Die Tumormarker CEA und Ca 19-9 wurden bei 97% der Patienten prä-operativ bestimmt. Wie unter 3.2 dargestellt, bestätigt die vorliegende Studie, dass der Anteil falsch-negativer Tests (entsprechend den nicht erkannten Karzinomen) in frühen Tumorstadien derart hoch ist, dass dieses Verfahren keinesfalls als Screeningmethode zur Früherkennung, sondern allein für die post-operative Verlaufskontrolle von Bedeutung ist.

Bei Vorhandensein von ausreichenden personellen Kapazitäten und entsprechender Planung sollte die prä-operative Diagnostik und OP-Vorbereitung bei der Mehrzahl der Patienten innerhalb eines Tages durchführbar sein. Vor allem in Fällen, in denen die prä-operative Diagnostik teilweise bereits ambulant durchgeführt wurde, da in der Regel hierfür kein stationärer Aufenthalt notwendig ist.

#### **4.3 Dauer des Krankenhaus-Aufenthaltes**

Im Sinne einer zügigen Rekonvaleszenz zur Förderung des subjektiven Wohlbefindens der Patienten, aber auch aus ökonomischen Gründen spielt die Hospitalisierungsdauer eine erhebliche Rolle.<sup>2</sup> Zudem steigt bei einem längeren Krankenhausaufenthalt das Risiko für das Auftreten allgemeiner post-operativer Komplikationen, bedingt durch längere Immobilisation oder nosokomiale Infektionen.<sup>8</sup> Aus diesen Gründen und insbesondere im Zusammenhang mit der Veränderung der Kostenerstattung nach Einführung des DRG-Systems kommt der Verkürzung der Krankenhausverweildauer eine zunehmende Bedeutung zu.<sup>2</sup>

Eine Beschleunigung der Rekonvaleszenz mit Hilfe multimodaler und interdisziplinärer Therapiekonzepte (regelmäßige Anwendung der Periduralanästhesie, frühzeitige Mobilisierung und forcierter Kostenaufbau) sind wesentliche Bestandteile der Fast Track Chirurgie. Hier erfolgt die Entlassung zwischen dem 3. und dem 7. post-operativen Tag (im Mittel etwa 4,7 Tage[Schwenk])<sup>2</sup>, ohne dass anhand der bisher vorliegenden Studien vermehrt Komplikationen auftreten.<sup>2,8</sup>

Die durchschnittliche Klinikaufenthaltsdauer der untersuchten Patienten betrug insgesamt 18,7 Tage (Range: 5 – 67 Tage, n=110) und post-operativ 14,6 Tage (Median:12 Tage, Vgl. hierzu auch Abbildung 14 und 15, Kapitel 3.3). Innerhalb einer

Studie zur Fast Track Chirurgie am Klinikum Großhadern <sup>12</sup> [Wichmann et al., unveröffentlichte Daten zu n=40 Patienten] betrug der mittlere post-operative Aufenthalt 6,8 Tage.

Auch die Patienten mit einem post-operativ komplikationslosen Verlauf ohne schwere Zusatzerkrankungen und Fernmetastasen in den frühen Tumorstadien UICC I und II (n=17) hatten mit durchschnittlich 9,3 Tagen einen längeren post-operativen Aufenthalt als die Patienten der Fast Track Studien.

Folgende Einflussfaktoren wirkten sich bei den untersuchten Patienten signifikant verlängernd auf die Verweildauer aus (vgl. Tabelle 19, Kapitel 3.3):

- |                                                                   |           |
|-------------------------------------------------------------------|-----------|
| ▪ Anastomoseninsuffizienz                                         | [p≈0]     |
| ▪ post-op. Komplikationen zusammengefasst (Kapitel 3.3)           | [p≈0]     |
| ▪ Wundheilungsstörungen                                           | [p=0,07‰] |
| ▪ Anlage eines Anus praeternaturalis                              | [p=0,07‰] |
| ▪ Multimorbidität der Patienten                                   | [p=0,2%]  |
| ▪ Operationsdauer > 4 Std. und intra-op. Blutverlust > 1000 ml    | [p=2,6%]  |
| ▪ Tumorstadium UICC IV                                            | [p=6,2%]  |
| ▪ ASA Status ≥ 3                                                  | [p=7,7%]  |
| ▪ Wochentag der Krankenhausaufnahme                               | [p=14%]   |
| ▪ Operation vom Chefarzt durchgeführt (hier: Aufenthalt verkürzt) | [p=5,5%]  |

Die bei 15 % der Patienten aufgetretene Anastomoseninsuffizienz hatte dabei mit Abstand den deutlichsten Effekt. (siehe Kapitel 3.5.7.1; 4.5.1)

Die Operationstechnik nach offenen oder laparoskopischen Verfahren hatte dagegen keine signifikante Auswirkung und scheint eine untergeordnete Rolle zu spielen, was den Ergebnissen der Studien von Schwenk et al. entspricht.<sup>2,8</sup> Dagegen ergaben Studien von Veldkamp et al. (n=1248 Kolonresektionen)<sup>36</sup>, Koh<sup>39</sup> und Zheng et al.<sup>38</sup> einen verkürzten Krankenhausaufenthalt bei Patienten mit laparoskopischen Operationen.

Der Unterschied in der Klinikverweildauer zwischen den untersuchten Patienten und den Patienten der Fast Track Studien fällt insgesamt sehr deutlich aus. Die Ergebnisse bezüglich des Krankenhausaufenthaltes und der Dauer des post-operativen Verlaufes lagen zudem deutlich über den zu Beginn der Studie gestellten Erwartungen. Modifikationen der peri-operativen Therapie (hier vor allem der post-operativen Therapie, siehe Kapitel 3.5 und 4.5) im Sinne einer frühzeitigen Restitution der Patienten erscheinen deshalb dringend erforderlich.

#### 4.4 Die Operation

Die **Operationsdauer** unterliegt von Patient zu Patient relativ großen Schwankungen zwischen einer und acht Stunden Länge (im Mittel 3h/8'). Allgemein gültige Einflussfaktoren wie Körpergewicht, Tumorstadium oder –Lokalisation, und ASA-Wert ließen sich bei den untersuchten Patienten nicht identifizieren. Lediglich bei der Anwendung laparoskopischer Verfahren dauerte die Operation mit 3h und 56 Minuten im Mittel 61 Minuten länger als bei offenen Verfahren (signifikant mit  $p=0,14\%$ ). Die Wahl der **operativen Zugangstechnik** sowie die Operationsdauer hatten innerhalb der Studie wenig Einfluss auf intra- und post-operative Komplikationsraten und die Krankenhausaufenthaltsdauer. Bezüglich der Radikalität und des onkologischen Ergebnisses bzw. post-operativer Morbidität und Mortalität unterscheiden sich die beiden Verfahren anhand der Ergebnisse zahlreicher Studien nicht.<sup>22,24,36,37</sup>

Auch innerhalb der Fast Track Studie von Schwenk et al.<sup>2</sup> wirkt sich die Operationstechnik nur geringfügig auf die Rekonvaleszenz, den Bedarf an Schmerzmitteln und die Aufenthaltsdauer der Patienten aus.<sup>2,24</sup> Andere Studien fanden allerdings einen kürzeren Krankenhausaufenthalt, kürzere Darmatonie und einen geringeren Bedarf an Schmerzmedikation nach laparoskopischen Kolonresektionen.<sup>36,38,39</sup>

In Abhängigkeit des Operateurs zeigt sich eine signifikant kürzere Operationsdauer bei den vom Chefarzt durchgeführten Operationen (vgl. Kapitel 3.4.1).

Auffällig waren zudem intra-operativ deutlich positiv bilanzierte **Infusionsmengen**.

Die mit durchschnittlich +2416 ml positive Flüssigkeitsbilanz (vgl. Kapitel 3.4.4) während der Operation ist durch mehrere Gründe zu relativieren. Zum einen ist durch die prä-operative orthograde Darmspülung mit hypertonen Lösungen ein zusätzliches Volumendefizit zu erwarten. Zum anderen besteht bei allen Vollnarkosen ein relativer (intravasaler) Volumenmangel durch die medikamentös bedingte Gefäßweitstellung und eine Flüssigkeitsumverteilung zugunsten des extravasalen Raumes.<sup>15</sup> Dieser Volumenmangel soll mittels einer positiv bilanzierten Volumengabe ausgeglichen werden. Nicht unerheblich dürfte der Flüssigkeitsverlust durch Verdunstung über die offene Operationswunde sein. Hierfür spricht auch, dass die mittlere Infusionsmenge pro Zeit bei laparoskopischen Operationen mit 1133 ml/h deutlich niedriger ist als bei offenen Operationen mit 2202 ml/h.

Jedoch erscheint die Volumenbilanz auch unter Berücksichtigung dieser Gegebenheiten deutlich positiv (in einigen Fällen 5-7 l positive Bilanz), wodurch die Möglichkeit einer generalisierten Ödembildung besteht. Dieser Tatsache wird eine ungünstige Auswirkung auf die Wundheilung, insbesondere bei ödematösem Gewebe im Bereich der Darmanastomose (evtl. mit in der Folge auftretender Anastomoseninsuffizienz) zugeschrieben.<sup>8</sup> Zudem besteht so möglicherweise ein erhöhtes Risiko für kardiale und pulmonale Komplikationen, sowie eine länger andauernde post-operative Darmatonie.<sup>4,8</sup> 26 von 89 Patienten (29%) erhielten eine um 3 und mehr Liter überbilanzierte intra-operative Volumentherapie. Eine besser angepasste Volumengabe und im Verhältnis vermehrte Anwendung kolloidaler Infusionslösungen könnte der Ödembildung entgegen wirken und gleichzeitig die Mikrozirkulation verbessern.<sup>8</sup>

Als **intra-operative Komplikationen** wurde ein Blutverlust von über 1000 ml (10/90 Patienten; 11%) und eine mit über 4 Stunden verlängerte Operationsdauer (21/98; 21%) gewertet. Eine versehentliche Tumoreröffnung durch den Operateur war nicht dokumentiert und anästhesiologische Notfälle traten bei keinem der Patienten auf. Der Blutverlust zeigte sich in signifikanter Weise abhängig vom diastolischen Blutdruck der Patienten. Hier ist jedoch anzumerken, dass die vom Anästhesiologen angegebenen Mengen des intra-operativen Blutverlustes nur geschätzte Werte darstellen. Bei Patienten mit einem erhöhtem diastolischen Blutdruck ( $\geq 90$  mm Hg, post-operativer Wert) lag der Blutverlust im Mittel bei 815 ml. Der  $\chi^2$ -Test bei diesen Patienten (n=91) ist mit  $p=1,0\%$  im Ergebnis signifikant für einen Blutverlust von über 500 ml. Hierzu liegen derzeit keine weiteren vergleichbaren Studien vor.

Daneben ergeben sich deutliche Mittelwertabweichungen bei den verschiedenen Operationsverfahren (offen:  $\bar{x}$ 483; laparoskopisch:  $\bar{x}$ 225ml;  $p=9,3\%$ ), vergleichbar mit Veldkamp et al. ( $\bar{x}$ 175 ml vs. 100ml;  $p=0,01\%$ )<sup>36</sup>, sowie in Abhängigkeit des Tumorstadiums und des body-mass-index (siehe Kapitel 3.4.2 –Blutungen).

Demnach würden Patienten mit einem höheren body-mass-index sowohl relativ als auch absolut weniger Blut verlieren. Bei einem BMI unter 25 lag der mittlere Blutverlust bei 483 ml, bei einem BMI über 30 bei 333 ml. In Relation zum jeweiligen Körpergewicht und damit zum gesamten Blutvolumen lag der Blutverlust bei denselben Patienten bei 11,6% bzw. 5,6% des Gesamtblutvolumens (Kapitel 3.4.2). Die statistischen Tests ( $\chi^2$ , 2x3 -  $\chi^2$  und Trendanalyse) für diesen Zusammenhang fallen jedoch mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von über 40% negativ aus. Der

scheinbare Trend ist möglicherweise zufallsbedingt. Auch hier lagen keine Vergleichsstudien vor.

#### 4.5 Post-operativer Verlauf

Während des post-operativen Verlaufes zeigen sich mehrere Ansatzmöglichkeiten um die allgemeine Komplikationsrate zu minimieren und die Aufenthaltsdauer der Patienten zu verkürzen (vgl. auch Kapitel 4.3, 3.3, 3.4 und 3.5.7) <sup>2,3,8</sup>.

- Minimierung der post-traumatischen Stressreaktion durch:
- adäquate Schmerztherapie (PDA, Verzicht auf systemische Opiatgabe)
- frühzeitige Mobilisation und forcierter Kostaufbau
- Verkürzung der post-operativen Darmatonie
- nach Möglichkeit Verzicht auf Drainagen und parenterale Ernährung
- frühzeitige Entfernung von Magensonde, BDK und ZVK
- Vermeidung von Flüssigkeitsüberlastung
- frühzeitige Erkennung und Therapie post-operativer Komplikationen  
→ dementsprechend eingehende Aufklärung des Patienten vor Entlassung
- intensivierete und motivierende Betreuung des Patienten

Die Dauer der post-operativen Darmatonie lässt sich wie erwähnt durch einen forcierten Kostaufbau und eine frühzeitige Mobilisierung der Patienten verkürzen. Eine wichtige Voraussetzung hierfür ist eine adäquate Schmerztherapie durch regelmäßige Anwendung der Periduralanästhesie mit gleichzeitigem Verzicht auf systemische Opiatgabe (letztere bewirkt neben Übelkeit und Erbrechen selbst eine Darmatonie).<sup>16</sup> Die intra-operativ eingesetzten Opiate spielen aufgrund ihrer relativ kurzen Halbwertszeit (bei totaler i.v. Anästhesie (TIVA) z.B.: Remifentanil (Ultiva®); HWZ 3-10 min) eine untergeordnete Rolle, zumal eine intra-operative Darmatonie erwünscht ist.<sup>15,16</sup> Von den untersuchten Patienten erhielten 86% eine Periduralanästhesie. Diese sollte nach Möglichkeit bei allen Patienten angestrebt werden. In der aktuellen Untersuchung war bei 59% der Patienten eine post-operative, systemische Opiatgabe (inklusive PCA) notwendig (Kapitel 3.5.5). Hier ist sicherlich durch eine weitere Optimierung der Schmerztherapie eine Reduzierung des Opiatbedarfs möglich.<sup>4,8</sup>

Post-operativer Übelkeit und Erbrechen sind rechtzeitig medikamentös mit Antiemetika entgegen zu wirken. Diesbezüglich zeigt sich auch die Anwendung der TIVA den herkömmlichen Narkosetechniken mit Einsatz von Lachgas und volatilen Anästhetika überlegen.<sup>8</sup> Bei persistierender Darmatonie bzw. Obstipation lässt sich die Darmtätigkeit mit prokinetisch wirksamen Medikamenten stimulieren. Bei

ausreichend frühzeitig abgeschlossenem Kostaufbau könnte auf eine parenterale Ernährung ganz oder teilweise verzichtet werden, da diese eine weitere, nicht unerhebliche Volumenbelastung und Einschränkungen in der Mobilität der Patienten bedingt.

Ebenso förderlich wäre eine frühzeitige Entfernung bzw. ein Verzicht auf Katheter und Drainagen. Bei allen untersuchten Patienten (100%) mit entsprechend vollständiger Dokumentation wurden während der Narkose jeweils ein Blasendauerkatheter, eine Magensonde und ein zentraler Venenkatheter (ZVK) gelegt. 91 % der Patienten erhielten perkutane Wunddrainagen. Die Verweildauer dieser Katheter und Drainagen ist in Kapitel 3.5.3 dargestellt. Magensonden könnten bereits bei Extubation, Blasendauerkatheter und Drainagen am ersten post-operativen Tag entfernt werden.<sup>2,8</sup> Bei Patienten mit und ohne Verwendung von Drainagen ergab sich kein signifikanter Unterschied in der Krankenhausverweildauer. Allerdings ist die Beurteilbarkeit dieses Zusammenhangs aufgrund der sehr geringen Anzahl an Patienten ohne Drainagen (n=7) eingeschränkt.

Petrowsky et al.<sup>17</sup> fanden innerhalb einer großen Metaanalyse keinerlei Evidenz für Vorteile routinemäßiger Anwendung von prophylaktischen Drainagen nach verschiedenen viszeralchirurgischen Eingriffen. Hier ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in der post-operativen Komplikationsrate bei kolorektalen Operationen mit und ohne Drainagen. Nach Leberresektionen und Appendektomien wirkte sich der Einsatz von Drainagen innerhalb dieser Studie sogar negativ auf die Wundheilung aus.<sup>17</sup>

Wichmann<sup>44</sup> und Schwenk et al. verwendeten intra-peritoneale Drainagen nur in begründeten Ausnahmefällen.<sup>2,8</sup>

Auch eine übermäßige intra- und peri-operative Infusionstherapie sollte vermieden werden, da diese zu Ödemen führen – und sich damit negativ auf die Wundheilung und Darmatonie auswirken kann.<sup>4,8</sup> Die Patienten erhielten während den ersten post-operativen Tagen im Mittel ca. 7,8 Liter kristalloide Infusionen.

Die post-operative Therapie könnte sich demnach unter Berücksichtigung der genannten Punkte und der Studienergebnisse an folgendem, überarbeitetem Schema der fast track Chirurgie orientieren.

<b>Grundprinzipien der fast track Kolonchirurgie</b>	
<b>Zeitpunkt</b>	<b>ärztliche und pflegerische Maßnahmen</b>
prä-operativ	prä-operative Diagnostik und –staging <i>soweit nicht ambulant erfolgt</i> ; wenn möglich keine Klinikaufnahme an einem Donnerstag/Freitag; Operationsaufklärung; Gespräch mit Patient und angehörigen; avisierte Entlassung ab 3. post-operativen Tag; perorale Darmlavage; Prämedikation;
intra-operativ	(Parecoxib 40mg i.v.; single shot Antibiose); thorakale kombinierte PDA (LA + Opioid) als chirurgische Empfehlung bei allen Patienten; zielgerichtete intra-operative Volumengabe und Einsatz kolloidaler Infusionen; Vermeidung einer Hypothermie; größte Sorgfalt bei der Anlage der Darmanastomose; perkutane, intra-peritoneale Drainagen nur in begründeten Ausnahmefällen; Entfernung der Magensonde bei Extubation;
Op-Tag	Verlegung aus Aufwachraum auf die Normalstation; Begrenzung der post-operativen Infusionsmenge auf 500 ml Elektrolytlösung; kontinuierliche PDA; Parecoxib 40 mg i.v.; nach Möglichkeit Vermeidung von systemischen Opiaten; Magnesiumoxid 300 mg 3x/Tag bis 1. Stuhlgang; ab 2. post-op. Stunde Tee (max. 1,5 l), Joghurt; ab 5. post-op. Stunde Mobilisation: einmal laufen über den Stationsflur + 2 Std. sitzen im Stuhl;
1. post-operativer Tag	kontinuierliche PDA; Valdecoxib 2x20mg oral; Vermeidung von systemischen Opiaten; Magnesiumoxid 300 mg 3x/Tag bis 1. Stuhlgang; Krankenhausbasiskost; Trinkmenge >1500ml beachten; Mobilisation aus dem Bett mind. 8 Std.; mindestens 2x laufen auf dem Stationsflur; Drainagen (falls vorhanden) und BDK entfernen
2. post-operativer Tag	Entfernung des ZVK; Auslassversuch der PDA; Valdecoxib 2x20mg oral; wenn möglich PDK ↑; Magnesiumoxid 300 mg 3x/Tag bis 1. Stuhlgang; Krankenhausbasiskost; Trinkmenge >1500ml beachten; vollständige Mobilisation;
3. post-operativer Tag	Valdecoxib 2x20mg oral; Magnesiumoxid 300 mg 3x/Tag bis 1. Stuhlgang; Krankenhausbasiskost; Trinkmenge >1500ml beachten; vollständige Mobilisation; Entlassungsgespräch mit Patienten und Angehörigen; Aufklärung über post-stationären Verlauf und mögliche post-operative Komplikationen (bei Auftreten Wiedervorstellung); Ernährungsberatung;
4. post-operativer Tag	Valdecoxib 2x20mg oral; Magnesiumoxid 300 mg 3x/Tag bis 1. Stuhlgang; Krankenhausbasiskost; Trinkmenge >1500ml; vollständige Mobilisation; Abschlussgespräch mit Patienten und Angehörigen; Entlassung ab Mittag;
8. post-operativer Tag	Ambulante Wiedervorstellung; Entfernung des Hautnahtmaterials; Besprechung des histologischen Befundes; ggf. Planung einer adjuvanten Therapie;

**Tabelle 39:** überarbeitete Version der Leitlinien zur fast track Chirurgie

Die Häufigkeit der hier erfassten allgemeinen post-operativer Komplikationen (Übelkeit+Erbrechen, Pneumonie, Harnwegsinfekt, Sepsis, s. Kapitel 3.5.7) beträgt innerhalb der Studie 19%, die spezifische, operationsbedingte Komplikationsrate 21%. Marusch et al. fanden unter n=2293 Kolonkarzinompatienten eine allgemeine post-operative Komplikationsrate von 27% (konventionelle Therapie)<sup>3</sup> und eine operationsspezifische Komplikationsrate von 21,8%. (Longo et al.: allgemeine Komplikationen 28%, n=5853<sup>23</sup>). Die verschiedenen Studien diesbezüglich sind relativ schwer direkt miteinander Vergleichbar, da teilweise unterschiedliche Komplikationen zusammengefasst wurden. Beispielsweise zieht Marusch als allgemeine Komplikationen auch prolongiertes Fieber und renale Komplikationen heran. Übereinstimmend zeigt sich zumindest keine erhöhte – sondern anhand bisher veröffentlichter Studien eher eine verminderte Komplikationsrate im Rahmen der multimodalen Behandlungskonzepte der Fast-Track Chirurgie mit dem Ziel einer beschleunigten Rekonvaleszenz.

Der Anteil chirurgischer Komplikationen liegt bei 21%. Insgesamt traten bei 38% der Patienten eine oder mehrere post-operative Komplikationen auf. Die Studie zur Fast-Track Therapie von Schwenk ergab bei n=64 Patienten eine allgemeine und chirurgische Komplikationsrate von jeweils 8%.<sup>2</sup> Die Häufigkeit allgemeiner, durch Immobilisation und verlängerte Hospitalisation bedingter Komplikationen lässt sich allein durch die Verkürzung des Krankenhausaufenthaltes beeinflussen. Hilfreich im Sinne der Früherkennung und Vermeidung der Komplikationen erscheint zudem ein intensiviertes post-operatives Behandlungskonzept.

Anhand der vorliegenden Studie wird deutlich, dass bei vielen der genannten Punkte ein Spielraum für Verbesserungen besteht. Alle untersuchten Punkte bezüglich der Dauer des früh- postoperativen Verlaufs weisen beispielsweise eine erhebliche Diskrepanz zu den Ergebnissen verschiedener Studien zur Fast Track Kolonchirurgie auf. Dabei führt der beschleunigte post-operative Ablauf der Therapie im Rahmen der Fast-Track Studien keineswegs zu erhöhten Komplikationsraten. Während die Häufigkeit des Auftretens allgemeiner post-operativer Komplikationen erwartungsgemäß niedriger liegt, traten hier auch die chirurgischen (operationsbedingten) Komplikationen seltener auf.<sup>2</sup> Die bisher übliche Vorgehensweise der peri-operativen Therapie sollte demnach in jedem Fall überdacht werden.



Um die Modifikationen der Therapie im Sinne einer früheren Rekonvaleszenz realisieren zu können bedarf es einer intensivierten personellen Betreuung der Patienten.<sup>2</sup> Die damit verbundenen höheren Kosten dürften jedoch durch einen deutlich kürzeren Krankenhausaufenthalt mehr als ausgeglichen werden. Anhand der bisherigen Studienlage wäre eine Verkürzung des durchschnittlichen Krankenhausaufenthaltes um mindestens 5 – 7 Tage (dieser Studie entsprechend um etwa 40%) und damit allein der durch die Liegedauer verursachten Kosten ohne weiteres möglich. Dieser Effekt würde sich längerfristig nicht nur Betriebs- sondern auch Volkswirtschaftlich (verkürzte Arbeitsunfähigkeit der Patienten etc.) widerspiegeln.

Um die Behandlungskonzepte dahingehend umzustellen bedarf es nicht zuletzt einer gewissen Überzeugungsarbeit bei allen an der Therapie beteiligten Kräften, da diese Therapiemodifikationen ein uneingeschränktes interdisziplinäres Zusammenwirken voraussetzen.

#### **4.5.1 Anastomoseninsuffizienz**

Als eine der schwerwiegendsten Komplikationen nach einer Darmresektion ist die Anastomoseninsuffizienz gesondert zu nennen.<sup>30</sup> Diese trat bei 13 von 100 (13%) der untersuchten Patienten auf. Darunter waren zwei Patienten, bei denen eine AI erst nach einem sekundären Revisionseingriff auftrat, welcher aus einem anderen Grund indiziert war. (ein Patient (DI) wegen einer Nachblutung, ein Patient (GP) wegen einer Dünndarmperforation).

Damit lag die Insuffizienzrate in dieser Stichprobe deutlich über den Ergebnissen anderer Studien. Während eines längeren Zeitraumes von Januar 2002 bis Dezember 2004 (3 Jahre) betrug die Insuffizienzrate nach Darmresektionen bei Kolonkarzinomen am Klinikum Großhadern 8,5% (n=306). Marusch et al. fanden bei n=2293 Patienten eine AI-Rate von 3,7% (konventionelle Therapie)<sup>3</sup> und Kockerling et al.<sup>40</sup> 2,9% bei n=1143 Patienten.

Leckagen im Bereich der Anastomose führen von lokalen Wundheilungsstörungen bis hin zu Peritonitis und Sepsis mit in der Folge verminderten post-operativen Langzeit Überlebensraten.<sup>6</sup> Die Studie von McArdle et al. zu 2235 Patienten mit Kolorektalem Karzinom ergab eine Verminderung der 5-Jahresüberlebensrate von 66,9% auf 42% bei Patienten mit Anastomoseninsuffizienz unabhängig vom Tumorstadium ( $p < 0,1\%$ )<sup>41</sup>. Die AI-Rate unter diesen Patienten (Anastomosen in

Kolon und Rektum) betrug 3,8%. Auch im subklinischen Verlauf bei rein radiologisch nachgewiesener Undichtigkeit ist die Überlebensrate der Patienten verschlechtert.<sup>6</sup> In der Mehrzahl der Fälle ist in der Folge eine Revisionsoperation erforderlich, teilweise mit Anlage eines künstlichen Darmausgangs.<sup>30</sup> Dies ist mit gravierenden körperlichen und psychischen Belastungen für den Patienten verbunden. Daneben wird der postoperative Behandlungsablauf in verschiedenen Punkten erheblich kompliziert. Die Auswirkungen auf den Krankenhausaufenthalt und den Behandlungsablauf sind in Kapitel 3.5.7.1 und Tabelle 36 dargestellt.

Die Ergebnisse mehrerer Studien stimmen darin überein, dass das Risiko einer Anastomoseninsuffizienz bei distalen Lokalisationen (distales Rektum) am höchsten ist.<sup>30,40,42,43</sup> Durch Anlage eines protektiven Stomas proximal der Anastomose wird das Risiko wiederum deutlich reduziert.<sup>30</sup> Innerhalb der Studie kam es am häufigsten nach Durchführung einer rechten Hemikolektomie zu Anastomoseninsuffizienzen. (Tabelle 35)

Als Ursachen für das Auftreten von Anastomoseninsuffizienzen sind lokale Durchblutungsstörungen und Fehler in der Naht- und Anastomosetechnik zu nennen, welche jedoch nicht in jedem Fall gefunden werden können.<sup>6</sup> Die Studie von Yeh et al.<sup>43</sup> ergab bei n=978 Patienten eine erhöhte AI-Rate bei Verwendung von Saug-Spül Drainagen des kleinen Beckens. Da ein Nutzen der routinemäßigen Anwendung post-operativer Wunddrainagen ohnehin nicht gezeigt werden konnte<sup>17</sup> ist dies ein weiterer Grund, nur in Ausnahmefällen darauf zurück zu greifen. Bei Rektumkarzinomen ist das Risiko nach Durchführung einer prä-operativen Bestrahlung zusätzlich erhöht.<sup>42</sup>

Für das Risiko einer Anastomoseninsuffizienz konnte bei den untersuchten Patienten kein allgemein gültiger Einflussfaktor (wie Patientenalter und -Geschlecht, Komorbidität, BMI, Tumorstadium etc., siehe Kapitel 3.5.7.1) identifiziert werden. Inwiefern die Anastomoseninsuffizienzrate den post-operativen Maßnahmen unterliegt ist unklar. Ein forciertes Kostenaufbau und frühzeitige Mobilisierung wirkte sich hier in den bisherigen Studien der Fast Track Therapie nicht negativ aus.<sup>2,8</sup>

Einer zielgerichteten intra-operativen Volumengabe wird zudem auch eine Bedeutung für die Anastomosenheilung zugeschrieben.<sup>8</sup> Ziel ist es, die Mikrozirkulation der Darmschleimhaut aufrecht zu erhalten und dabei die Bildung von Ödemen in diesem Bereich zu vermeiden. Dies kann durch die betonte Verwendung kolloidaler Infusionslösungen und die Vermeidung einer peri-operativen

Volumenbelastung erreicht werden.<sup>8</sup> Anhand der vorliegenden Daten ließ sich diese These jedoch nicht stützen. Beispielsweise bewirkte die überdurchschnittliche Gabe von Kristalloiden und Kolloidalen (jeweils absolut [ml], in Abhängigkeit der Zeit [ml/h] und positive Volumenbilanz) beim untersuchten Patientenkollektiv keine signifikanten Änderungen der AI-Rate.

#### **4.5.2 Post-operative Diagnostik**

Die post-operativ durchgeführten diagnostischen Maßnahmen wirkten sich nicht auf die Aufenthaltsdauer aus. Diese waren überwiegend aufgrund von Komplikationen indiziert.

Das post-operative Tumorstaging ist entscheidend für die Wahl der weiteren Therapie. Für zuverlässige Aussagen bezüglich des Tumorstadiums ist eine Mindestanzahl untersuchter Lymphknoten notwendig (nach allgemeiner Übereinkunft mindestens 12).<sup>1,13</sup> Es zeigte sich, dass diese Zahl in einigen Fällen (19 %) unterschritten wurde. Unter Umständen kann eine solche Angabe des LK-Status, wie beispielsweise pN0 (0/5), in der Folge dazu führen, dass auf eine adjuvante Chemotherapie verzichtet wird, ohne dass Lymphknotenmetastasen sicher ausgeschlossen sind. 12 von 104 Patienten (11,5%) wurden den Lymph- und Fernmetastasenfreien Stadien UICC I und II zugeordnet wobei jeweils weniger als 12 Lymphknoten der Histopathologischen Untersuchung vorlagen (hier im Mittel 8; Range 6-11 LK).

#### **4.5.3 Weitere Therapie**

Die weitere Therapie nach dem primären Krankenhausaufenthalt richtet sich im Wesentlichen nach dem Tumorstadium (UICC), ferner nach Art und Ausprägung von Begleiterkrankungen. In den Stadien UICC I und II überwiegen die Patienten, die sich ausschließlich ambulanten Kontrolluntersuchungen, zum Teil nach einer stationären Rehabilitationstherapie, unterzogen. Keiner dieser Patienten erhielt eine adjuvante Chemotherapie. Im Stadium III erhielten 88% der Patienten eine Chemotherapie im direkten Anschluss an die Operation. Im Stadium IV erhielten 72% der Patienten eine adjuvante Chemotherapie, wobei die Indikationsstellung in einigen dieser Fälle in palliativer Intention erfolgt.<sup>22</sup> Unabhängig vom Tumorstadium wurden jeweils zwischen 2 und 5% der Patienten nach der primären post-operativen Therapie aufgrund von Begleiterkrankungen stationär weiterbehandelt.

Das unter 1.7 dargestellte Tumornachsorgeprogramm ist prinzipiell bei allen Patienten zusätzlich indiziert.

Im Anschluss an die primäre Krankenhausbehandlung muss (insbesondere bei der Fast Track Therapie) die Möglichkeit gewährleistet sein, dass die Patienten bei Auftreten von Beschwerden jeglicher Art zu jeder Zeit ambulant vorstellig werden können, um mögliche Komplikationen frühzeitig zu erkennen.

## 5. Zusammenfassung

Die Studie untersucht 110 Patienten bei denen im Zeitraum von Oktober 2002 bis März 2004 wegen eines Kolonkarzinoms eine Dickdarmresektion durchgeführt wurde. Beurteilt wurde der intra- und peri-operative Verlauf. Eine Selektion der Patienten erfolgte nicht. Von den untersuchten Patienten waren 38 (35%) Frauen und 72 (65%) Männer im Alter von 33 bis 91 Jahren ( $\bar{x}$  65,2 Jahre). Von allen Kolonresektionen wurden 86 (78%) offen und 24 (22%) laparoskopisch durchgeführt.

Die Verteilung der Tumorstadien nach UICC zeigt sich wie folgt:

Stadium UICC I: 16%; UICC II: 26%; UICC III 16%; UICC IV: 28%; ohne Angabe zum UICC-Stadium: 15%. Die Mehrzahl der untersuchten Tumore befand sich im Colon sigmoideum (40%), gefolgt von Colon ascendens (30%) und Zäkum (16%). 8% der Karzinome befanden sich im Colon transversum und 6,5% im Colon descendens.

Innerhalb der Studie konnte eine signifikante Korrelation zwischen der Tumordinfiltrationstiefe (T-Stadium) und dem Grad der Metastasierung gezeigt werden.

76% der Patienten hatten zum Zeitpunkt der Operation eine oder mehrere zusätzliche Diagnosen meist chronischer Krankheiten wie Hypertonie, koronarer Herzkrankheit und Adipositas.

Der prä-operative Krankenhausaufenthalt betrug bei n=110 Patienten im Mittel 3,1 Tage. Dieser dient der Op-Vorbereitung (perorale Darmlavage, Prämedikation und Aufklärung der Patienten) sowie der prä-operativen Diagnostik. Bei entsprechender Planung, ausreichender personeller Kapazität und vermehrt ambulant durchgeführter prä-operativer Diagnostik sollte in der Mehrzahl der Fälle ein einzelner Aufenthaltstag vor der Operation ausreichend sein (ein prä-op. Aufenthaltstag bei 39 von 110 Patienten (36%)).

Der gesamte Krankenhausaufenthalt der untersuchten Patienten betrug durchschnittlich 18,7 Tage (Range: 5 – 67 Tage, n=110) und post-operativ 14,6 Tage. Innerhalb einer Studie zur fast track Chirurgie am Klinikum Großhadern [Wichmann et al.] betrug der mittlere post-operative Aufenthalt 6,8 Tage (n=40)<sup>12</sup> und bei Schwenk et al. 4,65 Tage (n=143, Charité Berlin)<sup>2,8</sup>. Auch der zeitliche Ablauf anderer untersuchter Parameter mit Einfluss auf die Länge des Klinikaufenthaltes wie Dauer der Darmatonie und des Kostaufbaus, sowie der Dauer bis zur Entfernung von Kathetern (ZVK, BDK, Magensonde) und Drainagen erscheint im Vergleich relativ verzögert. Hier zeigen sich mögliche Ansatzpunkte für die Beschleunigung der post-operativen Rekonvaleszenz der Patienten.

Um eine frühzeitige Mobilisierung der Patienten erreichen zu können bedarf es einer adäquaten Schmerztherapie. Hier erscheint die Anwendung eines Periduralkatheters in Kombination mit NSAR und der gleichzeitige Verzicht oder die Dosisreduktion der systemischen Opiatgabe als am besten geeignet. (Kapitel 4.5) Dies gewährleistet eine ausreichende Analgesie unter Vermeidung der in diesem Zusammenhang besonders unerwünschten Wirkungen der Opiate wie Übelkeit, Erbrechen und Darmatonie. Die Anwendung laparoskopischer Operationstechniken bewirkte keine Verkürzung der Aufenthaltsdauer, während dies innerhalb anderer Studien der Fall war. (Kapitel 4.4, 4.5)<sup>36,38,39</sup>

Bei einem längeren Krankenhausaufenthalt steigt das Risiko für das Auftreten allgemeiner post-operativer Komplikationen, bedingt durch längere Immobilisation und nosokomiale Infektionen.<sup>2,3</sup> Die Häufigkeit dieser Komplikationen (Übelkeit & Erbrechen, Pneumonie, Harnwegsinfekt, Sepsis, s. Kapitel 3.5.7) beträgt innerhalb der Studie 19%. Der Anteil chirurgischer Komplikationen (Wundheilungsstörung, Anastomoseninsuffizienz und Peritonitis) liegt bei 21%. Die allgemeine Komplikationsrate lag damit über der der Fast-Track Therapie von Schwenk et al. (n=64 Patienten: allgemeine und chirurgische Komplikationsrate jeweils 8%).<sup>2</sup> und unter der Komplikationsrate innerhalb anderer Studien zur konventionellen Therapie (Marusch et al., allgemeine Komplikationsrate von 27%, n=2293; Longo et al.: 28%, n=5853<sup>23</sup>).

Innerhalb der Studie kam es relativ häufig (bei 15 von 100 Patienten) zum Auftreten einer Darm- Anastomoseninsuffizienz. Diese besonders gefürchtete Komplikation nach einer Darmresektion hat besonders weit reichende Folgen für den Patienten und den post-operativen Behandlungsablauf, was innerhalb der Studie sehr deutlich

wird (Kapitel 4.5.1). Marusch et al. fanden bei n=2293 Kolonkarzinompatienten eine AI-Rate von 3,7%<sup>3</sup> und Kockerling et al von 3,8%.<sup>40</sup> Über einen längeren Zeitraum wurde am Klinikum Großhadern eine AI-Rate von 8,5% gefunden (n=306). Für die Häufigkeit des Auftretens einer AI ließen sich keine allgemein gültigen Einflussfaktoren wie Patientenalter, Begleiterkrankungen oder andere identifizieren. Diese erscheint in erster Linie abhängig von den individuellen operativen Gegebenheiten des Patienten und der Durchführung der Anastomosetechniken.

Während der Operation kam es bei den untersuchten Patienten zu keinen schwerwiegenden Komplikationen. Auffällig war eine bei relativ vielen Patienten deutlich überbilanzierte intra-operative Volumengabe. Dies kann zu einer generalisierten Ödembildung führen, was wiederum negative Auswirkungen auf die Wundheilung (besonders im Bereich der Darmanastomose) haben kann.<sup>8</sup> Die Operationsdauer hatte bei den untersuchten Patienten keinen Einfluss auf die intra- und post-operativen Komplikationsraten oder die Länge des Krankenhausaufenthaltes.

Post-operative, apparative Diagnostik wurde fast ausschließlich beim vermuteten Auftreten von Komplikationen (Anastomoseninsuffizienz, Peritonitis und Sepsis) durchgeführt.

Das post-operative histopathologische Tumorstaging ist von entscheidender Bedeutung für die Wahl der weiteren Therapie. Hier ist vor Allem der Lymphknotenstatus (pN) ausschlaggebend, da unter anderem in Abhängigkeit hiervon über die Anwendung einer adjuvanten Chemotherapie entschieden wird.<sup>13</sup> Für zuverlässige Aussagen bezüglich des Tumorstadiums ist eine Mindestanzahl untersuchter Lymphknoten notwendig (nach allgemeiner Übereinkunft mindestens 12). Innerhalb der Studie fiel auf, dass diese Anzahl untersuchter Lymphknoten bei 19% der Patienten unterschritten wurde.

Die Wahl der weiteren post-operativen Therapie (adjuvante Chemotherapie, Reha, stationäre Weiterbehandlung wegen Komorbidität oder ausschließlich ambulanter Kontrolle) richtet sich dann in erster Linie nach dem Tumorstadium (UICC), den Begleiterkrankungen und dem Allgemeinzustand des Patienten.

Insgesamt zeigt die Studie deutlichen Verbesserungsspielraum, insbesondere während der früh post-operativen Therapie auf.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Becker HD, Hohenberger W., Junginger T., Schlag P.M.  
Chirurgische Onkologie. Kolonkarzinom.  
399-438. Thieme Verlag 2001.
2. Schwenk W. Fast track Kolonchirurgie. Raue W., Haase O., Junghans T., Schlag P.M.,  
Erste Erfahrungen mit dem "clinical pathway" zur Beschleunigung der postoperativen  
Rekonvaleszenz.  
Der Chirurg 5/2004 , 508-514. Springer Verlag 2004.
3. Marusch F, Koch A, Schmidt U, Zippel R, Geissler S, Pross M  
Prospektive Multizenterstudien "Kolon/Rektumkarzinome" als flächendeckende  
chirurgische Qualitätssicherung.  
Der Chirurg 2/2002 , 138-145. Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Springer  
Verlag 2002.
4. Kehlet H., Geissler S.  
Anaesthesia, surgery and challenges in postoperative recovery.  
The Lancet 12/03 , 1921-1928. 2005.  
Glostrup University Hospital, Dänemark
5. Jakobs M, Plasencia G  
Complications of laparoscopic colonic surgery.  
155-158. Surg endosc. 2005.
6. Walker KG, Bell SW, Rickard MJ Mehanna D, Owen F, Chapuis DS, Bokey EL  
Anastomotic leakage is predictive of diminished survival after potentially curative r  
esection of colorectal cancer.  
Annals of surgery 8/04, 255-259. 2005.
7. Robert Koch Institut.  
Broschüre: KREBS IN DEUTSCHLAND. Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener  
Krebsregister in Deutschland 4. Auflage Saarbrücken 2004. 2005; www.rki.de
8. Schwenk W, Gan TJ, Soppit A, Mythen MG  
„Fast-track“-Rehabilitation in der Kolonchirurgie,  
„Clinical Pathway“ zur Beschleunigung der Rekonvaleszenz. Bedeutung der  
zielgerichteten intra- und post-operative Volumentherapie  
Haes Info 3/04 . 2005.
9. Hilgers RD, Bauer P, Scheiber V, Heitmann KU  
Einführung in die medizinische Statistik.  
Springer Verlag 2005
10. Bembenek A, Schneider U, Gretschel S,  
Optimierung des Staging beim Kolonkarzinom durch Sentinel-Lymphknoten-Biopsie.  
Der Chirurg 2004 Online Journal
11. Feil W.  
Kolorektales Karzinom  
<http://www.feilonline.com/Kolorektales%20Karzinom.htm> 2005.
12. Wichmann M.W. Perioperative Behandlung - fast track  
unveröffentlichte Daten zu n=40 fast track Patienten, 2005

13. Schalhorn A, Siebeck M, Bumm R, Gross M, Heiss M, Huber FT  
Kolonkarzinome;  
Manual Gastrointestinale Tumoren ,  
215-243. Tumorzentrum München 2005.
14. Chirurgische Universitätsklinik Heidelberg. Kolorektales Karzinom (Abbildungen).  
www.chirurgieinfo.com 2005.
15. Larsen  
Anästhesie  
Urban und Schwarzenberg 2001.
16. Mutschler, Geisslinger, Kroemer, Schäfer-Korting  
Arzneimittelwirkungen; Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie.  
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart.
17. Petrowsky H, Clavien PA, Demartines N, Rousson V,  
Evidence-based value of prophylactic drainage in Gastrointestinal surgery.  
A systematic review and meta-analysis.  
Universitätsklinikum, Zürich, Schweiz  
Annals of surgery 6/2004 , 1074-1085.
18. Matzakos T, Lawrence SP, Ahnen DJ  
colon cancer, epidemiology and risk factors.  
Up To Date online 2005
19. Ahnen D.J., Lisen A.  
clinical features and diagnosis of FAP.  
Up To Date online 2005
20. Compton C  
Pathology and prognostics determinants of colorectal cancer.  
Up To Date online 2005
21. Ahnen D.J., Lisen A. Clinical manifestations and diagnosis of HNPCC.  
Up To Date online 2005
22. Lawrence S.P., Ahnen D.J.  
Clinical manifestations, diagnosis, and staging of colorectal cancer.  
Up To Date online 2005
23. Longo WE, Virgo KS, Johnson F, Oprian C, Vernava A  
Surgical management of primary colon cancer.  
Department of surgery, Saint Louis University, Missouri, USA 2005
24. Weeks JC, Nelson H, Gelber S, Sargent D, Schroeder G  
Short-term quality of life outcomes following laparoscopic assisted colectomy vs. open  
colectomy for colon cancer  
JAMA 2005.
25. Bertagnolli M, Miedema B, Redston M  
Sentinel node staging of resectable colon cancer. Results of a multicenter study.  
Annals of surgery 2004
26. Hayashi N., Egami H., Kai M.  
No touch isolation technique reduces intraoperative shedding of tumor cells into the  
portal vein during resection of colorectal cancer.  
Surgery 1999 , 125-369



27. Clark JW  
Adjuvant therapy for resected colon cancer.  
Up To Date online 2005
28. Peppercorn M.A., Odze R.D.  
Colorectal cancer surveillance in inflammatory bowel disease.  
Up To Date online 2005
29. Chiappa A., Zba A., Biella F., Staudacher C.  
One-stage resection and primary anastomosis following acute obstruction of the left colon for cancer.  
American surgeon 7/2000
30. Meade B., Moran B.  
Reducing the incidence and managing the consequences of anastomotic leakage after rectal resection.  
Acta chirurgica Jugoslavica 3/2004
31. Wichmann M,  
Results of long-term follow-up after curative resection of Dukes A colorectal cancer  
World J. surg. 2002, pub med
32. Chirurgische Klinik und Poliklinik, Klinikum Großhadern, Tumorzentrum München,  
Nachsorgeempfehlungen nach Kolon-Karzinom; <http://gch.klinikum.uni-muenchen.de>
32. Ahnen DJ  
Protective factors and prevention of colorectal cancer  
up to date online 2005
33. Pschyrembel; Hildebrandt H;  
klinisches Wörterbuch;  
259. Auflage 2004
34. Weizsäcker von C.F.;;  
Aufbau der Physik;  
DTV München 3. Auflage 1994;  
S. 23,47 ff. zu Naturwissenschaftlichen Theorien
35. Yamasaki M, Nonogaki H, Hara K, Naruse Y, Hara H, Suematsu S, Yanase T, Otou T  
Study of the usefulness of large intestine screening inspections using multi-slice CT (MSCT)  
pub med 2005
36. Veldkamp R, Kuhry E, Hop WC, Jeekel J, Kazemeier G, Bonjer HJ, Haglind E;  
Colon Laparoscopic or Open Resection study group (COLOR);  
Laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: short term outcomes of a randomised trial;  
Erasmus medical center, Rotterdam, Niederlande;  
Lancet oncology 2005; pub med 2005
37. Barlehner E, Benhidjep T, Anders S, Schicke B;  
Laparoscopic resection of rectal cancer; outcomes in 194 patients and review of the literature; Zentrum für minimalinvasive Chirurgie,  
Helios Klinikum Berlin;  
pub med 2005
38. Zheng MH, Feng B, Lu AG, Li JW, Wang ML, Mao ZH, Hu YY, Dong F  
Laparoscopic versus open right hemicolectomy with curative intent for colon carcinoma;  
department of general surgery, second medical university, Shanghai, China;  
World J. Gastroenterology 1/2005;  
pub med 2005

39. Koh DC, Wong KS, Sim R, Ng YP, Hu ZQ, Cheong DM, Foo A  
Laparoscopic assisted colon and rectal surgery – lessons learnt from early experience;  
department of general surgery, Tan Tock Seng Hospital, Singapore;  
Ann Acad Med Singapore 4/2005;  
pub med 2005
40. Kockerling F, Rose J, Schneider C, Scheidbach H, Scheuerlein H, Reymond MA,  
Reck T, Konradt J, Bruch HP  
Laparoscopic colorectal anastomosis: risk of postoperative leakage. Results of a  
multicenter study Laparoscopic Colorectal Surgery Study Group(LCSSG).  
Medizinische Hochschule Hanover; Surg. endoscopy 7/1999;  
pub med
41. McArdle CS, McMillan DC, Hole DJ;  
Impact of anastomotic leakage on long-term survival of patients undergoing curative  
resection for colorectal cancer.  
University department of surgery, Glasgow, UK;  
British Journal of Surgery Society Ltd. 9/2005;  
pub med 2005;
42. Abete M, Ronchetti V, Casano A, Pescio G,  
Anastomotic leakage after traditional surgery of the colon and rectum  
Presidio Ospedaliero di Imperia, Italien;  
Minerva chir. 4/2003;  
pub med 2003
43. Yeh CY, Changchien CR, Wang JY, Chen JS, Chiang JM, Tang R  
Pelvic drainage and other risk factors for leakage after elective anterior resection in  
rectal cancer patients: a prospective study of 978 patients;  
Chang Gung memorial hospital Linko, Taiwan. Annals of surgery 1/2005;  
pub med 2005
44. Wichmann M. zu: Notwendigkeit der Anwendung perkutaner Wunddrainagen nach  
viszeralchirurgischen Eingriffen  
Der Chirurg 2005

## 7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Kaplan Meier Überlebenskurven Kolonkarzinom .....	2
Abbildung 2: Tumorresektionsverfahren .....	11
Abbildung 3: Tumorresektionsverfahren .....	12
Abbildung 4: Tumorresektionsverfahren .....	12
Abbildung 5: Tumorresektionsverfahren .....	13
Abbildung 6: Tumorresektionsverfahren .....	13
Abbildung 7: Altershistogramm .....	23
Abbildung 8: Tumorlokalisierung .....	24
Abbildung 9: Stadium nach UICC .....	25
Abbildung 10: Tumormetastasierung .....	26
Abbildung 11: Komorbidität .....	28
Abbildung 12: BMI .....	34
Abbildung 13: ASA .....	35
Abbildung 14: Klinikaufenthaltsdauer .....	37
Abbildung 15 Post-operativer Entlassungstag (empirische Verteilungsfunktion) .....	37
Abbildung 16 Kostenaufbau (empirische Verteilungsfunktion) .....	51
Abbildung 17: Dauer bis zum Auftreten des ersten Stuhlgangs .....	52
Abbildung 18 Entfernung der Katheter und Drainagen .....	53
Abbildung 19: Weitere Therapie .....	64

## 8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: UICC Stadien .....	7
Tabelle 2: Klinischen Manifestationen des Kolorektalen Karzinoms .....	8
Tabelle 3: Etablierte Therapieprotokolle zur adjuvanten Chemotherapie.....	17
Tabelle 4: Nachsorgeempfehlung nach Kolon-Karzinom UICC I (R0) .....	18
Tabelle 5: Nachsorgeempfehlung UICC II, III und IV .....	19
Tabelle 6: Darstellung der erhobenen Parameter der Therapie .....	22
Tabelle 7: Altersverteilung.....	23
Tabelle 8: Geschlechterverteilung der einzelnen Tumorstadien .....	25
Tabelle 9: TNM Stadium .....	25
Tabelle 10: Tumormetastasierung (N- M- Stadien) .....	25
Tabelle 11: Operationsverfahren.....	27
Tabelle 12: Begleiterkrankungen .....	27
Tabelle 13: Signifikanzniveau eines Testergebnisses.....	30
Tabelle 14: Prä-operative Diagnostik .....	32
Tabelle 15: BMI .....	33
Tabelle 16: ASA Klassifikation .....	34
Tabelle 17: Konsilanforderungen .....	35
Tabelle 18: Tumormarker.....	36
Tabelle 19: Einflussfaktoren auf die Länge des Klinikaufenthaltes .....	39
Tabelle 20: Op-Dauer der einzelnen Operationsverfahren.....	41
Tabelle 21: UICC-Stadium, ASA-Klassifikation und Operationsdauer .....	41
Tabelle 22: Körpergewicht und Operationsdauer.....	42
Tabelle 23: Op-Dauer in Abhängigkeit vom Operateur .....	42
Tabelle 24: Blutverlust .....	44
Tabelle 25: Volumenbilanz .....	48
Tabelle 26: Operationsverfahren bei Patienten mit Anus praeter.....	49
Tabelle 27: Einflussfaktoren auf die durchschnittliche Dauer des Kostenaufbaus .....	50
Tabelle 28: Verweildauer und die Fördermenge der Katheter und Drainagen .....	53
Tabelle 29: Anzahl der Patienten in den einzelnen Tumorstadien .....	54
Tabelle 30: Post-operative Schmerztherapie .....	55
Tabelle 31: Opiatgabe und Anwendung von PDK.....	56
Tabelle 32: Post-operative Komplikationen.....	57
Tabelle 33: Multimorbidität und post-Op Komplikationsrate.....	58
Tabelle 34: Einflussfaktoren auf die post-operative Komplikationsrate .....	58
Tabelle 35: Operationsverfahren unter den Patienten mit Anastomoseninsuffizienz .....	59
Tabelle 36: Einflussfaktoren auf die Anastomoseninsuffizienzrate .....	60
Tabelle 37: Auswirkungen einer AI auf den Behandlungsablauf.....	61
Tabelle 38: Patienten mit Anastomoseninsuffizienz.....	62
Tabelle 39: Überarbeitete Version der Leitlinien zur fast track Chirurgie .....	73

## Lebenslauf

Name: Imanuel Neuwirth  
Geburtsdatum: 28. September 1978  
Geburtsort: Starnberg  
Anschrift: Denningerstr. 32  
81679 München  
Telefon: 089-98107765

Schulbildung: 1985-1989 Grundschule Apfeldorf  
1989- 1998 Gymnasium Schongau, mn  
1998 Abitur ( Note: 2,3 )

Zivildienst: 1.8.'98 – 31.8.'99 beim Rettungsdienst des Bayerischen roten Kreuzes in Kochel am See und Ausbildung zum Rettungsdiensthelfer

Ausbildung zum Rettungssanitäter: Aufbauend auf die Ausbildung zum RdH mittels eines einmonatigen Krankenpflegepraktikums an der Unfallklinik Murnau und eines weiteren Abschlusslehrgangs an einer privaten Rettungsdienstschule im August '99

Hochschulbildung: Studium der Humanmedizin seit dem Wintersemester 99/00 an der Ludwig Maximilian Universität, München  
Praktisches Jahr:  
1. Tertial: Innere Medizin, Medizinische Klinik der Universität, München Ziemssenstr.  
2. Tertial: Chirurgie: Chirurgische Klinik der Universität, München Nussbaumstr. und Chirurgische Abteilung am Lehrkrankenhaus der Universität von Querétaro, Mexiko  
3. Tertial: Radiologie: Institut für klinische Radiologie München Innenstadt-Klinikum  
Abschluss am 11.4.2006, Gesamtnote: gut (2,3)

Sonstiges Mitglied der freiwilligen Feuerwehr Kinsau seit 1994  
Hier Ausbildung zu Truppmann, Atemschutzgeräteträger, sowie Teilnahme an zahlreichen Fortbildungsveranstaltungen, Übungen und Einsätzen

München, den 22. Juli 2006

## Danksagung

Besonders herzlich möchte ich mich bei meinem Doktorvater und Betreuer, Herrn Privatdozenten Dr. Matthias Wichmann für seine tatkräftige Unterstützung und sein stets offenes Ohr für alle Angelegenheiten bedanken. Bei seinem weiteren persönlichen und beruflichen Werdegang in Australien wünsche ich ihm und seiner Familie von Herzen alles Gute.

Mein Dank gilt außerdem:

Herrn Dr. Hornung von der chirurgischen Dokumentation für die Hilfe beim Auffinden und der Erhebung von Patientendaten

Frau Dr. Simone Eisenmenger sowie den Mitarbeitern des medizinischen Archivs für die Hilfe bei der Suche nach diversen Patientenakten

Meinen Eltern Anne und Jürgen Neuwirth für ... alles

Meinen Mitbewohnern Florence und Nili für die Geduld und die notwendige Ablenkung