

Aus der Klinik für Allgemein-, Visceral- und Unfallchirurgie  
des Krankenhauses Porz am Rhein  
Akademisches Lehrkrankenhaus für die Universität zu Köln  
Chefarzt: Professor Dr. med. A. J. Kroesen

**Prädiktoren für das postoperative Outcome der restaurativen Proktokolektomie  
mit ileo-J-pouchanaler Anastomose bei Colitis ulcerosa-Patienten**

Eine retrospektive monozentrische Studie

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität zu Köln

vorgelegt von  
Friederike Rehkämper, geb. Möhlenkamp  
aus Greven

promoviert am 19. Juni 2023

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln  
Druckjahr 2023

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink  
1. Gutachter: Professor Dr. med. A. J. Kroesen  
2. Gutachter: Professor Dr. med. Y.-H. Choi

## Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Professor Dr. med. Anton J. Kroesen

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Daten wurden ohne meine Mitarbeit in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Unfallchirurgie des Krankenhaus Porz am Rhein (Köln) durch die dort arbeitenden Ärzte und Mitarbeiter ermittelt.

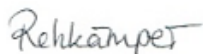
Anhand der zur Verfügung stehenden Dokumentationen erstellte ich selbst nach Beratung durch Herrn Professor Dr. med. Anton J. Kroesen den dieser Arbeit zugrunde liegenden Datensatz, welcher ebenfalls von mir selbst mit den Programmen Microsoft Excel 2019 sowie IBM SPSS Version 26 ausgewertet wurde.

## Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichtete mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 30.07.2022

Unterschrift:



## Danksagungen

Ich möchte mich an dieser Stelle bei denjenigen Personen bedanken, die mich in der Zeit der Anfertigung meiner Dissertationsschrift begleitet und unterstützt haben.

Vorrangig gilt mein Dank meinem Doktorvater, Herrn Professor Dr. med. Anton J. Kroesen, für die Betreuung dieser Arbeit, die Geduld und die Unterstützung im Aufbau dieser Studie. Der konstruktive fachliche Austausch ist mir stets eine große Hilfe und Motivation gewesen.

Meinen Eltern, Dr. med. Christiane Graf-Möhlenkamp und Dr. med. Heinrich Möhlenkamp, möchte ich für ihre aufopferungsvolle Unterstützung in allen Lebenslagen danken. Durch ihren Rückhalt habe ich mir in den vergangenen Jahren große Ziele stecken und diese erreichen können.

Von Herzen danke ich zudem meinem Ehemann, Tim Rehkämper, der immer an meiner Seite ist. Seine Geduld und seine liebevolle Unterstützung waren mir insbesondere in den vergangenen anstrengenden Monaten eine wertvolle Stütze.

Darüber hinaus verdienen meine Verwandten sowie meine engen Freunde einen großen Dank. Auch in schwierigen Zeiten kann ich stets auf ihre Hilfe zählen.

Meinen Eltern gewidmet

# Inhaltsverzeichnis

<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>7</b>
<b>1. ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>8</b>
<b>2. EINLEITUNG</b>	<b>9</b>
2.1. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen	9
2.2. Colitis ulcerosa	9
2.2.1. Epidemiologie	9
2.2.2. Ätiopathogenese	10
2.2.3. Diagnosestellung	11
2.2.4. Klassifikation und klinisches Erscheinungsbild	12
2.2.4.1. Extraintestinale Manifestationen	13
2.2.4.2. Colitis ulcerosa assoziierte Karzinome	13
2.2.5. Medikamentöse Therapie	14
2.3. Restaurative Proktokolektomie mit ileo-J-pouchanaler Anastomose	16
2.3.1. Indikationen	16
2.3.2. Operationsstrategie und Operationstechnik	19
2.3.3. Postoperative Komplikationen	23
2.4. Fragestellungen und Ziel der Arbeit	27
<b>3. MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>29</b>
3.1. Datenrekrutierung	29
3.2. Patientenkollektiv und Einschlusskriterien	29
3.3. Untersuchungsparameter	30
3.3.1. Komplikationen	31
3.3.2. Folgeinterventionen	33
3.3.3. Pouchexstirpation	33
3.4. Statistik	34
<b>4. ERGEBNISSE</b>	<b>36</b>
4.1. Patientenkollektiv	36

4.1.1.	Allgemeines	36
4.1.2.	Erkrankungsaktivität	37
4.1.3.	Vorerkrankungen und extraintestinale Manifestationen	39
4.1.4.	Voroperationen	42
4.1.5.	Medikamentöse Therapie	42
4.2.	Operation	43
4.2.1.	Präoperative parenterale Ernährung	43
4.2.2.	Indikationen	44
4.2.3.	Vergleich zweizeitig und dreizeitig operierter Patienten	45
4.2.4.	Vergleich laparoskopischer und offener Operationen	48
4.2.5.	Operationserfolg und Pouchexstirpation	49
4.3.	Komplikationen	53
4.3.1.	Allgemeines	53
4.3.2.	Minor-Komplikationen	57
4.3.3.	Major-Komplikationen	59
4.3.3.1.	Pelvine Sepsis	59
4.3.3.2.	Pouch-Abszess	61
4.3.3.3.	Pouch-Fisteln	63
4.3.3.4.	Stuhlinkontinenz	65
4.3.3.5.	Pouchitis – sekundäre Genese	66
4.3.3.6.	Sonstige Major-Komplikationen	68
4.3.4.	Folgeoperationen	70
5.	DISKUSSION	71
6.	LITERATURVERZEICHNIS	90
7.	ANHANG	106
7.1.	Abbildungsverzeichnis	106
7.2.	Tabellenverzeichnis	106

## Abkürzungsverzeichnis

BMI	Body-Mass-Index
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
COX-2	Cyclooxygenase 2
CRP	C-reaktives-Protein
ECCO	European Crohn´s and Colitis Organisation
ED	Erstdiagnose
HR	Hazard Ratio
ICD	International statistical Classification of Diseases and related health problems
IL	Interleukin
intraop.	Intraoperativ
IPOM	Intraperitoneales Onlay-Mesh
JAK	Januskinase
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
Max.	Maximum
mg	Milligramm
mg/kg	Milligramm pro Kilogramm
Min.	Minimum
MTX	Methotrexat
N/n	Anzahl
OP	Operation
OR	Odds Ratio
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
r	Regressionskoeffizient
s.	siehe
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
SPSS	statistical package for the social sciences
TNF	Tumor-Nekrose-Faktor
vgl.	vergleiche
WHO	World Health Organization
Z.n.	Zustand nach



## 1. Zusammenfassung

Als Goldstandard der operativen Colitis ulcerosa-Therapie gilt heutzutage die kontinenz-erhaltende, restaurative Proktokolektomie mit Anlage einer ileo-J-pouchanal Anastomose. In der vorliegenden monozentrischen Studie wurde anhand eines spezifischen Kölner Kollektivs von Colitis ulcerosa-Patienten eine Analyse komplikationsbestimmender und -protektiver Variablen dieser Operation durchgeführt, um Prädiktoren für das postoperative Outcome zu identifizieren. Es wurden unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien 273 Patienten, deren Daten aus dem Zeitraum vom 17.03.2009 bis zum 28.02.2019 stammen, eingeschlossen. Die Nachbeobachtungszeit betrug durchschnittlich  $50 \pm 27$  Monate.

Eine Besonderheit dieser Analyse stellt die Tatsache dar, dass der operative Teilschritt der ileoanal J-Pouchanlage jeweils von einem einzigen Chirurgen durchgeführt wurde.

Die Ergebnisse erbrachten eine hohe Erfolgsrate der Operation von 98,5 % nach einem Jahr, 97,7 % nach zwei Jahren und 94,8 % nach fünf Jahren. Die Pouchversagerrate betrug lediglich 1,5 % nach einem Jahr und 5,2 % nach fünf Jahren.

Ein positiver Effekt einer präoperativen parenteralen Ernährung zur Verbesserung der Patientenkonstitution konnte zudem nachgewiesen werden.

Es bestand insgesamt ein Trend zu schwerwiegenderen Komplikationen beim männlichen Geschlecht. Präoperatives Übergewicht, ein akutes Nierenversagen sowie Pouch-Fisteln, insbesondere Analfisteln und die Stuhlinkontinenz prädestinierten zur Pouchexstirpation.

Die häufigste postoperative Major-Komplikation war die pelvine Sepsis, welche ebenso wie Pouch-Abszesse gehäuft nach zweizeitiger Operationsstrategie auftrat und deren Auftretenswahrscheinlichkeit mit der Höhe des präoperativen CRP und der Leukozyten stieg. Eine postoperative Stuhlinkontinenz wurde ebenso durch einen erhöhten BMI begünstigt wie pouchovaginale Fisteln und späte Pouch-Fisteln. Letztere traten zudem bei Vorliegen einer Anastomoseninsuffizienz gehäuft auf. Eine konventionell-offene Operation sowie aktiver Nikotinkonsum prädestinierten im Analysekollektiv zur Entwicklung einer Stuhlinkontinenz. Narbenhernien wurden häufiger nach dreizeitiger Operation und bei Übergewicht dokumentiert, Wundinfektionen traten signifikant häufiger nach konventionell-offener Operation auf.

Aufgrund ihres retrospektiven Designs ist die vorliegende Arbeit in ihrer Aussagekraft zwar limitiert, kann aber der Hypothesenbildung künftiger Analysen zu diesem Thema dienen und eine Entscheidungshilfe sein.

## **2. Einleitung**

### **2.1. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen**

Das Spektrum der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen umfasst primär zwei unterschiedliche Erkrankungsbilder, den Morbus Crohn und die Colitis ulcerosa. Ist keine eindeutige pathogenetische Zuordnung möglich, wird darüber hinaus von einer Colitis indeterminata gesprochen, die Charakteristika des Morbus Crohn und der Colitis ulcerosa aufweisen kann <sup>1-3</sup>.

Die chronisch entzündlichen Darmerkrankungen galten lange Zeit als Erscheinungen der westlichen Welt. Ein systematischer Review zur Inzidenz und Prävalenz im 21. Jahrhundert berichtet weiterhin von einem gehäuften Vorkommen des Morbus Crohn und der Colitis ulcerosa in Europa und Nordamerika <sup>4</sup>. Seit Beginn der 1990er Jahre sind darüber hinaus jedoch ansteigende Fallzahlen in aufstrebenden Industrienationen Asiens, Südamerikas und des mittleren Ostens zu verzeichnen <sup>5</sup>. Gemäß dieser Entwicklung werden die chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, ihre Früherkennung und ihr evidenzbasiertes therapeutisches Management zunehmend zu einer globalen Herausforderung <sup>6</sup>.

### **2.2. Colitis ulcerosa**

Die Colitis ulcerosa ist definiert als eine chronische, in Schüben verlaufende, entzündliche Systemerkrankung, deren Hauptmanifestationsort das Kolon ist. Sie ist wie der Morbus Crohn den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen zuzuordnen, wobei die Unterscheidung der beiden Erkrankungen therapeutisch sowie prognostisch bedeutsam ist. Zur Differenzierung betrachtet man insbesondere die Symptomatik und das divergente Ausbreitungsmuster: In Abgrenzung zum Morbus Crohn, der durch einen diskontinuierlichen, transmuralen Befall des gesamten Gastrointestinaltraktes gekennzeichnet ist, beschränkt sich die Entzündungsreaktion der Colitis ulcerosa auf die Mukosa und Submukosa der Darmwand <sup>1</sup>. Initial ist hier meist das Rektum befallen <sup>7</sup>. Bei einer ausgeprägten Manifestation schreitet die Inflammation kontinuierlich nach oral fort <sup>8</sup>. Gelegentlich findet sich auch eine Beteiligung des terminalen Ileums, die mittlerweile als pathogenetische, primäre Colitis ulcerosa-Manifestation des Dünndarms in der Diskussion steht und als „Backwash-Ileitis“ bezeichnet wird <sup>9</sup>.

#### **2.2.1. Epidemiologie**

Allein in Deutschland gibt es Schätzungen zufolge mindestens 150.000 Colitis ulcerosa-Erkrankte, wobei die Inzidenz mit circa 4/100.000 Einwohner und eine Prävalenz von 160-250/100.000 Einwohner beschrieben wird <sup>10,11</sup>. Es wird angenommen, dass in Europa jährlich circa 123.000 neue Colitis ulcerosa-Erkrankungen diagnostiziert werden <sup>12</sup>. Eine vielfach höhere Dunkelziffer ist aufgrund der klinischen Diversität dabei wahrscheinlich, da gerade

Menschen mit milderer Erkrankungsverläufen erst spät oder niemals einer zielführenden Diagnostik unterzogen werden und somit nicht in die aktuelle Statistik einfließen<sup>1,13</sup>.

In der Literatur finden sich unterschiedliche Angaben zu Altersgipfeln der Colitis ulcerosa: Laut Kucharzik et al. (2020)<sup>10</sup> erhalten die meisten Colitis ulcerosa-Patienten ihre Erstdiagnose zwischen dem 25. und dem 35. Lebensjahr. Andere Studien beschreiben einen Inzidenzgipfel im Alter von 30 bis 40 Jahren<sup>14,15</sup>. Diskutiert wird darüber hinaus ein weiterer Alterspeak ab dem 60. Lebensjahr<sup>15-17</sup>. Zusätzlich benennen verschiedene Studien die Beobachtung einer Zunahme von Erkrankungsfällen bei Minderjährigen<sup>15,18-20</sup>. Bei Letzteren liegen nicht selten besonders aggressive und ausgedehnte Verläufe der Colitis ulcerosa vor<sup>21</sup>. Hinsichtlich der Geschlechterverteilung gibt es Studien, die von einer Häufung des Vorkommens einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung beim männlichen Geschlecht berichten, während andere Studien keine Geschlechterspezifität des Vorkommens nachweisen konnten<sup>22,23</sup>. So beschreibt beispielsweise eine kürzlich veröffentlichte Analyse, die sich mit der Inzidenz der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen in Europa, Nordamerika und Ozeanien befasst, für die Diagnose einer Colitis ulcerosa keine Geschlechterabhängigkeit<sup>6</sup>. Die globale Häufigkeit der Colitis ulcerosa steigt analog zu jener der Gesamtgruppe der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen an. Dafür verantwortlich ist in erster Linie die Zunahme der Fallzahlen in Schwellenländern des asiatischen, südamerikanischen und afrikanischen Kontinents<sup>4,10</sup>.

### **2.2.2. Ätiopathogenese**

Im Zentrum der ätiologischen Forschungen stand lange Zeit die genetische Disposition, sodass im Laufe der Jahre zahlreiche Genloci identifiziert werden konnten, die mit dem Auftreten einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung in Verbindung stehen<sup>24-26</sup>. Es herrscht heute allgemeiner Expertenkonsens darüber, dass eine positive Familienanamnese als unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung zu werten ist<sup>25,27</sup>. Der starke Anstieg der Inzidenz der zurückliegenden Jahrzehnte zeigt jedoch auf, dass die Vererbung nicht als alleinige Ursache betrachtet werden kann. Ergänzend dazu verdeutlichen Zwillingsstudien die Annahme, dass der Einfluss des Genoms auf die Entstehung einer Colitis ulcerosa weniger ausgeprägt ist als beim Morbus Crohn<sup>26,28</sup>. Nach derzeitigem Kenntnisstand wird von einem multifaktoriellen Geschehen ausgegangen, bei dem Umweltfaktoren der Neuzeit eine große Rolle spielen: So werden in der Literatur beispielsweise ein vermehrter Antibiotikagebrauch in der Kindheit, erhöhte Hygienestandards und Veränderungen in der Nahrungszusammensetzung bis hin zu einem größeren Anteil verarbeiteter Lebensmittel als Einflussfaktoren für die ansteigende Zahl der Erkrankungsfälle beschrieben<sup>29-31</sup>. Als Folge davon wird ein veränderter Aufbau des intestinalen Mikrobioms angenommen, wodurch es vor allem bei prädisponierten Menschen

zu einer Barrieredysfunktion der Schleimhaut des Magen-Darm-Trakts kommen kann und inflammatorische Prozesse begünstigt werden <sup>26,32,33</sup>. Gestützt wird diese These durch klinische Studien am Mausmodell, in denen der Transfer von intestinalem Mikrobiom erkrankter Tiere auf gesunde Individuen eine Entzündungsreaktion auslöste <sup>34,35</sup>. Die Barrierestörung des intestinalen Epithels bedingt den Verlust schützender, regulatorischer Mechanismen. Letztendlich führt sie zu einer lokalen Infiltration der Lamina propria mucosae durch Entzündungszellen der angeborenen Abwehr wie den neutrophilen Granulozyten, Makrophagen und dendritischen Zellen sowie durch T-Zellen, die der erworbenen Immunabwehr angehören <sup>26,36,37</sup>. In der Folge kommt es zur Induktion von Zytokinen und von sich potenzierenden Signalkaskaden, welche die Inflammation im Sinne eines fehlregulierten, autoimmunen Aktivierungskreislaufs aufrechterhalten <sup>24</sup>.

### **2.2.3. Diagnosestellung**

Die Diagnosestellung der Colitis ulcerosa wird dadurch erschwert, dass dem behandelnden Arzt kein sogenannter Goldstandard zur Verfügung steht und dass kein einzelner pathognomonischer Befund existiert <sup>26,38</sup>. Das klinische Erscheinungsbild kann äußerst variabel sein und einzelne Symptome (vgl. Abschnitt 2.2.4) sind nicht unbedingt spezifisch für das Vorliegen einer Colitis ulcerosa. Darüber hinaus wird erst im zeitlichen Verlauf ersichtlich, dass es sich um eine chronische Darmerkrankung handelt. Die Leitlinie empfiehlt im Rahmen der Diagnostik die Evaluation und kombinierte Betrachtung unterschiedlicher Parameter sowie den differentialdiagnostischen Ausschluss von Krankheiten mit zum Teil ähnlichen Symptomen <sup>38</sup>. Die initiale Anamnese sollte dabei unter anderem Fragen nach Art der Symptomatik und Zeitpunkt des Auftretens, nach Nahrungsunverträglichkeiten sowie eine Reise- und Familienanamnese umfassen. Ergänzend sollten eine körperliche Untersuchung sowie die Erhebung laborserologischer, sonographischer, endoskopischer und histologischer Messgrößen in die differentialdiagnostischen Überlegungen eingeschlossen werden <sup>38</sup>. Hinsichtlich laborchemischer Entzündungsmarker gibt es Studien, die die Höhe des C-reaktiven-Proteins (CRP) mit der Ausdehnung der Erkrankung und andeutungsweise auch mit der Erkrankungsaktivität in Verbindung bringen <sup>38-40</sup>. Henriksen et al. (2008) <sup>41</sup> definierten einen erhöhten CRP-Wert in einer prospektiven populations-basierten Studie sogar als prädiktiven Risikofaktor für operative Interventionen. Zur Diagnosestellung sollten zum Ausschluss einer infektiösen Genese zudem Stuhlproben auf pathogene Keime analysiert und der Calprotectin-Wert im Stuhl bestimmt werden <sup>38</sup>. Letzterer hat jedoch einen höheren Stellenwert bei der Rezidiv-Früherkennung, da er lediglich eine intestinale Entzündung messbar macht und keine Ursachendifferenzierung ermöglicht <sup>26,42</sup>. Gefestigt wird der Verdacht einer Colitis ulcerosa letztendlich durch eine Koloskopie sowie spezifische Veränderungen in entnommenen Schleimhautbiopsien. In der histopathologischen Probenaufarbeitung können jedoch nicht

immer entsprechende Charakteristika nachgewiesen werden, weshalb in seltenen Fällen eine initial gestellte Colitis ulcerosa-Diagnose im Verlauf in eine Morbus Crohn-Diagnose umgeändert oder das Vorhandensein einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung vollständig widerlegt wird <sup>43</sup>. In Zweifelsfällen bezüglich der Diagnose sollte laut Leitlinie daher möglichst eine Wiederholung der Endoskopie mit Entnahme von Stufenbiopsien im Intervall erfolgen <sup>38</sup>.

#### 2.2.4. Klassifikation und klinisches Erscheinungsbild

Bereits bei Erstmanifestation der Colitis ulcerosa ist es sinnvoll, die topographisch-anatomische Ausbreitung des Darmbefalls genau zu dokumentieren. Diese bestimmt nicht nur die Wahl der medikamentösen Wirkstoffklasse und der Applikationsform, sondern ist auch für das zu empfehlende Intervall der Kontrollkoloskopien von Bedeutung <sup>38</sup>.

Silverberg et al. (2005) <sup>2</sup> entwickelten die heute gängige Montreal Klassifikation, welche das Befallsmuster der Colitis ulcerosa in drei Gruppen gliedert: Hierzu zählen die Proktitis, die Linksseitencolitis und die ausgedehnte Colitis, die per definitionem die linke Kolonflexur überschreitet (s. Tabelle 1). Initial ist die Colitis ulcerosa zu 25-50 % auf das Rektum beschränkt <sup>6,7</sup>.

<i>Einteilung</i>	<i>Ausdehnung</i>	<i>Erläuterung</i>
<i>E1</i>	Proktitis	Limitiert auf das Rektum (distal des rektosigmoidalen Übergangs)
<i>E2</i>	Linksseitencolitis	Befall bis zur linken Flexur
<i>E3</i>	Ausgedehnte Colitis	Ausdehnung über die linke Flexur hinaus bis zur Pankolitis

**Tabelle 1: Montreal Klassifikation** (nach Silverberg et al., 2005 <sup>2</sup>)

Das klinische Erscheinungsbild der Colitis ulcerosa kann deutlich variieren und reicht von milden Erscheinungen bis hin zu schwerem Krankheitsgefühl und systemischen Beeinträchtigungen <sup>1,44</sup>. Diese Tatsache führt dazu, dass gerade milde Beschwerden im Initialstadium fehlgedeutet werden können <sup>1</sup>.

Gemein ist den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen ein schubförmiger Verlauf, der sich durch einen Wechsel aus Phasen der Erkrankungsaktivität (Schub) und Remission (erkrankungsfreie Phase) definiert. Betrachtet man die klinische Symptomatik während eines Colitis ulcerosa-Schubs, so werden in der Literatur blutige, schleimige Diarrhoen als Leitsymptom beschrieben <sup>10</sup>. Häufig beklagen Colitis ulcerosa-Erkrankte abdominale Schmerzen und Tenesmen, die einen schmerzhaften Stuhldrang definieren. Darüber hinaus sind Appetit- und Leistungsminderung, eine klinisch apparente Anämie aufgrund des

kontinuierlichen Blutverlustes sowie febrile Temperaturen häufig mit einer schweren Colitis ulcerosa vergesellschaftet <sup>44</sup>. Eine signifikante Gewichtsabnahme sowie Malnutrition sind ebenfalls möglich, jedoch seltener als beim Morbus Crohn <sup>1,45,46</sup>. Bei einer Erkrankung im Kindesalter können sich darüber hinaus Entwicklungsverzögerungen und eine Wachstumsretardierung zeigen <sup>47,48</sup>.

#### **2.2.4.1. Extraintestinale Manifestationen**

Die Colitis ulcerosa ist als Systemerkrankung (Syndrom) zu verstehen, die neben ihrem Hauptmanifestationsort, dem Kolon, auch extraintestinale Manifestationen aufweisen kann <sup>49</sup>. Dabei kommt der primär sklerosierenden Cholangitis (PSC), die durch die Inflammation und Fibrose des Gallengangsystems charakterisiert ist <sup>50</sup>, eine besondere Bedeutung zu. Klinisch steht das Vorkommen einer PSC in einem engen Zusammenhang mit der Ausdehnung der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen und tritt dabei um ein Vielfaches häufiger in Assoziation zur Colitis ulcerosa als zum Morbus Crohn auf <sup>47,51</sup>: Laut aktueller Studienlage leiden circa 80 % der PSC-Patienten zeitgleich unter einer Colitis ulcerosa <sup>52,53</sup>. Eine PSC begünstigt zudem das Auftreten kolorektaler Karzinome, weshalb die aktuelle Leitlinienempfehlung eine jährliche Vorsorgekoloskopie ab dem Zeitpunkt der PSC-Diagnose vorsieht <sup>38,54-56</sup>. Ein protektiver Effekt des aktiven Nikotinkonsums hinsichtlich der PSC-Entstehung steht derzeit noch in der Diskussion <sup>57,58</sup>. Weitere extraintestinale Manifestationen der Colitis ulcerosa sind die Arthritis, Hauterscheinungen wie das Vorkommen eines Erythema nodosum oder Pyoderma gangraenosum sowie ophthalmologischer entzündlicher Erkrankungen wie einer Uveitis, Episkleritis oder Iritis <sup>47,51,52</sup>.

#### **2.2.4.2. Colitis ulcerosa assoziierte Karzinome**

Die Pathogenese der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen prädisponiert zur Entwicklung eines kolorektalen Karzinoms und führt zu einer Risikoerhöhung um das zwei- bis sechsfache im Vergleich zur Normalbevölkerung <sup>59-64</sup>. Einem kolorektalen Karzinom gehen intestinale dysplastische Veränderungen, sogenannte intraepitheliale Neoplasien, voraus. Werden Letztere im Rahmen der histologischen Aufarbeitung von intestinalen Schleimhautbiopsien erkannt, sollte der Befund durch eine Zweitmeinung validiert werden, da epitheliale Dysplasien als wichtigster prognostischer Faktor für eine invasive maligne Entartung gelten <sup>38,65</sup>. Eine Metaanalyse beschreibt das kumulative Risiko, bei vorliegender Colitis ulcerosa-Diagnose nach 30 Jahren ein Karzinom zu entwickeln, mit einem Prozentsatz von 18 % <sup>66</sup>. Neuere Auswertungen aus Australien schätzen das Risiko mit 1 % nach 10 Jahren, 3 % nach 20 Jahren und 7 % nach 30 Jahren deutlich geringer ein <sup>67</sup>. Letztendlich gilt es, für jeden Patienten gemäß individueller Risikostratifizierung ein Untersuchungsintervall der Vorsorgekoloskopie zu bestimmen. Von einem hohen Malignitätsrisiko, welches zur

Empfehlung einer konsekutiven jährlichen Koloskopie führt, wird beispielsweise bei ausgedehnter Colitis ulcerosa, Verwandten ersten Grades mit einem kolorektalen Karzinom unterhalb des 50. Lebensjahres, intraepithelialen Neoplasien in den vergangenen fünf Jahren, PSC-Diagnose oder beim Vorliegen einer intestinalen Stenose ausgegangen<sup>38</sup>.

### **2.2.5. Medikamentöse Therapie**

Im Rahmen therapeutischer Erwägungen sollte vorrangig das Ziel einer raschen Remissionsinduktion angestrebt werden. Dem behandelnden Arzt obliegt die Verantwortung, aus einer Vielzahl medikamentöser Wirkstoffklassen für den individuellen Patienten das richtige Präparat zum richtigen Zeitpunkt auszuwählen. Dabei sollen Komponenten wie das Befallsmuster, der Erkrankungsverlauf, die Schwere des Erkrankungsschubes, das Entartungspotential und das Ansprechen auf vorherige Therapien in den Entscheidungsprozess einbezogen werden<sup>38</sup>.

Die medikamentöse Therapie der Colitis ulcerosa ist vielschichtig. Grundsätzlich wird eine Schubtherapie von einer remissionserhaltenden Therapie unterschieden. Letztere erhöht die Remissionsraten und die Dauer des Remissionszeitraumes gemäß Studienlage deutlich<sup>38,68,69</sup>. Darüber hinaus wird die Colitis ulcerosa in unkomplizierte und komplizierte Verläufe gegliedert.

Bei unkomplizierter Proktitis ulcerosa ist Mesalazin der Wirkstoff der Wahl<sup>10,70</sup>. Dieser kann mittels Suppositorien, Rektalschäumen oder rektalen Einläufen appliziert werden und bewirkt eine topische Entzündungshemmung. Aus den Ergebnissen randomisiert kontrollierter Studien weiß man heute, dass die Wirkung von Mesalazin sowohl im Vergleich zu einem Placebo wie auch zu der topischen Applikation von Steroiden effizienter ist<sup>71</sup>. Ist keine Symptomkontrolle gewährleistet, ist die Hinzunahme topischer Steroide oder die Kombination mit oral verabreichtem Mesalazin die nächste therapeutische Steigerungsstufe<sup>10</sup>. Bei unkomplizierter Linksseitencolitis oder ausgedehntem Colitis ulcerosa-Befall des Kolons wird bereits initial eine Kombination aus rektal appliziertem Mesalazin-Schaum und oralem Mesalazin empfohlen<sup>10</sup>. Bei ausbleibendem Ansprechen wird in der Folge auf topisch wirksame Glukokortikoide oder bei ausgeprägter Symptomatik direkt auf systemische Steroide zurückgegriffen. Die Schubtherapie der unkomplizierten Colitis ulcerosa kann in der Regel ambulant erfolgen. Aufgrund des bekannten hohen Nebenwirkungspotentials sind Glukokortikoide für eine Erhaltungstherapie nicht vorgesehen<sup>26</sup>. Zur Remissionserhaltung einer unkomplizierten Colitis ulcerosa kommen wiederum Aminosalicylate, bevorzugt niedrigdosiertes Mesalazin, zum Einsatz<sup>26,38,72</sup>. Velayos et al. (2005)<sup>73</sup> konnten in einem Review, der die metaanalytische Aufarbeitung von neun Studien enthält, einen präventiven Effekt von Mesalazin im Rahmen der Karzinomentstehung bei Colitis ulcerosa-Patienten nachweisen. Aktuell besteht in der

Remissionstherapie der unkomplizierten Colitis ulcerosa ebenfalls Evidenz für den Einsatz des apathogenen Escherichia coli-Stamms Nissle 1917<sup>38,74</sup>.

Davon abzugrenzen sind die komplizierten Schübe der Colitis ulcerosa, die durch ein Nichtansprechen auf die oben genannten, konventionellen Therapieoptionen definiert sind<sup>10</sup>. Diese erfordern aufgrund der ausgeprägten Symptomatik nicht selten eine stationäre Betreuung und die Expertise eines interdisziplinären Medizinerteams. Mittel der Wahl ist in der Akuttherapie der Einsatz systemisch wirksamer Steroide in der Dosierung von 1 mg/kg Körpergewicht pro Tag bevorzugt in intravenöser Darreichungsform<sup>10</sup>. Lässt sich ein Schubgeschehen dadurch nicht durchbrechen, spricht man von einem steroidrefraktären Verlauf<sup>10</sup>. Da diesem Zustand meist eine sehr hohe Erkrankungsaktivität zugrunde liegt, sollte mit dem Ziel einer raschen Remissionsinduktion auf Wirkstoffe zurückgegriffen werden, deren Wirkungseintritt nicht verzögert ist. Dazu zählen die Tumor-Nekrose-Faktor (TNF)-Antikörper, seit 2020 gemäß Leitlinienempfehlung der Interleukininhibitor Ustekinumab und die Substanz Tofacitinib, die zu den *small-molecules* zählt und ihre Wirkung durch die Inhibition von Januskinasen (JAK) erzielt<sup>38,75</sup>. Eine Empfehlung bezüglich des bevorzugten Einsatzes eines bestimmten Wirkstoffs aus der Klasse der Biologika kann dabei aufgrund fehlender Vergleichsstudien nicht gegeben werden<sup>10</sup>. Die Erhaltungstherapie wird bei schweren Verlaufsformen in der Regel durch ein angepasstes Fortsetzen der Schubtherapie gewährleistet<sup>10</sup>.

Es ist wichtig, die medikamentöse Therapie sehr individuell zuzuschneiden, sodass aktuelle Empfehlungen in erster Linie als Orientierungshilfe anzusehen sind<sup>10,38</sup>. Die Expertise eines interdisziplinären Teams aus Gastroenterologen und Chirurgen sollte gebündelt und bei schweren Verläufen bei jedem Therapiewechsel die Alternative der Proktokolektomie evaluiert werden<sup>10</sup>. Tabelle 2 gibt einen Überblick über die derzeit zugelassenen Substanzen der medikamentösen Colitis ulcerosa-Therapie.



<i>Wirkstoffklasse</i>	<i>Medikament</i>	<i>Applikationsform</i>
<i>Aminosalizylate</i>	Mesalazin	oral, rektal
<i>Glukokortikoide</i>	Budesonid	oral, rektal
	Prednisolon	oral, intravenös
<i>Thiopurine</i>	Azathioprin	oral
	6-Mercaptopurin	oral
<i>Biologika:</i>		
<i>TNF*-Antikörper</i>	Infliximab	intravenös, subkutan
	Adalimumab	subkutan
	Golimumab	subkutan
<i>Anti-Integrin-Antikörper</i>	Vedolizumab	intravenös, subkutan
<i>IL**-12-/IL-23-Antikörper</i>	Ustekinumab	intravenös, subkutan
<i>JAK***-Inhibitor</i>	Tofacitinib	oral
	Filgotinib	oral
<i>Calcineurininhibitoren</i>	Tacrolimus	Suppositorium
	Ciclosporin A	oral

\*TNF= Tumor-Nekrose-Faktor, \*\*IL= Interleukin, \*\*\*JAK= Januskinase

**Tabelle 2: Wirkstoffe der medikamentösen Colitis ulcerosa-Therapie**

## 2.3. Restaurative Proktokolektomie mit ileo-J-pouchanaler Anastomose

### 2.3.1. Indikationen

Unter den verschiedenen operativen Therapieoptionen hat sich im Laufe der Jahre die kontinenzerhaltende, restaurative Proktokolektomie mit der Anlage einer ileo-J-pouchanal Anastomose als Standardmethode durchgesetzt<sup>38</sup>.

Anwendung findet die restaurative Proktokolektomie mit der Anlage einer ileo-J-pouchanal Anastomose heutzutage insbesondere bei Vorliegen einer der Grunderkrankung geschuldeten dysplastischen Entartung sowie in therapierefraktären Situationen<sup>38,76,77</sup>. Die Operationsindikationen können generell zwischen dringenden und elektiven Indikationen unterschieden werden (s. Tabelle 3)<sup>78</sup>. Eine Operation unter Notfallbedingungen ist bei Auftreten eines toxischen Megakolons, einer Perforation sowie bei hämodynamisch instabiler Blutungssituation indiziert<sup>38</sup>.

<b>Dringend</b>	Medikamentös therapierefraktärer Verlauf Fulminante Colitis Toxisches Megakolon (Notfall) Perforation (Notfall) Blutung (Notfall)
<b>Elektiv</b>	Medikamentös therapierefraktärer Verlauf Dysplasie/ Karzinom Patientenwunsch Medikamentennebenwirkungen Wachstumsretardierung Extraintestinale Manifestationen

**Tabelle 3: Operationsindikationen** (modifiziert nach Liu et al., 2021 <sup>78</sup>)

Eine Vielzahl der restaurativen Proktokolektomien mit ileo-J-pouchanaler Anastomose findet aufgrund eines medikamentös-therapierefraktären Verlaufs der Colitis ulcerosa-Erkrankung statt, bei dem die intensivierten konventionellen Therapieschemata nicht den gewünschten Behandlungserfolg erbracht haben. Die Weiterentwicklung der konservativen Therapieoptionen birgt insgesamt die Gefahr, dass die Patienten erst nach vollständigem Ausschöpfen der medikamentösen Therapiemöglichkeiten die Empfehlung zu einer Operation erhalten. Die Ergebnisse einer Metaanalyse aus dem Jahr 2016 zeigen in diesem Zusammenhang auf, dass eine medikamentöse Drittlinientherapie zwar eine kurzfristige Symptombesserung erzielen kann, das Vorgehen jedoch meist eine Kolektomie lediglich verzögert und eine höhere Rate an Nebenwirkungen bedingt <sup>79</sup>. Erschwert wird die Entscheidung zur Proktokolektomie bei Patienten mit therapierefraktärer Colitis ulcerosa überdies durch die Tatsache, dass der Begriff in der Praxis uneinheitlich verwendet wird und der Austausch eines interdisziplinären Behandlungsteams, welcher im ambulanten Setting nicht regelhaft zur Verfügung steht, bei diesen Patienten notwendig ist <sup>38</sup>.

Eine besonders schwerwiegende Form der therapierefraktären Verläufe stellt das fulminante Schubgeschehen der Colitis ulcerosa dar. Auch in diesem Fall gilt es, eine Entscheidung zwischen einer Intensivierung der Medikation und einer Operation zu treffen. Randall et al. (2010) <sup>80</sup> wiesen in einer Kohorte aus 80 Patienten mit fulminantem Schubgeschehen signifikant mehr Major-Komplikationen bei verzögerten Proktokolektomien nach. Der Leitlinie folgend, sollte der fulminante Schub als eine relative Operationsindikation angesehen werden, wenn sich binnen 72 Stunden mittels intensiviertem konservativem Prozedere keine klinische Besserung einstellt <sup>38</sup>.

Das sogenannte toxische Megakolon ist eine gefürchtete und lebensbedrohliche Komplikation der Colitis ulcerosa-Erkrankung mit toxischer Systemreaktion <sup>81,82</sup>. Ein Megakolon ist als

klinischer Zustand definiert, bei dem ohne Vorliegen einer mechanischen Obstruktion im betroffenen Kolonabschnitt keine Peristaltik mehr stattfindet, was konsekutiv eine Dilatation des Darms nach sich zieht<sup>82,83</sup>. Der Pathomechanismus dieses Geschehens ist bislang nicht hinreichend geklärt, eine Schädigung der Darmwandmuskulatur durch entzündliche transmurale Prozesse erscheint jedoch wesentlich beteiligt zu sein<sup>81,83</sup>. Einen radiologischen Hinweis stellt eine Kolondilatation auf > 6 cm dar<sup>38,81,84</sup>. Konservative Ansätze der Behandlung des toxischen Megakolons beinhalten antientzündliche Therapie, Schmerztherapie sowie Volumengabe und eine Verbesserung der Darmmotilität<sup>81</sup>. Eine absolute Operationsindikation besteht bei Versagen der konservativen Maßnahmen, nicht beherrschbarer transfusionspflichtiger Blutung und Kolonperforation<sup>81</sup>.

Etwa 50 % der Kolonperforationen stehen mit einem toxischen Megakolon in unmittelbarer Verbindung<sup>38</sup>. Perforationen im Rahmen der Colitis ulcerosa stellen die schwersten Komplikationen der Grunderkrankung dar und sind mit einer hohen Mortalität assoziiert<sup>38,85</sup>. Eine zeitnahe operative Intervention ist daher unabdinglich und erfolgt in Notfallsituationen zunächst mittels Kolektomie mit Rektumblindverschluss sowie Anlage eines endständigen Ileostomas<sup>38,86</sup>.

Blutungen wiederum bilden circa 5 % der Notfallindikationen ab<sup>38</sup>. Eine Operation sollte hier sowohl bei Kreislaufinstabilität mit Katecholaminpflichtigkeit wie auch bei einem Transfusionsbedarf von > 4 Erythrozytenkonzentraten pro 24 Stunden erfolgen<sup>38</sup>. Um lebensbedrohliche Blutungen handelt es sich dabei in unter 5 % der Fälle<sup>78</sup>.

Werden im Rahmen von endoskopischen Untersuchungen dysplastische Epithelveränderungen oder manifeste Karzinome detektiert, ist eine elektive Proktokolektomie möglich. Da gemäß aktueller Forschung bereits bei geringgradiger (low-grade) epithelialer Dysplasie eine erhöhte Karzinomassoziation besteht, sollte schon im Falle einer low-grade Dysplasie eine Proktokolektomie erwogen werden<sup>87-89</sup>. Der Nachweis einer hochgradigen (high-grade) Dysplasie sollte laut Leitlinie zur Empfehlung der Durchführung einer Proktokolektomie führen<sup>38</sup>. Dabei ist der anatomisch-topographische Sitz der Dysplasie für das operative Vorgehen von entscheidender Bedeutung: Bei dysplastischen Veränderungen sowie gesicherten Karzinomen des Rektums ist eine vollständige Mukosektomie mit Anastomosierung an der Linea dentata vorzuziehen<sup>38</sup>. Diese Empfehlung ist durch ein mögliches Auftreten von Pouch-Karzinomen zu erklären, welche in den bislang publizierten Fällen in ihrem Ursprung größtenteils auf die erhaltene Rektumschleimhaut zurückgingen<sup>38,90-93</sup>.

Eine weitere elektive Operationsindikation ist der Patientenwunsch. Es gilt, Vor- und Nachteile der konservativen Ansätze und jene einer Operation im individuellen Patientenfall zu gewichten. Der physische sowie insbesondere auch der psychische Einfluss, den die Erkrankungsausprägung auf die Lebensqualität des Einzelnen ausübt, ist variabel. Intensive Beratungsgespräche und der Ausschluss von funktionellen Schwierigkeiten sind erforderlich,

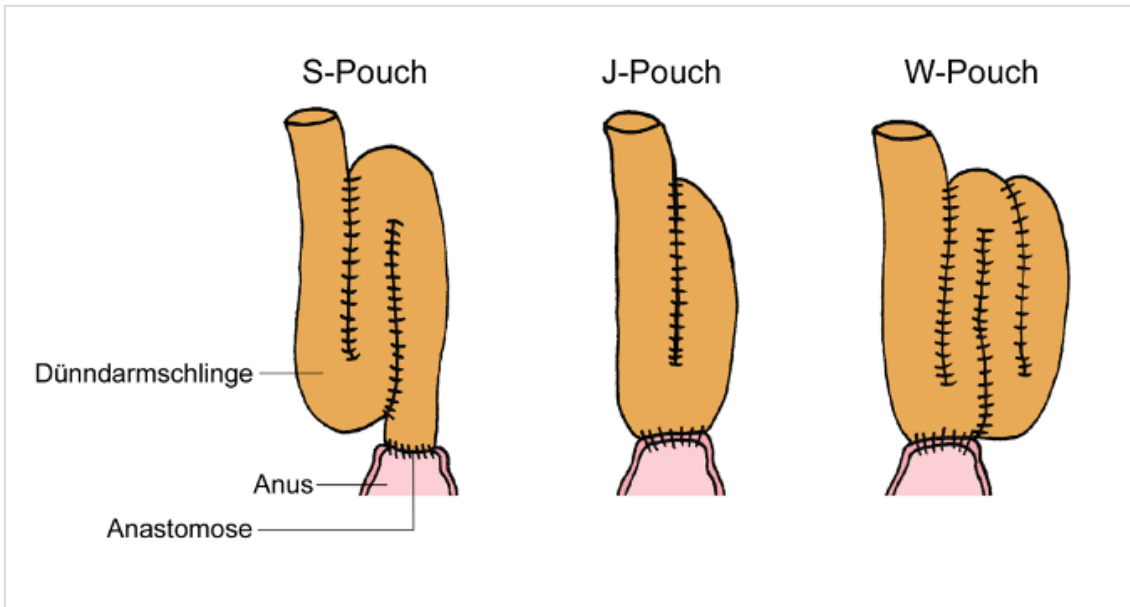
bevor der Entschluss zur restaurativen Proktokolektomie mit ileo-J-pouchanaler Anastomose fallen sollte<sup>38</sup>. Vordergründig beruht der Wunsch zur elektiven Operation bei diesen Patienten auf einer Karzinomangst, einem Krankheitsgefühl mit hohem Leidensdruck und/oder einer mangelhaften Verträglichkeit sowie Compliance gegenüber den konservativen Therapiemöglichkeiten<sup>94,95</sup>.

Bei Heranwachsenden sollte im Falle einer der aktiven Grunderkrankung geschuldeten körperlichen Entwicklungsretardierung ebenfalls bereits früh eine elektive Proktokolektomie diskutiert werden<sup>96-98</sup>. Insbesondere die präpubertären Kinder und jene in frühen Pubertätsstadien stellen eine besonders sensible Klientel dar, da bei diesen die Perspektive auf ein sich anschließendes Aufholwachstum nach Ausschaltung des Entzündungsherds besteht<sup>98,99</sup>.

Im Einzelfall muss die Entscheidung für oder gegen die Durchführung einer restaurativen Proktokolektomie mit ileo-J-pouchanaler Anastomose immer eine individuelle und gemeinsame eines in der Chirurgie chronisch entzündlicher Darmerkrankungen erfahrenen Operateurs, des betreuenden (Kinder)Gastroenterologen und des gut aufgeklärten Patienten, gegebenenfalls zusammen mit den Eltern, sein.

### **2.3.2. Operationsstrategie und Operationstechnik**

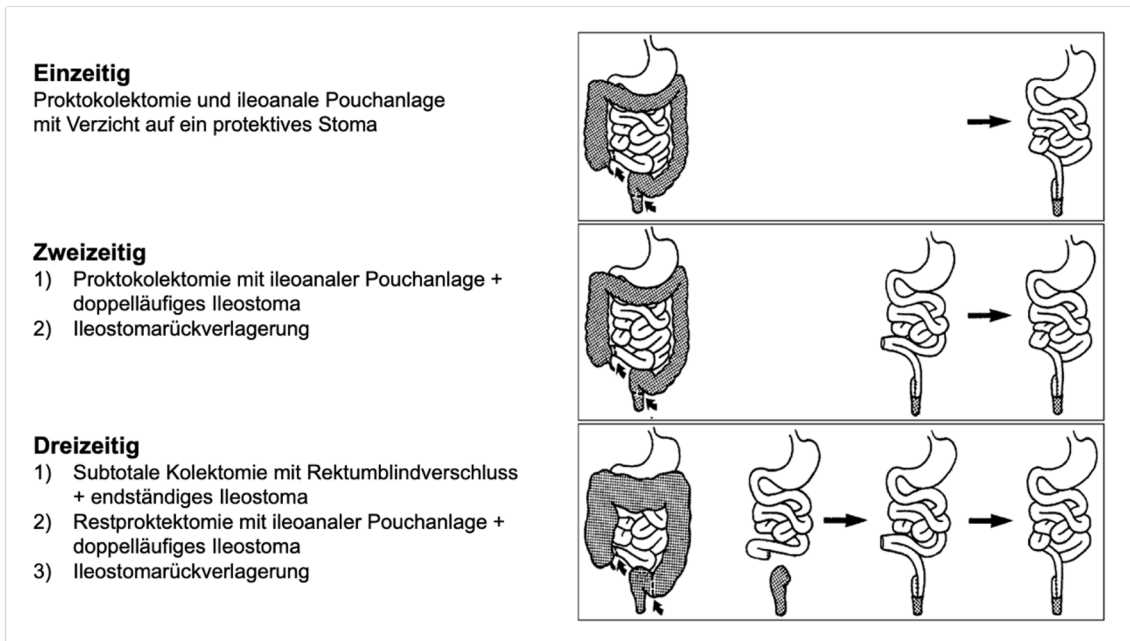
Die Erstbeschreibung der restaurativen Proktokolektomie mit ileoanaler Pouchanlage erfolgte 1978 durch Parks und Nicholls<sup>100</sup>. Erstmals bestand in der Viszeralchirurgie somit eine Therapieoption, eine Kolektomie ohne die Anlage eines terminalen Ileostomas vorzunehmen. Den Betroffenen konnte durch eine Anastomosierung einer Dünndarmschlinge an den in situ verbleibenden Rektumstumpf eine natürliche Stuhlpassage ohne künstliche Ausleitung ermöglicht werden. Dies erfolgte nach Parks und Nicholls durch das Formen eines sogenannten S-Pouches<sup>100</sup> (vgl. Abbildung 1). Der Pouch fungiert dabei als Stuhlreservoir und dient in seiner anatomischen Form als Motilitätsbremse. Bei intaktem Schließmuskel und gutem postoperativen Ergebnis ist es für den Patienten möglich, trotz einer verbleibend erhöhten Stuhlfrequenz mit circa 5 - 6 Stuhlgängen pro Tag, kontrolliert abzuführen und dadurch eine hohe Lebensqualität zu erzielen<sup>94,95</sup>.



**Abbildung 1: Pouchdesigns** (modifiziert nach <sup>101</sup>)

In den vergangenen Jahrzehnten wurde die Form des Pouches, zum Beispiel in der Art eines W-Pouches oder eines J-Pouches, modifiziert <sup>102-105</sup> (vgl. Abbildung 1). In unterschiedlichen wissenschaftlichen Studien, die sich mit dem Vergleich der Pouchtypen auseinandersetzten, ließen sich hinsichtlich Frühkomplikationen, Inkontinenz und Lebensqualität vergleichbare Ergebnisse dokumentieren <sup>106,107</sup>. Die postoperative Stuhlfrequenz war beim S- sowie W-Design geringer als beim J-Pouch-Design, wobei der S-Pouch deutlich häufiger zu den klinisch bedeutsamen Pouch-Entleerungsstörungen führte <sup>106</sup>. Heute herrscht dennoch Expertenkonsens, dass der J-Pouch aufgrund seiner vergleichsweise einfachen chirurgischen Anlagetechnik, einer geringen Anzahl an Pouch-Entleerungsstörungen und vergleichbaren Langzeitergebnissen, die Pouchkonstruktion der Wahl ist <sup>38</sup>. Das chirurgische Prinzip des J-Pouches geht auf den japanischen Chirurgen J. Utsonumiya zurück und wird durch eine Seit-zu-End-Anastomosierung der Dünndarmschlinge erzielt <sup>108</sup> (vgl. Abbildung 1).

Betrachtet man die Langzeitergebnisse der restaurativen Proktokolektomie mit ileo-J-pouchanaler Anastomose, so wird in über 90 % der Fälle trotz möglicher postoperativer Komplikationen eine Verbesserung der Lebensqualität im Vergleich zur präoperativen Ausgangslage erzielt <sup>38,94</sup>. Die Häufigkeit der Durchführung einer Kolektomie liegt in Studien zwischen 8 % und 24 % nach 10 Jahren <sup>10,31,109</sup>. Die operationsspezifische Mortalitätsrate beträgt dabei laut McGuire et al. (2007) <sup>110</sup> lediglich 0,4 %.



**Abbildung 2: Operationsstrategien der restaurativen Proktokolektomie mit ileo-J-pouchanaler Anastomose (modifiziert nach Heuschen et al., 2004 <sup>111</sup>)**

Die Anlage eines ileoanal J-Pouches ist ein operationstechnisch anspruchsvolles Verfahren. Prinzipiell ist sie in einem Einschrittverfahren oder mittels zwei oder drei unterschiedlichen Operationen möglich (zwei- beziehungsweise dreizeitiges Vorgehen). Als Standardmethode gilt die zweizeitige Strategie: In einer ersten großen Operation erfolgt die Proktokolektomie mit ileoanaler Pouchanlage sowie die Vorschaltung eines doppelläufigen Ileostomas (vgl. Abbildung 2). Dieses dient dem Schutz der frischen Anastomose und wird nach einem Abheilungsintervall von circa zwei bis drei Monaten in einer weiteren Operation nach intraabdominal zurückverlagert, sodass eine kontinuierliche Darmpassage entsteht <sup>112</sup>. Anwendung findet die zweizeitige Strategie in Elektivsituationen sowie insbesondere bei Operationsindikationen wie der intraepithelialen Neoplasie oder bei einer Karzinomdiagnose <sup>38</sup>.

Liegt jedoch ein erhöhtes perioperatives Risiko vor, sollte die Pouchanlage in drei Schritten erfolgen, da dadurch das Komplikationsrisiko gesenkt werden kann <sup>38,113,114</sup>. Ein deutlich reduzierter Allgemein- und Ernährungszustand, langjährige und präoperative immunsuppressive Therapie mit Steroiden und/oder Biologika, ein erniedrigtes präoperatives Albumin sowie eine erhöhte Komorbidität werden in der Literatur als Variablen diskutiert, die das operative Risiko erhöhen <sup>102,115,116</sup>. In großen Fall-Kontrollstudien konnte beispielsweise ein signifikanter Einfluss einer TNF-Blocker-Therapie, welche bis drei Monate vor einer operativen J-Pouchanlage standgefunden hatte, zu perioperativen Komplikationen nachgewiesen werden <sup>114,117</sup>. Dreizeitigkeit impliziert, dass erstens die subtotale Kolektomie mit Rektumblindverschluss und Anlage eines endständigen Ileostomas erfolgt, zweitens die

Restproktomie mit ileoanaler Pouchanlage und Installation eines doppelläufigen Ileostomas vorgenommen wird und dass drittens nach Abheilung der Anastomose das Ileostoma zurückverlagert wird (vgl. Abbildung 2). Aufgrund der Tatsache, dass mittlerweile viele Patienten extensiv medikamentös austherapiert werden, ist das dreizeitige Verfahren die aktuell prädominante Operationsstrategie <sup>38,118</sup>.

Der Verzicht auf ein protektives Stoma, der das einzeitige Vorgehen definiert, sollte nach der European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO)-Leitlinie (2015) <sup>119</sup> nur in streng geprüften Einzelfällen vorgenommen werden. Als mögliche Identifikationskriterien für den geeigneten Patienten können laut Lovegrove et al. (2011) <sup>120</sup> ein Karzinom als Operationsindikation, ein Alter < 26 Jahre, das weibliche Geschlecht, die Stapler-Anastomosierung sowie das Fehlen einer erfolgten Steroidtherapie dienen. Heutzutage wird das einzeitige Verfahren eher bei Patienten mit familiärer adenomatöser Polyposis angewendet <sup>121</sup>.

Grundsätzlich ist die Pouchanlage im Rahmen eines konventionell-offenen und eines laparoskopischen operativen Zugangswegs möglich. Weder das Cochraine Review aus dem Jahr 2009 noch eine Metaanalyse, die 2013 veröffentlicht wurde, konnten signifikante Unterschiede zwischen offener und laparoskopischer Pouchanlage hinsichtlich Komplikationsrate und funktionellem Erfolg identifizieren <sup>122,123</sup>. Dagegen konnten weitere Studien zeigen, dass die Rate der weiblichen Fertilität nach laparoskopischem Vorgehen deutlich höher als bei offener Intervention war <sup>124,125</sup>. Neben den zufriedenstellenden kosmetischen Ergebnissen werden auch das geringere Auftreten von Adhäsionen und Narbenhernien als Vorteile des laparoskopischen Vorgehens aufgezeigt <sup>126,127</sup>. In Elektivsituationen sollte deshalb der laparoskopische Zugangsweg gewählt werden <sup>128</sup>.

Der nun folgende Abschnitt dient der genaueren Erläuterung des intraoperativen Vorgehens des Teilschrittes der ileoanal J-Pouchanlage: Nach Schaffung eines operativen Zugangswegs durch die ventrale Rumpfwand erfolgt die Mobilisation des Kolons vom Sigma ausgehend nach proximal mit gleichzeitigem Aufsuchen und Durchtrennen der versorgenden Gefäße. Dabei gilt es nach Möglichkeit ein darmnahes, mesorektumerhaltendes Vorgehen zu wählen, um Nerven insbesondere des präsakralen Plexus sowie umliegende Organe zu schonen <sup>38,112</sup>. Nach Absetzen des terminalen Ileums mittels Endocutter erfolgt der Wechsel nach transanal zur Rektumresektion beziehungsweise zur Vorbereitung der Anastomosierung. Die Bergung des abgesetzten Kolonpräparats kann transanal oder mittels Pfannenstielinzision erfolgen. Im Anschluss wird die Pouchkonstruktion vorgenommen. Diese erfolgt bei der laparoskopischen J-Pouchanlage in der Regel extrakorporal über eine Trokaröffnung der Bauchdecke und mittels Stapler <sup>128</sup>. So entsteht ein Reservoir mit circa 150-200 ml Volumen, welches nach Abheilung ein Volumen von 300-400 ml fassen kann <sup>112</sup>. Der Chirurg führt den Pouch daraufhin wieder nach intraabdominal herunter in das kleine Becken, wo der Dünndarm mittels Hand- oder Staplernah mit dem verbliebenden Rektumstumpf anastomosiert und die

neu geschaffene Verbindung im Anschluss auf Dichtigkeit geprüft werden kann <sup>128</sup>. Die Entscheidung, ob die ileo-J-pouchanale Anastomosierung mittels Hand- oder Staplernaht erfolgt, ist dabei individuell abzuwägen. Generell sollten maximal 2 cm Rektummukosa belassen werden <sup>38</sup>. Der Abschnitt bis zu 2 cm oral der Linea dentata ist funktionell bedeutsam, da sich hier die anale Transitionszone befindet, welche für die Erhaltung der Nachtkontinenz immens wichtig ist <sup>38</sup>. Lovegrove et al. (2006) <sup>129</sup> stellten in einer Metaanalyse, die sich mit dem Vergleich zwischen Hand- und Staplernaht auseinandersetzt, zwar Vorteile der staplergefertigten Anastomose hinsichtlich der postoperativen Nachtkontinenz fest, jedoch ergab sich in der detaillierten Analyse der „high-quality“-Studien kein signifikanter Unterschied in der Rate der Anastomoseninsuffizienz, des Pouchversagens und der Stuhlfrequenz. Im belassenen Abschnitt der Rektumschleimhaut bei Staplernaht kann es jedoch zur erneuten Inflammation, dysplastischen Entartung oder Fistelbildung kommen <sup>130</sup>. Aus diesem Grund wird beim Vorliegen einer tiefsitzenden intraepithelialen Neoplasie beziehungsweise eines weit distal gelegenen Karzinoms eine komplette Mukosektomie mit Handanastomosierung an der Linea dentata empfohlen <sup>38</sup>.

### **2.3.3. Postoperative Komplikationen**

Folgend wird sich der Frage gewidmet, welche postoperativen Komplikationen grundsätzlich auftreten und welche zum Pouchversagen führen können. Ein Pouchversagen ist definiert als die Notwendigkeit der Pouchexstirpation oder der erneuten Anlage eines dem Pouch vorgeschalteten Ileostomas <sup>131</sup>. Insgesamt werden in der verfügbaren Literatur recht hohe Komplikationsraten der restaurativen Proktokolektomie mit ileo-J-pouchanaler Anastomose von bis zu 40 % beschrieben, ein komplettes Pouchversagen ist hingegen eher selten <sup>111</sup>. Im Jahr 2007 schätzten Bach et al. die Rate des Pouchversagens auf 5-10 % <sup>132</sup>. Eine neuere Studie wies die Notwendigkeit einer Pouchexstirpation in 5,3 % der 3707 untersuchten Fälle nach <sup>133</sup>. Generell wird in Fachkreisen von einer langfristigen Versagensrate von 10-15 % ausgegangen <sup>77,134</sup>. Bislang konnte für folgende Einflussfaktoren ein Zusammenhang zu postoperativen Komplikationen nachgewiesen werden: Spannung der Anastomose, Anastomoseninsuffizienz, Verzicht auf ein protektives Ileostoma, ein nicht vorbekannter Morbus Crohn sowie die Anastomosierung mittels Handnaht <sup>135-139</sup>. Mark-Christensen et al. (2018) <sup>134</sup> beobachteten in einer großen dänischen Studie, die 1991 Patientenfälle untersuchte, beim weiblichen Geschlecht eine höhere Pouchversagerrate. Darüber hinaus wird die Erfahrung des Chirurgen, der die ileoanale J-Pouchanlage durchführt, als unabhängig prognosebestimmend benannt <sup>134,140-143</sup>. Die Empfehlung, die restaurative Proktokolektomie mit ileo-J-pouchanaler Anastomose in spezialisierten Zentren durchzuführen, ist daher unumstritten <sup>38</sup>.



Generell können allgemeine chirurgische Komplikationen von pouch-spezifischen, zum Teil funktionellen Problemen unterschieden werden (s. Tabelle 4). Überdies werden allgemeine kardiale oder pulmonale Komplikationen genauso beschrieben, wie mögliche Störungen der Sexualfunktion und der Fertilität <sup>131,144</sup>.

<b>Chirurgische Komplikationen</b>	Anastomoseninsuffizienz
	Anastomosenstenose
	Blutung/ Nachblutung
	Infektion/Sepsis im Bauchraum
	(Sub)ileus
	Wundheilungsstörungen
	Narbenhernie
<b>Pouchspezifische Probleme</b>	Analshinkterinsuffizienz/ Inkontinenz
	Pouchischämie
	Pouchitis
	Pelvine Sepsis
	Pouch-Fistel/ -abszess
	Entleerungsstörungen
	Pouch-Neoplasie

**Tabelle 4: Postoperative Komplikationen**

Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2005, die 9317 Patientenfälle auswertet, beschreibt als häufigste, operationsspezifische Komplikationen der restaurativen Proktokolektomie mit ileo-J-pouchanaler Anastomose die Pouchitis (18,8 %), die pelvine Sepsis (9,5 %), Strikturen (9,2 %) und Fisteln (5,5 %) <sup>145</sup>.

Das Risiko für eine Pouchitis, die als unspezifische Entzündung des Pouch definiert ist, beläuft sich postoperativ in Studien auf bis zu 46 % <sup>146-148</sup>. Die genaue Ätiopathogenese der inflammatorischen Veränderung im Pouch ist hierbei nicht vollends geklärt und scheint multifaktoriell zu sein <sup>149</sup>. Es wird angenommen, dass das intestinale Mikrobiom eine entscheidende Rolle spielt <sup>149,150</sup>. Der Empfänglichkeit für eine Entzündung des Pouch könnte folglich die Tatsache zugrunde liegen, dass die Dünndarmschleimhaut in ihren Eigenschaften, insbesondere in ihrer mikrobiotischen Ausstattung, für die Aufgabe als Neostuhlreservoir nicht optimal beschaffen ist <sup>135,146</sup>. Patienten, die von einer Pouchitis betroffen sind, leiden meist unter krampfartigen Unterbauchschmerzen, einem reduzierten Allgemeinzustand sowie einer erhöhten Stuhlfrequenz mit zum Teil blutigen Diarrhoen <sup>131,151</sup>. Die Diagnosestellung erfolgt in der Regel anhand der klassischen klinischen Symptomatik oder wird durch Hinweise auf eine Mukosainflammation in den elektiven endoskopischen Kontrollen nach Ileostomarück-

verlagerung wahrscheinlich <sup>146,149</sup>. Wichtig ist überdies die Unterscheidung zwischen einer primären Pouchitis, die als Remanifestation der Colitis ulcerosa im terminalen Ileum verstanden wird, und einer sekundären Pouchitis. Bei Letzterer kann die Inflammation der Pouchschleimhaut auch auf einer peripouchalen, der Operation geschuldeten, Komplikation wie Fisteln oder Abszessen beruhen <sup>135</sup>. Streng genommen sollten demnach lediglich solche Pouchitiden als unmittelbare operationsassoziierte Komplikation der restaurativen Proktokolektomie mit ileo-J-pouchanal Anastomose gelten. Als unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung einer Pouchitis gelten gemäß publizierter Studien extraintestinale Manifestationen, im Besonderen das Vorliegen einer PSC <sup>152-154</sup>. Auch eine Backwash-Ileitis scheint ebenso wie ein ausgedehnter Kolonbefall bei Pankolitis zur Entwicklung einer Pouchitis zu prädestinieren <sup>155-157</sup>. Hoda et al. (2008) <sup>152</sup> beschreiben darüber hinaus das Vorliegen von anastomosenspezifischen Komplikationen als einen prädiktiven Risikofaktor für die Entwicklung einer Pouchitis.

Besonders gravierend für das postoperative Ergebnis sind septische Komplikationen, insbesondere in Form der oben genannten pelvinen Sepsis. Mark-Christensen et al. (2019) <sup>158</sup> definieren die pelvine Sepsis als einen Entzündungszustand im kleinen Becken, der durch das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz, von Pouch-Abszessen und/oder Pouch-Fisteln verursacht wird und gegebenenfalls Folgeinterventionen notwendig macht. Heuschen et al. (2002) <sup>159</sup> berichteten von einem kumulativen Risiko für septische Komplikationen von knapp 24,2 % für das postoperative Intervall von drei Jahren. In der Akutsituation ist der septische Zustand häufig auf eine Anastomoseninsuffizienz oder ein infiziertes Hämatom zurückzuführen, das zur Ausbildung eines pelvinen Abszesses führen kann. Klinisch werden die Patienten beispielsweise durch Fieber, Schmerzen im Bereich des Anus, Tenesmen sowie gegebenenfalls purulente anale Sekretion auffällig <sup>131</sup>. Um den Pouch nicht zu gefährden, ist schnelles Handeln in Form einer antibiotischen Therapie sowie möglicherweise durch die Anlage einer Abszessdrainage erforderlich. Um Fistelbildungen zu vermeiden, sollte dabei, falls möglich, die transanale Anlage einer Drainage erfolgen <sup>131</sup>. Laut Analysen von Ng et al. (2019) <sup>131</sup>, entwickeln circa 10 - 20 % der Patienten einen chronischen septischen Zustand im kleinen Becken. Dieser kann multifaktoriell bedingt sein und geht häufig auf eine nicht zufriedenstellende mechanische Pouchfunktion, auf das Vorliegen von Pouchfisteln oder von Anastomosenstrikturen zurück. Eine membranöse Stenose der Anastomose ist meist durch eine unkomplizierte digitale Dilatation via Endoskopie therapierbar. Manifeste Strikturen, die in circa 14 % der Fälle vorliegen, sollten unter Narkose mittels Laser inzidiert werden <sup>135,160</sup>. Einige Studien berichten von einem gehäuften Vorkommen der Anastomosenstrikturen nach Hand-Anastomosierung im Vergleich zur staplergefertigten Verbindung <sup>131,161,162</sup>. Ein in der Literatur viel diskutierter Aspekt ist der mögliche Einfluss der präoperativen immunmodulatorischen Medikation auf postoperative septische Komplikationen. So beschrei-

ben beispielsweise Gu et al. (2013)<sup>163</sup> den präoperativen Einsatz von Biologika als prädiktiven Risikofaktor für eine Sepsis im kleinen Becken. Dass eine Therapie mit Infliximab einen negativen Einfluss hat, ist das Fazit einer 2015 erschienen Metaanalyse<sup>164</sup>. Wu et al. (2014)<sup>165</sup> beschrieben den präoperativen Einsatz von TNF-Blockern sogar als unabhängigen Risikofaktor für ein Pouchversagen. Eine weitere Studie wies hingegen keinen Zusammenhang zwischen immunsuppressiver medikamentöser Modulation und erhöhten postoperativen Komplikationsraten nach<sup>166</sup>. Gemäß Leitlinie sollte die restaurative Proktokolektomie mit ileo-J-pouchanal Anastomose sowohl bei langfristiger Steroidtherapie, Biologikatherapie oder sonstiger kombinierter Immunsuppression dreizeitig erfolgen (vgl. Abschnitt 2.3.2)<sup>38</sup>.

Das Management von Fisteln stellt für den Chirurgen eine Herausforderung dar und erfordert umfassende diagnostische und therapeutische Planung<sup>135</sup>. Eine Fistel beschreibt bei intracorporalem Vorliegen die pathologische Verbindung zweier Hohlgorgane. Im Fall der ileoanal Pouchanlage ist häufig eine wieder aufflammende Erkrankungsaktivität im verbliebenden Rektumabschnitt oder ein postoperativer, akuter Sepsiszustand im kleinen Becken beispielsweise durch intraoperative Verletzung des rektovaginalen Septums oder der Vagina ursächlich<sup>167</sup>. Auch das Vorliegen eines Morbus Crohn prädestiniert erwiesenermaßen zur Fistelentstehung<sup>167,168</sup>. Je nachdem, welche Hohlgorgane verbunden werden, unterscheidet man unter anderem pouchoanale von pouchovaginalen Fisteln. Das Risiko, eine pouchovaginale Fistel zu entwickeln, wird auf 7 - 10 % geschätzt<sup>131,169,170</sup>. Eine retrospektive Studie von Kjaer et al. (2015)<sup>171</sup> wies bei 6,5 % der Patienten nach ileoanaler Pouchanlage eine Analfistel nach. Darüber hinaus zeigte sich in der zitierten Arbeit ein signifikanter Zusammenhang zwischen Pouchfisteln und dem Pouchversagen.

Mögliche intraoperative Verletzungen pelviner Nerven oder Schädigungen des Sphinkterorgans können zu Sexualektionsstörungen und Inkontinenz führen. Die Pouchfunktion, die vor allem durch die postoperative Kontinenz und die Möglichkeit der kontrollierten Stuhlentleerung bestimmt wird, ist ein wichtiger Faktor für die Lebensqualität der Patienten<sup>172,173</sup>. Unter den funktionellen Pouchstörungen ist die Analsphinkterinsuffizienz die häufigste<sup>135</sup>. Eine Reduktion des Analsphinkterdrucks im Vergleich zum präoperativen Ausgangswert ist nach ileoanaler Pouchanlage typisch und führt bei circa 5 % der Patienten zu einer höhergradigen Stuhlinkontinenz<sup>174,175</sup>. Khera et al. (2021)<sup>173</sup> wiesen in einer Patientenkohorte von 46 Patienten bei 64 % eine präoperative und bei 54 % eine postoperative Inkontinenz nach. Eine schlechte Pouchfunktion war zudem mit präoperativer Nachtinkontinenz und einer Pouchitis assoziiert. Abdelaal et al. (2016)<sup>176</sup> stellten in ihrer Analyse einer Kohorte minderjähriger Patienten einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer Stuhlinkontinenz und dem Pouchversagen fest.

Abschließend sollen die häufigsten chirurgischen Komplikationen nach restaurativer Proktokolektomie mit ileoanaler J-Pouchanlage genauer betrachtet werden: Das Risiko einen Ileus oder Subileus zu erleiden, ist höher als bei weniger komplexen abdominalen Operationen. Die intraoperative extensive Mobilisation der Mesenterialwurzel sowie postoperative Auslassprobleme am Stoma sind maßgeblich für eine postoperative Darmpassagestörung verantwortlich. Ursächlich für einen manifesten Ileus können sowohl die anatomischen Veränderungen durch die Kolektomie und die Anlage des Pouch wie auch mögliche septische Komplikationen sein, die zur Ausbildung von Adhäsionen des Dünndarms führen können. Mit steigender Anzahl operativer Eingriffe erhöht sich die Wahrscheinlichkeit eines Bridenileus, weshalb das dreizeitige Operationsverfahren sowie der Einsatz eines protektiven Ileostomas als Risikofaktoren für einen Ileus gelten <sup>131,177</sup>. Ein vermehrtes Vorkommen eines Dünndarmileus bei offenen im Vergleich zu laparoskopischen Eingriffen ließ sich in einer Metaanalyse aus dem Jahr 2013 jedoch nicht nachweisen <sup>123</sup>. Für die postoperative Darmpassagestörung ist meist eine symptomatische Therapie mittels Nahrungskarenz, Magensonde und Flüssigkeitssubstitution ausreichend, in circa 25 % der Fälle wird aufgrund eines Ileus jedoch eine operative Intervention notwendig <sup>102,178,179</sup>.

Narbenhernien wiederum sind aufgrund der größeren Wundfläche charakteristische Komplikationen offen-chirurgischer Eingriffe <sup>180</sup>. Wundinfektionen traten in verschiedenen Analysen häufiger bei Patienten mit einem höheren Body-Mass-Index (BMI) oder Übergewicht auf <sup>181,182</sup>.

Die Kenntnis der beschriebenen häufigsten Komplikationen und deren Risikofaktoren ist essenziell dafür, den individuellen Patienten hinsichtlich einer restaurativen Proktokolektomie mit ileo-J-pouchanaler Anastomose zu beraten und richtungsweisende Entscheidungen bezüglich der Operationsstrategie zu treffen.

#### **2.4. Fragestellungen und Ziel der Arbeit**

Forschungen der vergangenen Jahrzehnte verbesserten die medikamentöse Therapie der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen mit der Zulassung immunregulatorischer Substanzen wie den Biologika, den Interleukininhibitoren und den *small-molecules*. Dadurch ist heutzutage eine deutlich gezieltere und auf den individuellen Patienten zugeschnittene, medikamentöse Therapie möglich. Dennoch wird bei circa 10 - 20 % der Menschen mit einer Colitis ulcerosa-Diagnose im Laufe ihrer Erkrankungsgeschichte eine operative Intervention notwendig <sup>118,183</sup>. Die restaurative Proktokolektomie mit ileo-J-pouchanaler Anastomose bleibt der Goldstandard in der chirurgischen Colitis ulcerosa-Therapie und wird mit Rücksicht auf die steigenden globalen Erkrankungsfälle in den kommenden Jahrzehnten kaum an Relevanz einbüßen.

Das Ziel dieser Arbeit ist es daher, anhand eines spezifischen Kölner Kollektivs von Colitis ulcerosa-Patienten, prädiktive Risikofaktoren für postoperative Komplikationen und Prädiktoren des postoperativen Outcome der restaurativen Proktokolektomie mit ileo-J-pouchanaler Anastomose zu identifizieren. Somit soll ein Beitrag zum aktuellen Forschungsstand geleistet werden, das Profil des für die Operation geeigneten Patienten genauer zu definieren und dadurch das postoperative Ergebnis zu verbessern. Ein besonderer Fokus soll dabei auf den folgenden Fragestellungen liegen:

1. Welchen Einfluss hat eine präoperative parenterale Ernährung bei Colitis ulcerosa-Patienten mit einem schlechten Allgemeinzustand auf das postoperative Outcome?
2. Welchen Einfluss hat die Operationsstrategie (zweizeitiges versus dreizeitiges Vorgehen) auf das Auftreten von postoperativen Komplikationen?
3. Welchen Einfluss hat die Operationstechnik (laparoskopische versus konventionell-offene Operation) auf das Auftreten von postoperativen Komplikationen?
4. Welche Faktoren führen zum Auftreten der einzelnen Minor- und Major-Komplikationen?
5. Welche präoperativen Variablen sowie welche Minor- und Major-Komplikationen haben einen Einfluss auf das Versagen des Operationsverfahrens und führen zur Pouchexstirpation?

### **3. Material und Methoden**

#### **3.1. Datenrekrutierung**

Die Datenermittlung für die vorliegende retrospektive Datenanalyse erfolgte monozentrisch in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Unfallchirurgie des Krankenhauses Porz am Rhein in Köln (Direktor: Prof. Dr. med. Anton J. Kroesen). Anhand von elektronischen Patientenakten und archivierten Anästhesieprotokollen wurden Informationen über stationäre Aufenthalte sowie ambulante Vorstellungen gewonnen. Es erfolgte eine umfassende Analyse der eingescannten Unterlagen, der Operationsprotokolle, der Entlassungsbriefe, der Laborwerte sowie der Sprechstundendokumentationen. Die gewonnenen Daten ermöglichten eine patientenspezifische Aufarbeitung zentraler präoperativer Gesichtspunkte wie der Diagnose einer Colitis ulcerosa und ihrer Manifestation, der Erkrankungsdauer, der bereits erhaltenen medikamentösen Therapieregime und der erfolgten chirurgischen Eingriffe. Neben der Operationsindikation und den intraoperativen Charakteristika ließen sich auch postoperative Verläufe skizzieren. Besonderes Augenmerk erhielten hierbei das Auftreten von Komplikationen und die sich anschließenden endoskopischen oder chirurgischen Interventionen.

#### **3.2. Patientenkollektiv und Einschlusskriterien**

Die Patientendaten, die in die Analyse eingeschlossen wurden, stammen aus dem Zeitraum vom 17.03.2009 bis zum 28.02.2019. Mit Hilfe spezieller Filterfunktionen des Programms ORBIS® (Dedalus) wurde zunächst eine Liste aller Patientenfälle generiert, die bei zugrundeliegender Diagnose einer Colitis ulcerosa eine Operation im Krankenhaus Porz am Rhein erhalten haben. Als absolute Einschlusskriterien dieser Analyse wurden das Vorhandensein der Diagnose Colitis ulcerosa sowie die im Krankenhaus Porz am Rhein stattgehabte restaurative Proktokolektomie mit ileo-J-pouchanaler Anastomose definiert. Patienten, die den operativen Teilschritt der J-Pouchanlage in einem anderen Zentrum erhielten und sich für Folgeoperationen oder Pouch-Neuanlagen vorstellten, wurden aus dem Kollektiv ausgeschlossen. Hatten jedoch andere abdominelle Voroperationen oder die subtotale Kolektomie mit endständiger Stomaanlage im Sinne eines dreizeitigen Vorgehens andernorts stattgefunden, führte dies nicht zu einem Ausschluss. Die Patientenfälle wurden überdies, sofern ein Operationsbericht vorlag, ohne Rücksicht auf die Nachbeobachtungszeit der Analyse zugeführt, um einen Selektionsbias zu minimieren.

Unter Berücksichtigung der zuvor genannten Merkmale ergab sich ein Kollektiv von 273 Patienten für die Datenanalyse. Die Nachbeobachtungszeit endete am 28.02.2019 und betrug somit im Mittel 50 Monate bei minimal 7 und maximal 119 Monaten.

### 3.3. Untersuchungsparameter

Für jeden einzelnen Patienten wurden umfassende Merkmale ermittelt. Demographische Daten wie das Geschlecht, das Alter (zum Zeitpunkt der J-Pouch-Operation), das Gewicht, der BMI, die International statistical Classification of Diseases and related health problems (ICD)-Diagnose, Voroperationen und die Hospitalisierungsdauer wurden gesammelt. Für die Klassifizierung der Erkrankungsaktivität wurde eine eigene Einteilung entwickelt, die sich aus den Variablen des präoperativen Stuhlverhaltens und des präoperativen CRP zusammensetzt und sich wie in Tabelle 5 dargestellt gliedert:

<b>Leichte Aktivität:</b>	< 4 eventuell blutige Stuhlgänge/Tag + CRP normwertig
<b>Mittelschwere Aktivität:</b>	4-6 blutige Stuhlgänge/Tag + CRP normwertig oder erhöht
<b>Schwere Aktivität:</b>	> 6 blutige Stuhlgänge/Tag + CRP erhöht
<b>Remission:</b>	≤ 3 unauffällige Stuhlgänge/Tag + kein vermehrter Stuhldrang

**Tabelle 5: Erkrankungsaktivität der Colitis ulcerosa**

Da die Erkrankungsaktivität sowohl für die Charakterisierung der Population wie auch für die Operationsindikationen, abgebildet durch das medikamentöse Therapieversagen, von Interesse war, kam ihr ein gesonderter Unterpunkt zu.

Dokumentierte Vorerkrankungen wurden ebenfalls erhoben: Aufgrund des in Abschnitt 2.2.4.1 beschriebenen Zusammenhangs zwischen einer Karzinomentstehung und einer PSC-Diagnose, war diese Vorerkrankung von besonderem Interesse. Benannt wurden darüber hinaus extraintestinale Manifestationen, die arterielle Hypertonie, kardiale Vorerkrankungen (Koronare Herzerkrankung, Vorhofflimmern, Kardiomyopathie, stattgehabter Myokardinfarkt), Diabetes mellitus (Typ I, Typ II, steroidinduziert), chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), vaskuläre Vorerkrankungen (stattgehabter Apoplex, Zustand nach tiefer Venenthrombose oder Lungenarterienembolie), dermale Vorerkrankungen (Neurodermitis, Psoriasis, Rosacea, Erythema nodosum, Sonstige), ophthalmologische Vorerkrankungen (Katarakt, Uveitis anterior) und Gelenkbeschwerden. Bezüglich des Lebensstils wurde zudem erhoben, ob jemals oder zum Zeitpunkt der Operation ein Nikotinkonsum stattfand. Für jeden Patienten wurde ebenso ein laborserologisches Screening dokumentiert, welches maximal 30 Tage präoperativ abgenommen worden war, um insbesondere die Entzündungsaktivität der Colitis ulcerosa messbar zu machen. Zur Vervollständigung des präoperativen Profils wurden die bis zum Operationszeitpunkt verabreichten medikamentösen Therapien betrachtet. Insbesondere stand hier die Frage nach immunsuppressiven Wirkstoffen der Kategorie systemischer Steroide und Biologika im Vordergrund. Untersuchungsvariablen der restaurativen Proktokolektomie an sich waren die Wahl des operativen Vorgehens (zweizeitig/drei-

zeitig), die unmittelbare Operationsindikation, die genauere Aufschlüsselung bei einer Notfallindikation, laparoskopisches oder konventionell-offenes Vorgehen, die Operationsdauer, die Anastomosierung (Handnaht versus Staplernaht) sowie intraoperative Komplikationen und die Dauer zwischen J-Pouchanlage und Ileostomarückverlagerung. Der Indikator „Operateur“ wurde nicht gesondert berücksichtigt, da der operative Teilschritt der ileoanalen J-Pouchanlage im vorliegenden Datensatz von einem einzelnen Chirurgen, nämlich durch Herrn Professor Dr. med. Anton J. Kroesen, durchgeführt wurde und somit der Einsatz verschiedener Operateure als möglicher Einflussfaktor für das postoperative Outcome auszuschließen war.

### **3.3.1. Komplikationen**

Der Analyse postoperativer Komplikationen kommt gemäß den Fragestellungen (vgl. Abschnitt 2.4) besondere Bedeutung zu. Dieser Arbeit wurde diesbezüglich eine Unterteilung in Minor und Major-Komplikationen zugrunde gelegt, welche Tabelle 6 zu entnehmen ist. Als Minor-Komplikationen wurden jene aufgetretenen Komplikationen subsummiert, die den Pouch an sich und seine Funktion nicht unmittelbar gefährden. Bei den Major-Komplikationen handelt es sich dagegen um postoperative, teils pouchspezifische Probleme mit komplikationsreichen Verläufen. Die Major-Komplikationen wurden darüber hinaus in Früh- und Spätkomplikationen differenziert. Als Frühkomplikationen wurden Komplikationen eingestuft, die sich maximal 30 Tage nach der Operation ereigneten. Die pelvine Sepsis wurde wiederum definiert als Entzündungszustand im kleinen Becken auf Grundlage einer Anastomoseninsuffizienz, Pouch-Abszessen und/oder Pouch-Fisteln, die maximal 30 Tage postoperativ auftraten. In die Analyse der postoperativen Major-Komplikationen wurden zudem nur die Fälle einer sekundären, auf einer operationsbedingten peripouchalen Problematik beruhenden Pouchitis eingeschlossen. Darüber hinaus wurden allgemeine pulmonale oder kardiale Komplikationen zur Ermittlung eines generellen Operationsrisikos berücksichtigt.



<b>Minor-Komplikationen</b>	(Sub)ileus Wundheilungsstörungen Narbenhernie Akutes Nierenversagen Harnwegsinfekt
<b>Major-Komplikationen</b>	
<b>Frühkomplikationen</b>	Pelvine Sepsis Pouch-Abszess Anastomoseninsuffizienz Pouch-Fistel ( $\leq 30$ Tage postoperativ) Blutung Pouchischämie
<b>Spätkomplikationen</b>	Pouch-Fistel ( $> 30$ Tage postoperativ) Stuhlinkontinenz Pouchitis, sekundäre Genese Anastomosenstenose

**Tabelle 6: Minor- und Major-Komplikationen**

Zur genaueren Staffellung der eingetretenen Komplikationen wurde die Klassifikation nach Clavien und Dindo <sup>184</sup> verwendet, welche detaillierter in Tabelle 7 erläutert wird. Diese kategorisiert nicht die Komplikation an sich, sondern unterscheidet zwischen den postoperativen Therapien und Interventionen, die durch das unerwünschte Komplikationsereignis notwendig geworden sind. Die Klassifikation ordnet dabei jegliche Abweichung von einem unauffälligen postoperativen Verlauf als Komplikation ein. Grad I und II beinhalten rein konservative Verfahren wie beispielsweise die Antiemese und die Notwendigkeit eines Elektrolytausgleichs (Grad I) oder eine antibiotische Therapie (Grad II). Postoperative stuhlregulierende Maßnahmen wurden dabei nicht in die Analyse eingeschlossen, da diese unabdinglich für die frühe Nachbehandlung der Patienten nach der restaurativen Proktokolektomie mit ileo-J-pouchanaler Anastomose sind und ihre Anwendung somit als normaler postoperativer Verlauf gewertet wurde. Eine antibiotische Therapie einer vorliegenden Pouchitis wurde im Falle einer sekundären Genese der Pouchitis in die Analyse aufgenommen. Grad III der Clavien-Dindo-Klassifikation subsummiert endoskopische oder chirurgische Interventionen und Grad IV beschreibt die zusätzliche Notwendigkeit eines Aufenthalts auf der Intensivstation aufgrund einer lebensbedrohlichen Komplikation <sup>184</sup>.

<b>Grad I</b>	Jede Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf ohne Notwendigkeit einer pharmakologischen, operativen, endoskopischen oder radiologischen Intervention. Erlaubtes therapeutisches Regime: Medikamente wie Antiemetika, Antipyretika, Diuretika, Elektrolyte und Physiotherapie
<b>Grad II</b>	Bedarf an medikamentöser Behandlung mit nicht unter Grad I angeführten Medikamenten inklusive parenteraler Ernährung und Bluttransfusionen
<b>Grad III</b>	Komplikationen mit chirurgischem, endoskopischem oder radiologischem Interventionsbedarf <ul style="list-style-type: none"> <li>a) ohne Vollnarkose</li> <li>b) mit Vollnarkose</li> </ul>
<b>Grad IV</b>	Lebensbedrohliche Komplikationen (einschließlich ZNS-Komplikationen wie Hirnblutung, ischämischer Insult, Subarachnoidalblutung jedoch exklusive einer transitorischen ischämischen Attacke), die eine intensivmedizinische Behandlung verlangen <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Dysfunktion eines Organs (inklusive Dialyse)</li> <li>b) Dysfunktion multipler Organe</li> </ul>
<b>Grad V</b>	Tod des Patienten

**Tabelle 7: Clavien-Dindo-Klassifikation** (Dindo et al., 2004 <sup>184</sup>)

### 3.3.2. Folgeinterventionen

Gemäß der Clavien-Dindo-Klassifikation (vgl. Abschnitt 3.3.1) wurden alle Maßnahmen registriert, die im Anschluss an die restaurative Proktokolektomie mit ileo-J-pouchanaler Anastomose zum Komplikationsmanagement bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit notwendig wurden. Standardisierte Follow-up-Zeitpunkte des individuellen Patientenfalls wurden nicht vorgegeben. Pouchographien im Rahmen der regelhaften Nachsorge fielen in der Dokumentation nicht ins Gewicht. Endoskopische Anastomosendilatationen wiederum wurden in die Analyse eingeschlossen. Als operative Interventionen wurden die Folgenden beschrieben: Ileusoperationen, Fistel- und Abszessdrainagen, intraperitoneales Onley-Mesh (IPOM) zur Versorgung von Narbenhernien, Wunddebridements, Neurostimulationssonden-Operationen und Gracilis-Plastik bei Inkontinenz sowie die Pouchexstirpation.

### 3.3.3. Pouchexstirpation

Die Pouchexstirpation definiert das absolute Versagen der ileoanalen Pouchanlage und die konsekutive dauerhafte Installation eines vorgeschalteten Stomas oder eines Kock-Pouches. Sie bildet somit die Maximalvariante der erhobenen unerwünschten Komplikationen und dient

der Analyse als ein wichtiger klinischer Endpunkt zur Erhebung möglicher prädiktiver Risikofaktoren.

### **3.4. Statistik**

Zunächst wurde eine Datentabelle mit Microsoft Excel 2019 erstellt. Die Auswertung des Datensatzes erfolgte im Anschluss mittels IBM SPSS (statistical package for the social sciences) Version 26. Graphiken wurden ebenfalls mit IBM SPSS erstellt.

Für sämtliche Analysen wurde vorab ein Signifikanzniveau von 0,05 festgelegt. Mehrfachtestungen erfolgten nicht, sodass die Ergebnisse als Produkt einer explorativen Datenanalyse zu werten sind.

Zur Darstellung stetiger Merkmale wurden, sofern nicht anders angegeben, Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung sowie Median mit Minimum und Maximum verwendet. Kategoriale Variablen wurden in absoluten Zahlen und in Prozent beschrieben.

Im Anschluss an die Erhebung der deskriptiven Statistik wurden Gruppen gebildet, deren Mittelwerte bezogen auf unterschiedliche Untersuchungsvariablen verglichen wurden. Dies erfolgte mittels Verwendung von Kreuztabellen. Folgende Gruppen wurden in die Analyse eingeschlossen: Geschlecht (männlich/weiblich), Alter  $\leq$  und  $>$  40 Jahre (gemessen am Altersmittelwert im Kollektiv von 40,37 Jahren), Alter (Minderjährige/Erwachsene), Operationsverfahren (zweizeitig/dreizeitig), Operationszugang (laparoskopisch/offen), Operationssetting (elektive Operation/Notfallindikation) und Pouchversagen (ja/nein). Jedes Individuum wurde dabei einer der beiden Gruppenausprägungen je Gruppe zugeordnet. Bei binären Variablen wurde der Chi-Quadrat-Test und bei einer erwarteten Häufigkeit unter 5 der exakte Fisher-Test durchgeführt. Als Effektschätzer, der Auskunft über das Ausmaß der Änderung einer Erkrankungshäufigkeit in Verbindung mit einer bestimmten Exposition gibt, wurde im Falle von dichotomen Variablen die Odds Ratio (OR)-Messgröße verwendet, deren Darstellung im Ergebnisteil jeweils mit Angabe des 95%-Konfidenzintervalls (KI) erfolgte. Für Mittelwertvergleiche wurde sowohl bei unabhängigen ordinalen Variablen wie auch, aufgrund fehlender Normalverteilung im Shapiro-Wilk-Test und nach visueller Prüfung (Ausreißer/Schiefe), bei unabhängigen metrischen Variablen der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Im Rahmen der Untersuchung möglicher Prädiktoren für postoperative Komplikationen wurden univariate und multivariate logistische Regressionsmodelle erstellt. Kriterium für die Aufnahme in das multivariate Modell war ein p-Wert  $<$  0,05 in der univariaten Regressionsanalyse. Die multivariate Analyse erfolgte als schrittweise Regression mit Rückwärtsselektion der Variablen. Für signifikante stetige Variablen wurde darüber hinaus eine binär logistische Regressionsanalyse vorgenommen. Die Auswertung des Operationserfolgs, sprich des „Pouch-Überlebens“, wurde graphisch mithilfe der Kaplan-Meier-Methode abgebildet. Zur Identifizierung von Einflussfaktoren auf das Pouch-Überleben erfolgte sowohl die Durch-

führung des Log-Rank-Tests nach Mantel als auch die Erstellung uni- und multivariater Cox-Regressionsmodelle. Auch hier war das Aufnahmekriterium für die multivariate Analyse eine Irrtumswahrscheinlichkeit von  $\text{Alpha} < 0,05$ .

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Patientenkollektiv

#### 4.1.1. Allgemeines

In die Analyse wurden 273 Patienten eingeschlossen, die eine restaurative Proktokolektomie mit ileo-J-pouchanaler Anastomose im Krankenhaus Porz am Rhein (Köln) erhielten. Bei 20 Patienten (7,3 %) erfolgte die subtotale Kolektomie mit Rektumblindverschluss und Anlage eines endständigen Ileostomas bei dreizeitigem Vorgehen andernorts. Im Kollektiv wurden 53,1 % männliche (n=145) und 46,9 % weibliche Patienten (n=128) abgebildet. Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Pouch-Operation lag bei  $40 \pm 14$  (Median: 40) Jahren, 4 % der Patienten (n=11) waren jünger als 18 Jahre alt. Bei Diagnosestellung war das Patientenkollektiv durchschnittlich  $29 \pm 13$  (Median: 27) Jahre alt, was im Mittel zu einer zeitlichen Spanne von Diagnosestellung bis zur restaurativen Proktokolektomie mit ileo-J-pouchanaler Anastomose von  $11 \pm 8,5$  Jahren (Median: 9 Jahre, Min.: 11 Monate, Max.: 50 Jahre) führte.

Der BMI betrug durchschnittlich  $23,9 \pm 4,2$  kg/m<sup>2</sup> (Median: 23,6; Min.: 14,3; Max.: 42,8 kg/m<sup>2</sup>). 8,1 % der Patienten (n=22) waren gemäß der World Health Organization (WHO)-Klassifikation untergewichtig und 33,7 % (n=92) übergewichtig. Unter Letzteren erfüllten 20 Patienten (21,7 %) mit einem BMI > 30 kg/m<sup>2</sup> das WHO-Kriterium für Adipositas. Diejenigen Patienten, die älter als 40 Jahre alt waren, wiesen häufiger die Eigenschaft Übergewicht auf (Chi-Quadrat-Test: p<0,001), Patienten ≤ 40 Jahre hatten häufiger einen BMI von < 18,5 kg/m<sup>2</sup> (Chi-Quadrat-Test: p=0,011). In der Gruppe der Minderjährigen waren 36,4 % (n=4) der Patienten untergewichtig (Fisher-Test: p=0,007). Ein Patient verstarb im oben genannten Beobachtungsintervall. Die Verteilung der zugrundeliegenden ICD-Diagnosen ist Tabelle 8 zu entnehmen.

<i>ICD-Diagnose</i>	<i>Häufigkeit</i>	<i>Prozent</i>
<i>Ulzeröse (chronische) Pankolitis</i>	32	11,7
<i>Ulzeröse (chronische) Proktitis</i>	5	1,8
<i>Ulzeröse (chronische) Rektosigmoiditis</i>	5	1,8
<i>Linksseitige Kolitis</i>	3	1,1
<i>Sonstige Colitis ulcerosa</i>	182	66,7
<i>Colitis ulcerosa, nicht näher bezeichnet</i>	46	16,8

**Tabelle 8: ICD-Diagnosen**

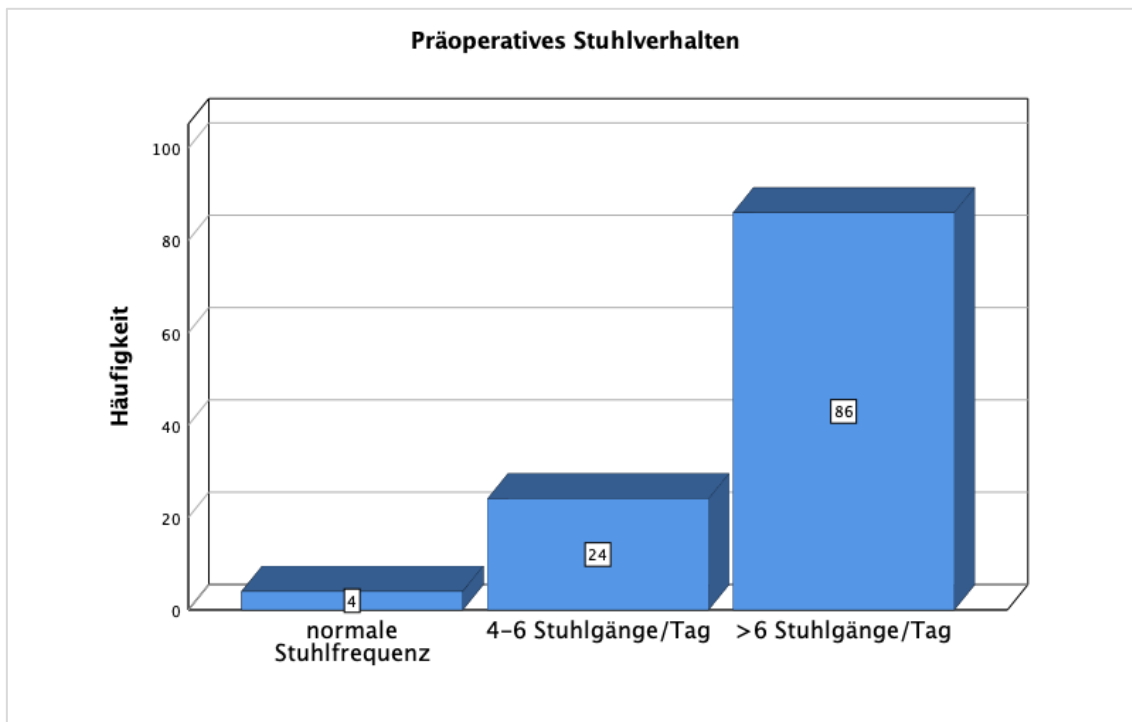
Die Nachbeobachtungsdauer betrug durchschnittlich  $50 \pm 27$  Monate (Median: 46; Min.: 7; Max.: 119 Monate). Alle deskriptiven Merkmale, die das Patientenkollektiv charakterisieren, sind in Tabelle 9 aufgelistet.

<i>Merkmal</i>	<i>Häufigkeit</i>	<i>Prozent</i>
<i>Geschlecht: Männlich</i>	145	53,1
<i>Weiblich</i>	128	46,9
<i>Alter &lt; 18 Jahre</i>	11	4,0
<i>Übergewicht</i>	92	33,7
<i>Adipositas</i>	20	7,3
<i>Untergewicht</i>	22	8,1
	<i>Mittelwert <math>\pm</math> SD (Median)</i>	<i>Min.; Max.</i>
<i>Alter bei Pouch-OP (in Jahren)</i>	$40 \pm 14$ (40)	15; 79
<i>Alter bei Diagnose (in Jahren)</i>	$29 \pm 13$ (27)	4; 76
<i>BMI (in <math>\text{kg}/\text{m}^2</math>)</i>	$23,9 \pm 4,2$ (23,6)	14,3; 42,8

**Tabelle 9: Deskriptive Merkmale der Patientenkohorte**

#### 4.1.2. Erkrankungsaktivität

Die Schwere der Colitis ulcerosa-Aktivität erwies sich im Patientenkollektiv als durchaus divergent. Gemessen wurde die Erkrankungsaktivität an den klinischen Parametern der täglichen Stuhlfrequenz, des präoperativen CRP, der präoperativen Leukozytenanzahl sowie des präoperativen Hämoglobins. Auswertbar dokumentiert war die Stuhlfrequenz bei 58,2 % der Patienten (n=114). Lediglich 3,5 % der Patienten (n=4) beschrieben dabei ein vollkommen unauffälliges tägliches Stuhlverhalten, bei 21,1 % (n=24) war die Stuhlfrequenz auf 4-6 teils blutige Stuhlgänge pro Tag erhöht, 75,4 % (n=86) führten > 6-mal am Tag meist blutig ab. Unter den zuletzt Genannten beschrieben 13 Patienten (15,1 %) sogar eine massive Erhöhung der Stuhlfrequenz auf > 20 Stuhlgänge am Tag. Eine präoperative Stuhlinkontinenz wurde im Rahmen der Stuhlanamnese bei 16 Patienten (14,0 %) beschrieben. Jene Patienten waren durchschnittlich 35 Jahre  $\pm$  14 Monate (Median: 33; Min.: 18; Max.: 69 Jahre) alt. Abbildung 3 dient der Visualisierung des präoperativen Stuhlverhaltens der Analysepatienten.



**Abbildung 3: Präoperatives Stuhlverhalten**

Die weiterführende Analyse der Laborparameter erbrachte die Erkenntnis, dass lediglich 2,6 % der Patienten (n=7) präoperativ eine Leukozytose aufwiesen. Das CRP zeigte sich dagegen bei 41,4 % (n=113) erhöht, bei 10 Patienten (3,7 %) war der CRP-Wert um mindestens das Zehnfache des Normalwertes erhöht. Eine Assoziation zwischen der Höhe des CRP und der inflammatorischen Ausdehnung der Colitis ulcerosa fand sich in der vorliegenden Kohorte nicht (Mann-Whitney-U-Test:  $p=0,561$ ). Die Dauer des perioperativen stationären Aufenthalts lag bei Patienten mit nachgewiesener präoperativer CRP-Erhöhung jedoch signifikant über jener der Patienten mit normwertigem CRP (Mann-Whitney-U-Test:  $p=0,001$ ). Eine präoperative Anämie ließ sich bei 11,7 % (n=32) ausmachen. Bei 78 % (n=25) der Patienten mit Anämie war zeitgleich das CRP erhöht (Chi-Quadrat-Test:  $p<0,001$ ). Das präoperative Serumalbumin lag bei 8,1 % (n=22) der Operierten unterhalb des Referenzbereiches. Es ließ sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer Erniedrigung des Serumalbumins und Untergewicht nachweisen (Fisher-Test:  $p=0,022$ ).

In das Scoring-System zur Messung der Erkrankungsaktivität (vgl. Abschnitt 3.3, Tabelle 5) konnten insgesamt 77 Patientenfälle eingeschlossen werden. Bei den Übrigen war entweder die Stuhlfrequenz nicht ausreichend dokumentiert worden oder die Kombination aus Stuhlfrequenz und CRP-Wert ließ sich nicht den Definitionen der Kategorien unterordnen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 10 veranschaulicht.

<i>Erkrankungsaktivität</i>	<i>Häufigkeit</i>	<i>Prozent</i>
<i>leicht</i>	3	3,9
<i>mittelschwer</i>	24	31,2
<i>schwer</i>	38	49,3
<i>Remission</i>	12	15,6

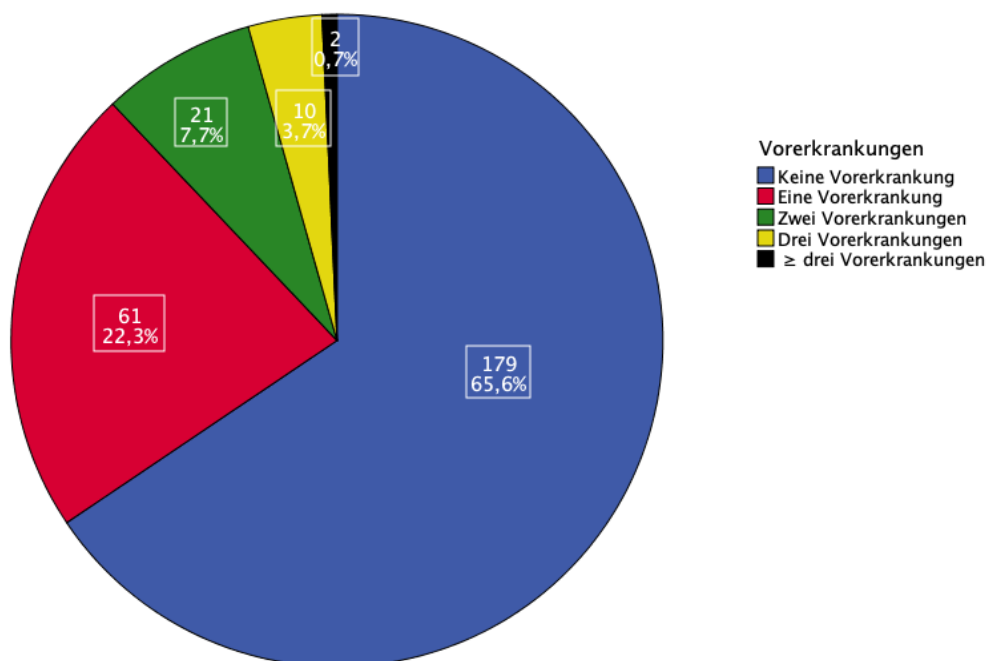
**Tabelle 10: Erkrankungsaktivität**

Eine schwere Erkrankungsaktivität konnte in 38 Fällen nachgewiesen werden. Das Geschlechterverhältnis zeigte sich mit 20 betroffenen Patientinnen und 18 betroffenen männlichen Erkrankten ausgeglichen (Chi-Quadrat-Test:  $p=0,722$ ).

In klinischer Remission befanden sich zum Operationszeitpunkt 12 Patienten, was einen Anteil von 4,4 % des gesamten Kollektivs ausmachte.

#### 4.1.3. Vorerkrankungen und extraintestinale Manifestationen

Bei Vorliegen eines eher jungen Patientenkollektivs konnten nur wenige Vorerkrankungen dokumentiert werden: Mit 65,6 % ( $n=179$ ) wiesen circa zwei Drittel des Kollektivs keine Vorerkrankungen auf (vgl. Abbildung 4). Eine Erkrankung war bei 22,3 % ( $n=61$ ) vorbekannt, wohingegen lediglich 0,7 % ( $n=2$ ) unter mehr als drei Vorerkrankungen litten. Zur Veranschaulichung wird die Verteilung in Abbildung 4 graphisch aufgezeigt.



**Abbildung 4: Anzahl der Vorerkrankungen im Analysekollektiv**



Aus dem kardiovaskulären Formenkreis konnten Erkrankungen wie eine arterielle Hypertonie (11,4 %; n=31), eine koronare Herzerkrankung (1,8 %; n=5) und eine stattgehabte tiefe Beinvenenthrombose (2,2 %, n=6) ermittelt werden. Ein gehäuftes Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen beim männlichen Geschlecht erwies sich als statistisch nicht signifikant (Chi-Quadrat-Test:  $p=0,117$ ). Zum Zeitpunkt der restaurativen Proktokolektomie mit ileo-J-pouchanaler Anastomose erhielten 5,1 % der Patienten (n=15) eine antikoagulatorische Therapie. Überdies konnten Erkrankungen verzeichnet werden, die im Zusammenhang mit der Colitis ulcerosa-Erkrankung oder der stattgehabten systemischen Steroidtherapie zu werten waren: So manifestierte sich beispielsweise bei einem Patienten (0,4 %) eine Leberzirrhose auf dem Boden einer vorbekannten PSC. Bei 1,5 % (n=4) der Patienten konnte ein steroidinduzierter Diabetes mellitus nachgewiesen werden, für 2,2 % (n=6) der Patienten wurde die Diagnose eines steroidinduzierten Kataraktes gestellt. Extraintestinale Manifestationen der chronisch entzündlichen Darmerkrankung fanden sich bei 9,9 % der Patienten (n=27) sowie signifikant gehäuft beim weiblichen Geschlecht (Chi-Quadrat-Test:  $p=0,030$ ). Die Diagnose einer PSC wiesen 4,4 % (n=12) der eingeschlossenen Colitis ulcerosa-Erkrankten auf. Es ließ sich ein Trend dahingehend erkennen, dass PSC-Erkrankte im Durchschnitt jünger als diejenigen ohne PSC-Diagnose waren (Mann-Whitney-U-Test:  $p=0,056$ ). Ein protektiver Effekt des aktiven Nikotinkonsums fand sich bezogen auf eine PSC-Diagnose in der vorliegenden Analyse nicht (Fisher-Test:  $p=0,337$ ).

Erwähnenswert war darüber hinaus das parallele Auftreten von einer Colitis ulcerosa und weiteren Autoimmunerkrankungen: Ein Patient (0,4 %) litt unter einer Autoimmunhepatitis, vier Patienten (1,5 %) an Neurodermitis und drei weitere an einer Psoriasis (1,1 %). Neun Patienten (3,3 %) im Testkollektiv waren aktive Zigaretten-Raucher. Eine detaillierte Übersicht der Vorerkrankungen ist Tabelle 11 zu entnehmen.

<i>Vorerkrankung</i>	<i>Häufigkeit</i>	<i>Prozent</i>
<i>Arterielle Hypertonie</i>	31	11,4
<i>Kardiale Vorerkrankungen</i>		
<i>KHK</i>	5	1,8
<i>Vorhofflimmern</i>	2	0,7
<i>Z. n. Myokardinfarkt</i>	2	0,7
<i>Kardiomyopathie</i>	1	0,4
<i>Diabetes mellitus</i>		
<i>Typ I</i>	2	0,7
<i>Typ II</i>	8	2,9
<i>steroidinduziert</i>	4	2,5
<i>Niereninsuffizienz</i>	6	2,2
<i>COPD</i>	3	1,1
<i>Hepatische Vorerkrankungen</i>		
<i>Autoimmunhepatitis</i>	1	0,4
<i>Leberzirrhose</i>	1	0,4
<i>Vaskuläre Vorerkrankungen</i>		
<i>Z.n. tiefer Venenthrombose</i>	6	2,2
<i>Z.n. Lungenarterienembolie</i>	3	1,1
<i>Z.n. Apoplex</i>	1	0,4
<i>Antikoagulation</i>	15	1,5
<i>Dermale Vorerkrankungen</i>		
<i>Neurodermitis</i>	4	1,5
<i>Psoriasis</i>	3	1,1
<i>Erythema nodosum</i>	2	0,7
<i>Rosacea</i>	1	0,4
<i>Ophthalmologische Vorerkrankungen</i>		
<i>Katarakt</i>	6	2,2
<i>Uveitis anterior</i>	1	0,4
<i>Gelenkbeschwerden</i>		
<i>Sonstige</i>	16	5,9
<i>Rheumatoide Arthritis</i>	3	1,1
<i>Nikotinkonsum (Zigaretten)</i>		
<i>Ex-Nikotinkonsum</i>	10	3,7
<i>fortbestehend</i>	9	3,3

**Tabelle 11: Vorerkrankungen im Analysekollektiv**

#### 4.1.4. Voroperationen

Auch vorangegangene darmchirurgische Eingriffe waren im Patientenkollektiv selten: In 92,3 % (n=250) der Fälle waren keine Voroperationen dokumentiert. Sieben Patienten (2,6 %) waren vor Durchführung der Pouchanlage bereits hemikolektomiert worden, wobei der Großteil eine Hemikolektomie rechts (n=4) erhielt. Bei 2,2 % (n=6) der Patienten lag eine stattgehabte Sigmaresektion vor, 1,5 % der Patientenfälle (n=4) wiesen eine vorangegangene, zumindest temporäre Stoma-Anlage auf.

#### 4.1.5. Medikamentöse Therapie

Die medikamentösen Therapieregime der Colitis ulcerosa sind vielfältig und abhängig von der Erkrankungsmanifestation. Zur besseren Übersicht wurden die stattgehabten Medikamenteneinnahmen und deren Kombinationen für den individuellen Patientenfall in Monotherapie, zwei und drei erhaltene Wirkstoffklassen, sowie die Therapie mit > 3 Medikamentenklassen gegliedert. Bei den einzelnen Substanzen handelte es sich um Mesalazin, systemische Steroide, Ciclosporin, Methotrexat (MTX), Tacrolimus und die Gruppe der monoklonalen Antikörper mit den Vertretern Infliximab, Adalimumab, Golimumab, Certolizumab und Vedolizumab, den Interleukininhibitor Ustekinumab und Tofacitinib. Die Verteilung der medikamentösen Therapien ist Abbildung 5 zu entnehmen.

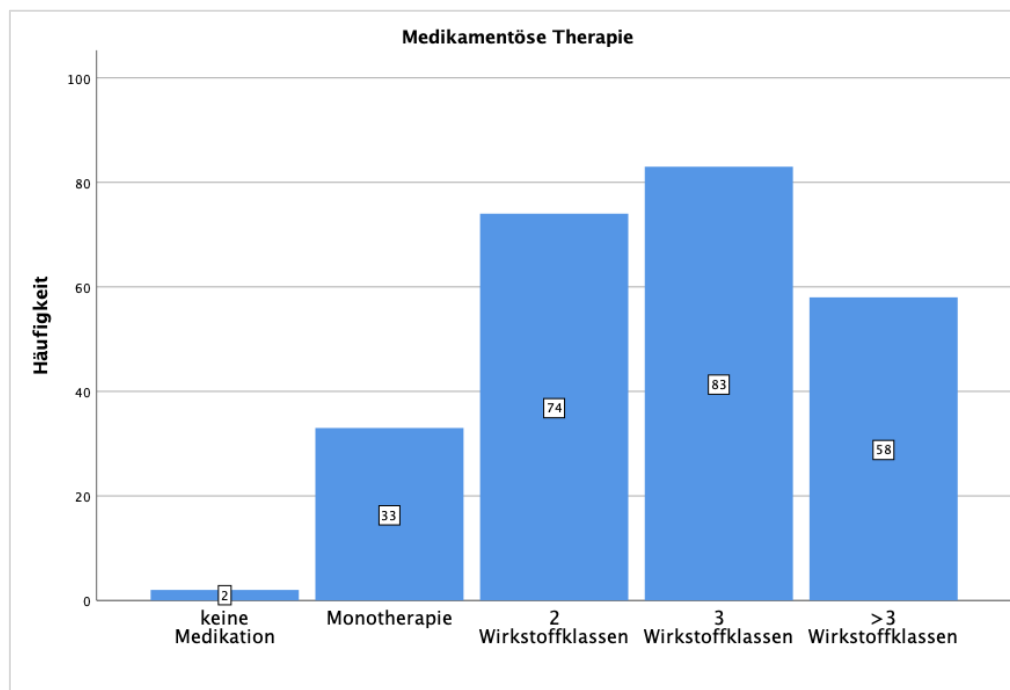


Abbildung 5: Präoperative medikamentöse Therapie

Mit 78,7 % (n=215) überwog der Anteil an medikamentösen Mehrfachkombinationen im Kollektiv. Im Laufe ihrer Krankengeschichte erhielten 30,4 % (n=83) drei verschiedene

Medikamentenklassen zur zielgerichteten Colitis ulcerosa-Therapie, mehr als drei Substanzen wurden bei 21,2 % (n=58) eingesetzt. Nur zwei Patienten des Kollektivs (0,7 %) erhielten niemals eine spezifische Medikamentenapplikation. Die restaurative Proktokolektomie mit ileo-J-pouchanaler Anastomose erfolgte in beiden Fällen aufgrund einer intraepithelialen Neoplasie.

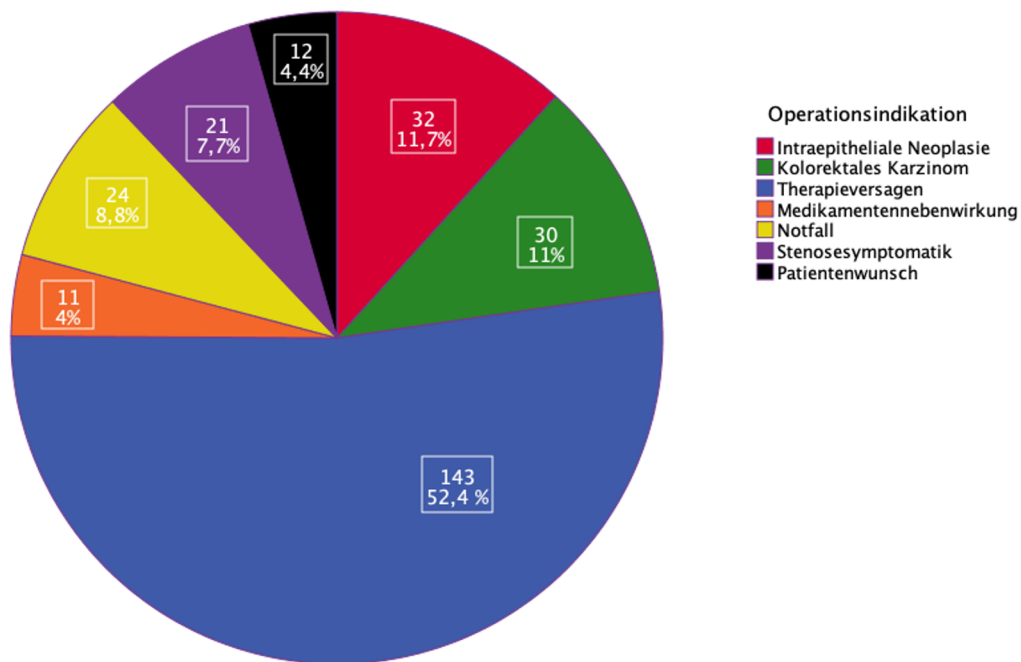
Eine systemische Steroidtherapie fand bei 86,1 % (n=235) der Patienten statt. Neuere Immunmodulatoren aus der Substanzklasse der Biologika erhielten 61,9 % (n=169) der Colitis ulcerosa-Erkrankten. Hierbei war die Monotherapie mit Infliximab mit 15,4 % (n=42) am häufigsten vertreten. Eine Adalimumab-Monotherapie konnte in 7,7 % (n=21) der Fälle eruiert werden. Eine stattgehabte Therapie mit Infliximab und Adalimumab ließ sich in 12,5 % (n=32) der Fälle nachweisen. War eine Therapie mit insgesamt drei monoklonalen Antikörpern erfolgt, fiel mit 5,5 % (n=15) der größte Anteil auf die Therapie mit Infliximab, Adalimumab und Vedolizumab. Bei 5,9 % (n=16) wurde eine stattgehabte Biologika-Therapie angegeben, die in der Dokumentation nicht genauer bezeichnet wurde. Jüngere Patienten ( $\leq 40$  Jahre) erhielten signifikant häufiger eine Biologika-Therapie (Chi-Quadrat-Test:  $p < 0,001$ ). Eine Therapie mit Ustekinumab erfolgte bei insgesamt drei Patienten (1,1 %) und die Gabe von Tofacitinib wurde im Rahmen von Studien bei zwei Patienten (0,7 %) dokumentiert.

## **4.2. Operation**

### **4.2.1. Präoperative parenterale Ernährung**

Insgesamt 33 Patienten (12,1 %) erhielten präoperativ eine parenterale Ernährung, um die körperliche Konstitution vor Durchführung der restaurativen Proktokolektomie mit ileo-J-pouchanaler Anastomose zu verbessern. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zur Untergewichtigkeit konnte nachgewiesen werden (Fisher-Test:  $p = 0,009$ ). Zudem zeigten sich deutlich höhere präoperative Stuhlfrequenzen (Mann-Whitney-U-Test:  $p = 0,027$ ) und ein Trend zur schweren Erkrankungsaktivität (Fisher-Test:  $p = 0,071$ ) bei Patienten mit parenteraler Ernährung. Die Dauer der parenteralen Ernährung lag durchschnittlich bei  $10 \pm 4$  Tagen (Median: 10; Min.: 2; Max.: 20 Tage). Patienten, die präoperativ eine parenterale Ernährung erhielten, wurden häufiger dreizeitig operiert (Chi-Quadrat-Test:  $p < 0,001$ ). Eine signifikante Verlängerung der perioperativen Hospitalisation zeigte sich durch eine präoperative parenterale Ernährung nicht (Mann-Whitney-U-Test:  $p = 0,317$ ). Der stationäre Aufenthalt betrug durchschnittlich  $14 \pm 6$  Tage (Median: 11; Min.: 9; Max.: 33 Tage), der des Vergleichskollektivs lag bei  $14 \pm 5$  Tagen (Median: 12; Min.: 8; Max.: 46 Tage).

## 4.2.2. Indikationen



**Abbildung 6: Operationsindikationen**

Die Indikationsstellung der restaurativen Proktokolektomie war im Analysekollektiv häufig multifaktoriell. Zur besseren Darstellung ist in dieser Ausarbeitung jeweils das letztendlich ausschlaggebende Grundproblem als Indikation festgelegt worden. Wie in Abbildung 6 dargestellt, steht bei über der Hälfte der Patienten (52,4 %, n=143) der therapierefraktäre Verlauf im Vordergrund. Jene Patienten erhielten im Vergleich zu Patienten mit anderen OP-Indikationen präoperativ häufiger eine medikamentöse Therapie mit mehr als drei Wirkstoffklassen (Chi-Quadrat-Test:  $p=0,010$ ) sowie häufiger die Applikation von Biologika (Chi-Quadrat-Test:  $p<0,001$ ). Patienten, bei denen die bis dato angewandte Therapie nicht erfolgreich war, waren mit einem Durchschnittsalter von  $37 \pm 14$  (Median: 35) Jahren signifikant jünger, als Patienten, die aus einem anderweitigen Grund proktokolektomiert wurden (Mann-Whitney-U-Test:  $p<0,001$ ). Mit 22,7 % (n=62) bildeten die intraepithelialen Neoplasien und das Vorhandensein eines kolorektalen Karzinoms als Folge der Colitis-ulcerosa-Erkrankung ebenfalls einen großen Anteil der zugrundeliegenden Operationsindikationen. Die Population der Karzinompatienten wies im Vergleich zur Gruppe der karzinomfreien Patienten signifikante Unterschiede auf: Bezüglich der Altersverteilung bestand bei Patienten, die das 40. Lebensjahr überschritten hatten, häufiger die Diagnose eines kolorektalen Karzinoms (Chi-Quadrat-Test:  $p=0,040$ ). Auffällig war zudem, dass sich ein kolorektales Karzinom in der übergewichtigen Patientenkohorte häufte (Chi-Quadrat-Test:  $p=0,016$ ). Trotz der Tatsache, dass die Mehrzahl der Übergewichtigen männlichen

Geschlechts war, ergab sich für die Geschlechterverteilung bezogen auf das Auftreten eines Karzinoms keine Signifikanz (Chi-Quadrat-Test:  $p=0,234$ ). 19 der insgesamt 30 Karzinompatienten und damit 63,3 % waren Männer. Eine Assoziation zwischen einer vorbestehenden PSC-Diagnose ließ sich weder für ein kolorektales Karzinom noch für intraepitheliale Neoplasien nachweisen (Fisher-Test:  $p=0,628$ ; Fisher-Test:  $p=0,154$ ). Gleiches galt für einen ausgedehnten Kolonbefall im Sinne einer Pankolitis (Fisher-Test:  $p=0,224$ ; Fisher-Test:  $p=1,000$ ). Das Vorliegen einer intraepithelialen Neoplasie hingegen erhöhte im Analysekollektiv die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines kolorektalen Karzinoms ( $OR=1,15$  [95%-KI 1,01 – 1,21];  $p=0,032$ ). Eine vorangegangene Mesalazintherapie konnte bezogen auf eine Karzinom-Diagnose ebenso wenig als protektiver Faktor erkannt werden wie ein aktiver Nikotinkonsum (Chi-Quadrat-Test:  $p=0,655$ ; Fisher-Test:  $p=1,000$ ). Dagegen erbrachte die Analyse am untersuchten Kollektiv für die TNF-Alpha-Blocker Infliximab ( $OR=0,20$  [95%-KI 0,60 – 0,71];  $p=0,007$ ) und Adalimumab ( $OR=0,08$  [95%-KI 0,01 – 0,63];  $p=0,002$ ) einen signifikanten karzinom-protektiven Einfluss.

Um Notfalloperationen handelte es sich in 8,8 % der Fälle ( $n=24$ ). Ursächlich waren in 37,5 % ( $n=9$ ) das Auftreten eines toxischen Megakolons, in 25 % ( $n=6$ ) lag eine Blutung zugrunde. Übrige Notfallsituationen waren in der Dokumentation nicht genauer benannt. Auffällig war, dass die Patienten, die in einer Notfallsituation operiert wurden, signifikant jünger waren als jene, die einer geplanten Operation unterzogen wurden (Mann-Whitney-U-Test:  $p=0,028$ ). Die Geschlechter waren mit jeweils 12 Patienten gleich häufig betroffen. Im Vergleich zur Elektivsituation wurde bei einer Operation unter Notfallbedingungen signifikant häufiger ein offenes Operationsverfahren gewählt ( $OR=3,83$  [95%-KI 1,27 – 11,60];  $p=0,027$ ).

#### **4.2.3. Vergleich zweizeitig und dreizeitig operierter Patienten**

Zur genaueren Analyse der Operationstechniken und deren Unterschiede erfolgte zunächst ein Vergleich zwischen der zweizeitigen und der dreizeitigen restaurativen Proktokolektomie mit ileo-J-pouchanaler Anastomose, deren theoretische Grundlagen ausführlich in Abschnitt 2.3.2 erläutert wurden. Eine einzeitige restaurative Proktokolektomie mit ileo-J-pouchanaler Anastomose wurde im vorliegenden Kollektiv nicht durchgeführt. Dagegen fanden insgesamt 161 zweizeitige (59 %) und 112 dreizeitige J-Pouchanlagen (41 %) statt. Wie die Gegenüberstellung in Tabelle 12 zeigt, waren die Patienten, die eine zweizeitige Operation erhielten, durchschnittlich 5 Jahre älter als die Dreizeitig-Operierten (Mann-Whitney-U-Test:  $p=0,003$ ). Die perioperative Zeit des stationären Aufenthalts war bei einer zweizeitigen Intervention signifikant länger als die bei Dreizeitigkeit (Mann-Whitney-U-Test:  $p<0,001$ ). Es bestand im Mittel eine Divergenz von drei Tagen (s. Tabelle 12). Erfolgte die Operation auf Grundlage einer Notfallsituation, wurde in 95,8 % ( $n=23$ ) eine dreizeitige Strategie gewählt (Chi-Quadrat-Test:  $p<0,001$ ). Lediglich ein Patient erhielt auch notfallmäßig eine zweizeitige

restaurative Proktokolektomie mit ileo-J-pouchanaler Anastomose. Alle Patienten mit zugrundeliegendem Karzinomleiden (n=30, 18,6 %) sowie der Großteil der Patienten mit Nachweis einer intraepithelialen Neoplasie wurden zweizeitig operiert (Chi-Quadrat-Test:  $p < 0,001$ ; Chi-Quadrat-Test:  $p < 0,001$ ).

Patienten, die sich definitionsgemäß im Remissionsstadium der Colitis ulcerosa befanden, wurden signifikant häufiger zweizeitig operiert (Fisher-Test:  $p = 0,018$ ). Bei einem Patienten des Analysekollektivs (0,4 %) konnte der operative Teilschritt der J-Pouchanlage im Rahmen eines dreizeitigen Vorgehens aufgrund fehlender Mesenteriallänge initial nicht erfolgen, sodass eine weitere Operation notwendig wurde.

	Zweizeitig (n=161)	Dreizeitig (n=112)	p-Wert
<i>Geschlecht</i>			0,368
<i>Männlich</i>	82 (50,9%)	63 (56,3%)	
<i>Weiblich</i>	79 (49,1%)	49 (43,7%)	
<i>Alter bei OP (in Jahren)</i>	42±14 (27-79)	37±14 (15-72)	0,003
<i>Alter bei ED (in Jahren)</i>	29±14 (8-76)	30±14 (4-70)	0,605
<i>BMI (in kg/m<sup>2</sup>)</i>	23,7±4,4 (14,3-42,8)	24,1±4 (15,1-36,3)	0,226
<i>Dauer ED bis OP (in Jahren)</i>	13±9 (2-50)	8 ± 8 (0-48)	<0,001
<i>Hospitalisation (in Tagen)</i>	16±6 (9-41)	13±5 (8-46)	<0,001
<i>Voroperationen</i>	16 (9,9%)	5 (4,5%)	0,096
<i>Notfallindikation</i>	1 (0,6%)	23 (20,5%)	<0,001
<i>Intraepitheliale Neoplasie</i>	29 (18,0%)	3 (2,7%)	<0,001
<i>Karzinomdiagnose</i>	30 (18,6%)	0 (0%)	<0,001
<i>Remission</i>	11 (6,8%)	1 (0,9%)	0,018

**Tabelle 12: Vergleich zweizeitig und dreizeitig operierter Patienten**

(Angaben in Häufigkeit und Prozent oder Mittelwert ± SD (Min.;Max.))

Berücksichtigt man die erfolgten medikamentösen Therapien, fällt auf, dass Patienten, die medikamentöse Mehrfachkombination im Laufe ihrer Krankengeschichte erhielten, häufiger dreizeitig operiert wurden. Erkrankte, die bislang keine oder lediglich eine Monotherapie erhielten, wurden häufiger im Kollektiv der Zweizeitig-Operierten abgebildet (s. Tabelle 13). Erfolgte eine immunsuppressive Therapie mit Steroiden oder Biologika, führte dies wiederum häufiger zur Wahl der dreizeitigen Operationsstrategie (Chi-Quadrat-Test:  $p = 0,003$ ;  $p = 0,006$ ). Den Vergleich der präoperativ erfolgten medikamentösen Therapie zwischen zweizeitig und dreizeitig operierten Patienten veranschaulicht Tabelle 13.

	Zweizeitig (n=161)	Dreizeitig (n=112)	p-Wert
<i>Medikation</i>			0,006
<i>keine</i>	2 (1,2%)	0 (0%)	
<i>Monotherapie</i>	26 (16,1%)	7 (6,3 %)	
<i>2 Wirkstoffe</i>	45 (28%)	29 (25,9%)	
<i>3 Wirkstoffe</i>	45 (28%)	38 (33,9%)	
<i>&gt; 3 Wirkstoffe</i>	24 (14,9%)	34 (30,4%)	
<i>Mesalazin</i>	101 (62,7%)	81 (72,3%)	0,495
<i>Biologika</i>	86 (53,4%)	83 (74,1%)	0,006
<i>Steroide</i>	128 (79,5%)	107 (95,5%)	0,003

**Tabelle 13: Vergleich zweizeitig und dreizeitig operierter Patienten:  
Präoperative medikamentöse Therapie**  
(Angaben in Häufigkeit und Prozent)

Ein weiterer Schritt der Datenanalyse befasst sich nun mit den operativen Details des Teilschrittes der J-Pouchanlage im Speziellen, die Tabelle 14 zu entnehmen sind: Die Operationsdauer bei der ileoanalen Pouchanlage lag bei der zweizeitigen Technik über jener bei Dreizeitigkeit (Mann-Whitney-U-Test:  $p < 0,001$ ). Durchschnittlich ergab sich eine Differenz von einer Stunde (s. Tabelle 14).

Der Anteil der offenen Operationen war dagegen in beiden Vergleichsgruppen ähnlich hoch und lag bei 8,1 % (zweizeitige Operation) beziehungsweise bei 7,1 % (dreizeitige Operation).

	Zweizeitig (n=161)	Dreizeitig (n=112)	p-Wert
<i>Parenterale Ernährung</i>	8 (5%)	25 (22,3%)	<0,001
<i>OP-Dauer (in Minuten)</i>	267±44 (180 - 360)	207±47 (130-390)	<0,001
<i>Offene Operation</i>	13 (8,1%)	8 (7,1%)	0,776
<i>Intraoperative Komplikation</i>	9 (5,6%)	8 (7,1%)	0,602
<i>Bluttransfusion</i>	15 (9,3%)	7 (6,3%)	0,371

**Tabelle 14: Vergleich zweizeitig und dreizeitig operierter Patienten: Operative Details**  
(Angaben in Häufigkeit und Prozent oder Mittelwert ± SD (Min.;Max.))

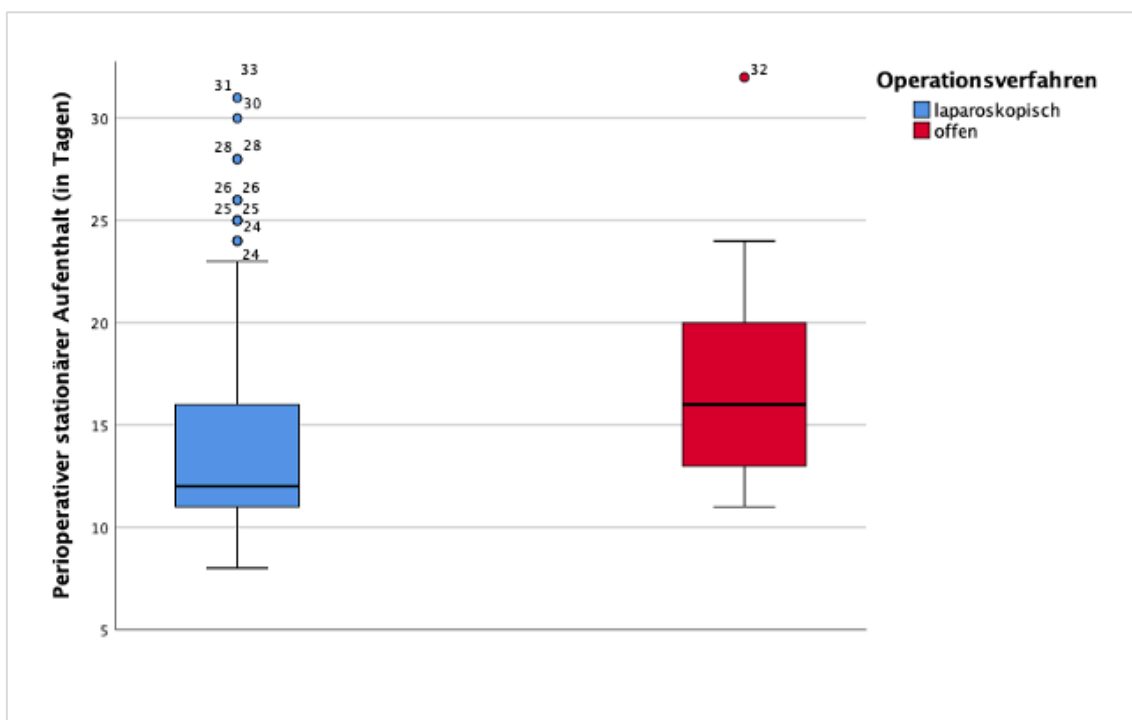
Hinsichtlich postoperativer Komplikationen zeigte sich ein gehäuftes Auftreten von Narbenhernien nach dreizeitiger Operation im Vergleich mit dem zweizeitigen Vorgehen (OR=2,81 [95%-KI 1,01 – 7,85];  $p=0,040$ ). Zudem zeigten sich Blutungsereignisse signifikant gehäuft im Kollektiv der dreizeitig-operierten Patienten (OR=4,28 [95%-KI 1,33 – 13,79];



p=0,009). Zweizeitige Operationen führten signifikant häufiger sowohl zu dem Auftreten von Pouch-Abszessen (OR=4,05 [95%-KI 1,62 – 10,08]; p=0,001) wie auch zu einer pelvinen Sepsis (OR=2,64 [95%-KI 1,28 – 5,46]; p=0,007). 76,6 % (n=36) der insgesamt 47 dokumentierten Fälle einer pelvinen Sepsis ereigneten sich nach erfolgter zweizeitiger restaurativer Proktokolektomie mit ileo-J-pouchanaler Anastomose. Für das Auftreten aller übrigen Minor- sowie Major-Komplikationen konnte ebenso wenig wie für das Auftreten einer Pouchexstirpation (Fisher-Test: p=0,533) ein signifikanter Einfluss für das zweizeitige oder dreizeitige Verfahren nachgewiesen werden.

#### 4.2.4. Vergleich laparoskopischer und offener Operationen

Im Kollektiv der 273 Patienten ließ sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem offenen Verfahren (n=21, 7,7 %) und dem Vorhandensein von Übergewicht feststellen (OR=4,46 [95%-KI 1,73 – 11,50]; p=0,001). Von den 21 Patienten, bei denen eine konventionell-offene Operation stattfand, wiesen zwei Drittel (n=14; 66,6 %) einen BMI auf, der Übergewicht anzeigte.



**Abbildung 7: Vergleich laparoskopischer und offener Operationen: Perioperativer stationärer Aufenthalt**

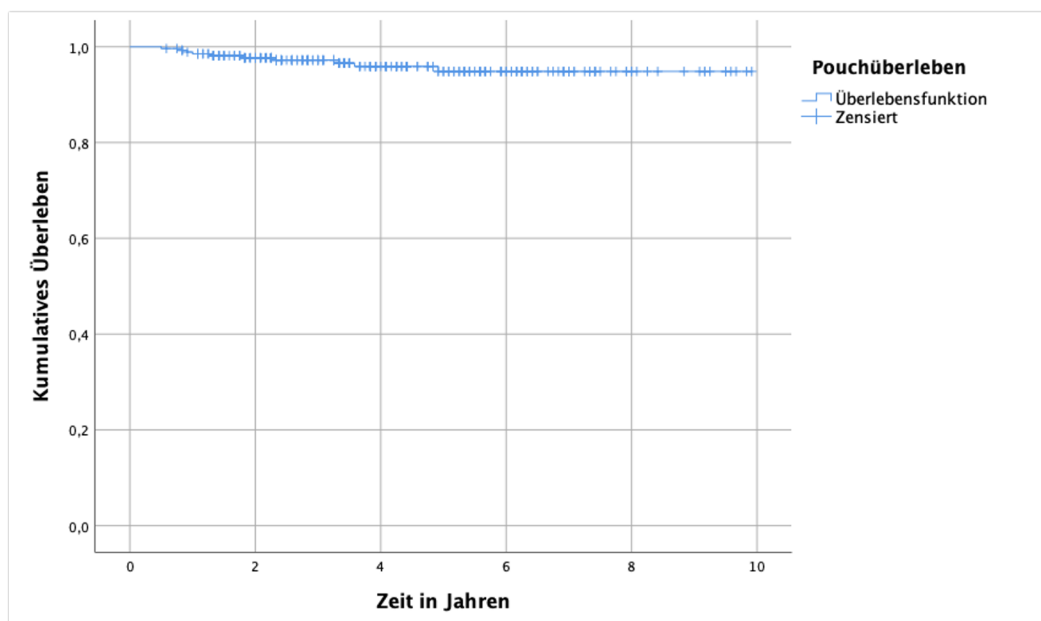
Auch die Tage des perioperativen stationären Aufenthalts lagen bei offener Operation signifikant über jenen des laparoskopischen Vorgehens (Mann-Whitney-U-Test: p=0,003) (vgl. Abbildung 7). Hatte eine offene J-Pouchanlage stattgefunden, blieben die Patienten mit  $18 \pm$

8 Tagen (Median: 16; Min.: 11; Max.: 46 Tage) durchschnittlich vier Tage länger in stationärer Observation als die Kohorte laparoskopisch-operierter Patienten.

Bei Vorliegen von intraoperativen Komplikationen wurde häufiger eine offene Proktokolektomie mit ileoanaler J-Pouchanlage durchgeführt (OR=22,88 [95%-KI 7,50 – 69,75];  $p < 0,001$ ). Zu den häufigsten intraoperativen Komplikationen zählten der Wechsel vom laparoskopischen auf das konventionell-offene Verfahren ( $n=7$ ; 2,6 % aller Operationen), das intraoperative Auffinden eines Abszesses ( $n=2$ ; 0,7 % aller Operationen) sowie die notwendige ausgiebige Adhäsioolyse ( $n=2$ ; 0,7 % aller Operationen).

Postoperative Wundinfekte traten im Kollektiv der offen-operierten Patienten signifikant häufiger auf (OR=3,33 [95%-KI 1,19 – 9,31];  $p=0,028$ ). Gleiches galt für die Fälle postoperativer Stuhlinkontinenz, bei denen sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zur offenen Operation nachweisen ließ (OR=4,40 [95%-KI 1,55 – 12,53];  $p=0,010$ ). Ein Zusammenhang zwischen dem offenen Verfahren und einem postoperativen (Sub)ileus fand sich hingegen nicht (Fisher-Test:  $p=0,767$ ).

#### 4.2.5. Operationserfolg und Pouchexstirpation

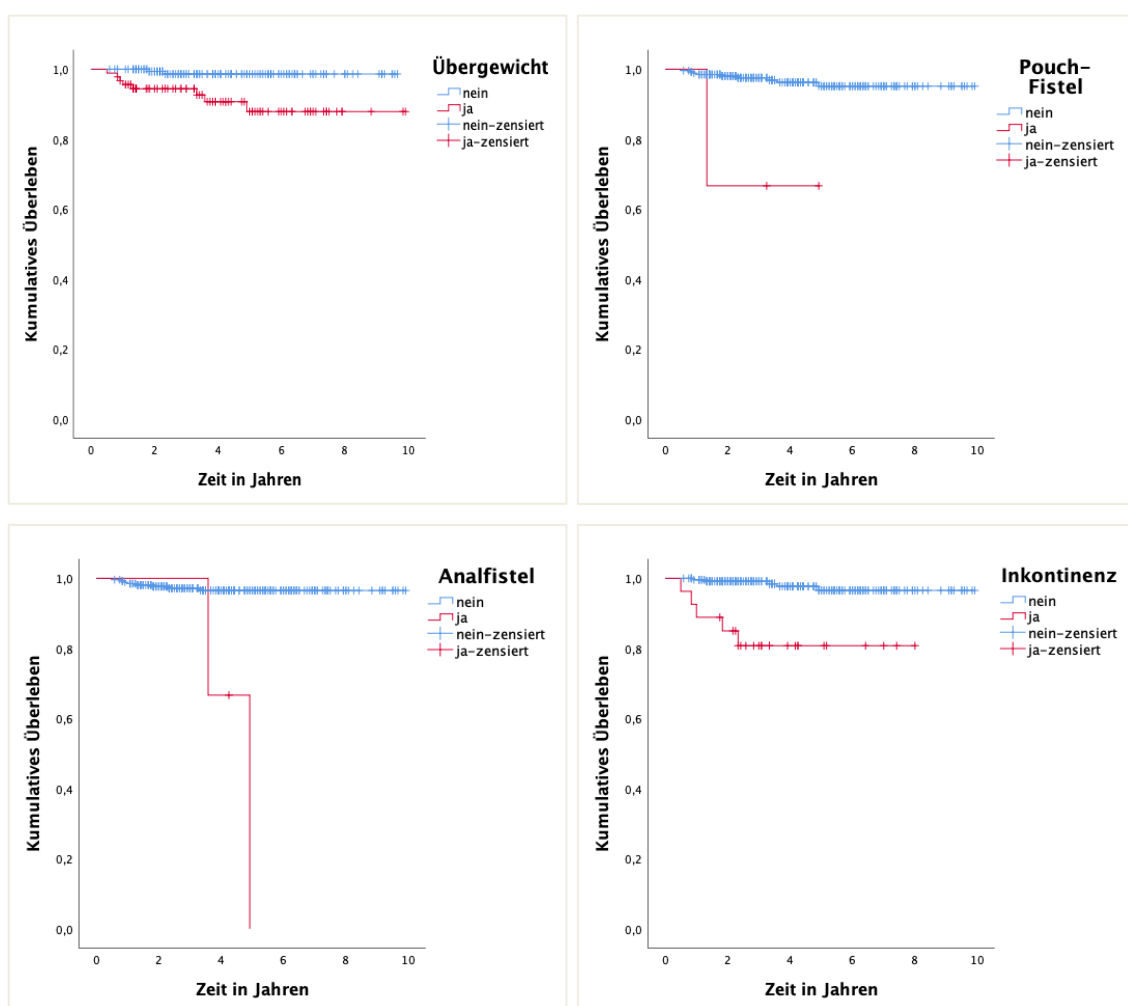


**Abbildung 8: Kumulativer Operationserfolg der restaurativen Proktokolektomie mit ileo-J-pouchanaler Anastomose**

Im folgenden Abschnitt wird der allgemeine Operationserfolg, sprich das „Pouchüberleben“, genauer betrachtet. Ziel dieses Analyseschrittes ist es darüber hinaus, postoperative Komplikationen zu bestimmen, die das Scheitern des Pouchkonzeptes im vorliegenden Kollektiv begünstigten. Welche Variablen einen Einfluss auf die Entwicklung der jeweiligen

Minor- und Major-Komplikationen nahmen, wird in den Abschnitten 4.3.2 und 4.3.3 genauer betrachtet.

Bei lediglich 10 der insgesamt 273 Patienten (3,7 %) erfolgte im Zeitraum der Nachbeobachtung die Pouchexstirpation. Sieben Fälle und damit 70 % ereigneten sich bei Männern (Fisher-Test:  $p=0,344$ ). Aufgrund der begrenzten Fallzahl der Pouchexstirpationen im Vergleich zur Größe des Gesamtkollektivs ließ sich keine mediane Pouch-Überlebenszeit berechnen. Der Mittelwert des Pouchüberlebens lag bei 114 Monaten [95%-KI 112 - 117 Monate] beziehungsweise 9,5 Jahren [95%-KI 9,3 - 9,8 Jahre]. Die kumulative Erfolgsrate betrug nach 12 Monaten 98,5 %, nach 2 Jahren 97,7 %, nach 3 Jahren 96,6 %, nach 4 Jahren 95,9 % und nach 5 Jahren 94,8 % respektive (vgl. Abbildung 8).



**Abbildung 9: Kumulativer Operationserfolg bei Patienten mit Übergewicht, Pouch-Fistel (Frühkomplikation), Analfistel oder Inkontinenz**

Aus der Kategorie der präoperativen Charakteristika stand lediglich die Variable Übergewicht in einem Zusammenhang zu einem frühen Pouchversagen (Log-Rank-Test:  $p=0,002$ ). Gemäß dieser Analyse war die mittlere Überlebensrate des Pouch bei Patienten mit Übergewicht mit

9 Jahren ein halbes Jahr kürzer als in der Vergleichskohorte (vgl. Abbildung 9). Von den zehn Patienten, bei denen eine Pouchexstirpation erfolgte, waren acht (80 %) präoperativ übergewichtig. Eine Patientin erfüllte mit einem BMI > 30 kg/m<sup>2</sup> das WHO-Kriterium für Adipositas. Jene Colitis ulcerosa-Erkrankte erhielt die Pouchexstirpation aufgrund einer chronischen Pouchitis sowie aufgrund des Vorliegens einer Analfistel. Bei den übrigen übergewichtigen Patienten, die eine Pouchexstirpation erhielten, waren eine Stuhlinkontinenz, eine chronische Pouchitis sowie ein Pouch- oder Analfistelleiden vordergründig. Teilweise lagen die genannten postoperativen Komplikationen kombiniert vor. Bei denjenigen Patienten (n=2), die nicht übergewichtig waren, wurde die Pouchexstirpation aufgrund einer vorliegenden hochgradigen Stuhlinkontinenz notwendig.

Die Wahl eines zweizeitigen oder dreizeitigen Verfahrens nahm keinen Einfluss auf die Dauer der Pouchfunktion (Log-Rank-Test: p=0,670).

Als einzige Minor-Komplikation, bei der ein Zusammenhang zum Pouchversagen zu erkennen war, ist das akute Nierenversagen zu benennen (HR= 6,12 [95%-KI 1,30 – 28,83]; p=0,009). Aus der Gruppe der Major-Komplikationen hingegen waren gleich mehrere Komplikationen mit einem verkürzten Pouchüberleben assoziiert: Unter den Komplikationen, die maximal 30 Tage postoperativ auftraten und somit als Frühkomplikation eingestuft wurden, verkürzten Pouchfisteln das Pouchüberleben im Mittel auf 3,7 Jahre (Log-Rank-Test: p=0,004) (vgl. Abbildung 9). War postoperativ die Spätkomplikation einer Pouch-Fistel aufgetreten, konnte eine mittlere Überlebenszeit von nur 5,1 Jahren gegenüber knapp 10 Jahren bei jenen Patienten, die keine späte Pouchfistel entwickelten, attestiert werden. Das mittlere Pouchüberleben bei Patienten mit Analfistel lag in dieser Analyse bei lediglich 4,5 Jahren (Log-Rank-Test: p<0,001). Einen signifikanten Einfluss nahm überdies die Major-Komplikation Stuhlinkontinenz auf die Dauer der Pouchfunktion. Die Hälfte der Patienten, die eine Pouchexstirpation erhielt (n=5, 50 %), litt postoperativ vor der Pouchentfernung unter einer Stuhlinkontinenz (HR=10,29 [95%-KI 2,97 – 35,69]; p<0,001). Das mittlere Pouchüberleben war mit einer Stuhlinkontinenz auf 6,7 Jahre verkürzt (vgl. Abbildung 9). Dagegen standen weder eine Pouchitis (Log-Rank-Test: p=0,137) noch eine Anastomoseninsuffizienz (Log-Rank-Test: p=0,169) im Zusammenhang mit einem verfrühten Pouchversagen.

Eine Übersicht über die Testungen des univariaten Modells findet sich in Tabelle 15 wieder. Abschließend wurde ein multivariates Cox-Regressions-Modell mit den Variablen Übergewicht, Operationsdauer (in Minuten), akutes Nierenversagen, Pouch-Fistel (Frühkomplikation), Pouch-Fistel (Spätkomplikation), Analfistel und Inkontinenz durchgeführt (s. Tabelle 16). Sowohl für das Übergewicht (HR= 8,97 [95%-KI 1,53 – 52,70]; p=0,015) wie auch für die postoperative Minor-Komplikation akutes Nierenversagen (HR= 43,30 [95%-KI 5,21 – 361,32], p<0,001) und die Major-Komplikationen Pouch-Fistel (Frühkomplikation) (HR= 95,05 [95%-KI 6,71 – 1346]; p=0,001), Analfistel (HR= 16,00 [95%-KI 2,08 – 122,76]; p=0,008)

und Inkontinenz (HR= 20,54 [95%-KI 4,06 – 103,96];  $p < 0,001$ ) ließ sich auch in der kombinierten Betrachtung der Variablen weiterhin ein statistisch signifikanter Zusammenhang zum Pouchversagen nachweisen.

<i>Parameter</i>	<i>n</i>	<i>HR</i>	<i>95%-KI</i>	<i>p-Wert</i>
<i>Geschlecht (männlich)</i>	7	0,51	0,13; 1,96	0,322
<i>Alter (in Jahren)</i>	10	1,04	1,00; 1,08	0,086
<i>BMI (in kg/m<sup>2</sup>)</i>	10	1,13	1,00; 1,27	0,072
<i>Übergewicht</i>	8	8,05	1,71; 37,91	0,002*
<i>Zweizeitige Operation</i>	7	1,34	0,35; 5,21	0,670*
<i>Notfallindikation</i>	0	0,04	0,0; 922,95	0,538
<i>Offene Operation</i>	1	1,19	0,15; 9,42	0,868
<i>Operationsdauer (in Minuten)</i>	10	1,02	1,00; 1,03	0,012
<i>Akutes Nierenversagen</i>	2	6,12	1,30; 28,83	0,009*
<i>Pelvine Sepsis</i>	4	3,08	0,87; 10,92	0,082
<i>Pouch-Abszess</i>	3	2,55	0,66; 9,90	0,175
<i>Pouch-Fistel (Früh)</i>	1	11,05	1,40; 87,52	0,004*
<i>Pouch-Fistel (Spät)</i>	2	7,62	1,62; 35,95	0,002*
<i>Analfistel</i>	2	18,30	3,85; 86,91	<0,001*
<i>Anastomososeninsuffizienz</i>	1	2,74	0,35; 21,68	0,340
<i>Inkontinenz</i>	5	10,29	2,97; 35,69	<0,001*
<i>Pouchitis</i>	6	2,53	0,71; 8,97	0,137*

\*Log-Rank-Test

**Tabelle 15: Univariate Analyse von Einflussfaktoren auf das Pouchüberleben**

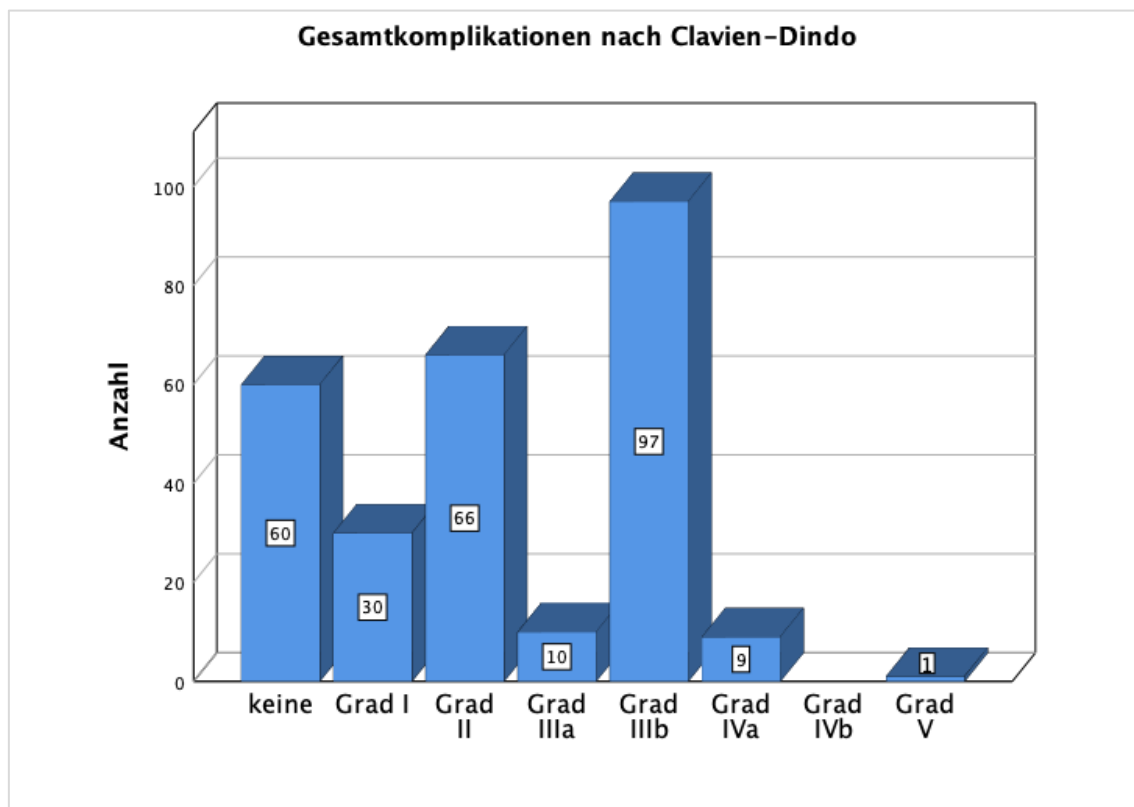
<i>Parameter</i>	<i>n</i>	<i>HR</i>	<i>95%-KI</i>	<i>p-Wert</i>
<i>Übergewicht</i>	8	8,97	1,53; 52,70	0,015
<i>Operationsdauer (in Minuten)</i>	10	1,01	0,99; 1,02	0,347
<i>Akutes Nierenversagen</i>	2	43,30	5,21; 361,32	<0,001
<i>Pouch-Fistel (Früh)</i>	1	95,05	6,71; 1346	0,001
<i>Pouch-Fistel (Spät)</i>	2	2,12	0,32; 13,97	0,435
<i>Analfistel</i>	2	16,00	2,08; 122,76	0,008
<i>Inkontinenz</i>	5	20,54	4,06; 103,96	<0,001

**Tabelle 16: Multivariate Analyse von Einflussfaktoren auf das Pouchüberleben**

## 4.3. Komplikationen

### 4.3.1. Allgemeines

Die Analyse postoperativer Komplikationen und die Ermittlung prädiktiver Risikofaktoren für unerwünschte Ereignisse bilden einen Schwerpunkt dieser Arbeit. Mittels Clavien-Dindo-Klassifikation wurden die Komplikationen gestaffelt betrachtet. Die Verteilung der Gesamtkomplikationen aller drei Teilschritte der restaurativen Proktokolektomie mit ileo-J-pouchanaler Anastomose nach der Clavien-Dindo-Klassifikation ist in Abbildung 10 visualisiert.



**Abbildung 10: Postoperative Komplikationen nach der Clavien-Dindo-Klassifikation**

Es lohnt sich zunächst einen Blick auf die beiden Extrema zu werfen, nämlich auf die komplikationslosen Verläufe ( $n=60$ ; 22,0 %) und auf den eingetretenen Todesfall (Grad V,  $n=1$ ). Der Patient, welcher im Nachbeobachtungszeitraum verstarb, erlitt nach der Ileostomarückverlagerung einen mechanischen Ileus in dessen Folge er zweimalig relaparotomiert werden musste. Letztlich verstarb er an einem kardiopulmonalen Versagen im Alter von 69 Jahren. Die Operationsindikation wurde aufgrund einer intraepithelialen Neoplasie gestellt, Vorerkrankungen oder Voroperationen waren nicht dokumentiert.

Das Alter der Patienten ohne postoperative Komplikationen lag mit durchschnittlich  $38 \pm 14$  Jahren (Median 36; Min.: 15; Max.: 68 Jahre) unterhalb des Altersmittelwertes der

Vergleichskohorte ( $41 \pm 14$  Jahre; Median: 41; Min.: 15; Max.: 79 Jahre). Als weitere Auffälligkeit ist zu benennen, dass der BMI in der Gruppe ohne postoperative Komplikationen signifikant niedriger war als bei den Patienten mit postoperativen Komplikationen (Mann-Whitney-U-Test:  $p=0,009$ ). Die perioperative Hospitalisierungsdauer der Colitis ulcerosa-Erkrankten ohne postoperative Komplikationen war ebenfalls signifikant kürzer (Mann-Whitney-U-Test:  $p=0,001$ ) und lag im Mittel bei  $13 \pm 4$  Tagen (Median: 11; Min.: 8; Max.: 25 Tage). Auffällig war zudem, dass Patienten, die keine postoperativen Komplikationen erlitten, signifikant häufiger aufgrund einer intraepithelialen Neoplasie operiert wurden als jene, bei denen sich postoperative Komplikationen nach der Clavien-Dindo-Klassifikation zeigten (OR=2,41 [95%-KI 1,10 – 5,28];  $p=0,024$ ).

Für eine detailliertere Analyse der postoperativen Komplikationen ist es notwendig, die operativen Teilschritte einzeln zu betrachten. Im Kollektiv fanden insgesamt 112 subtotale Kolektomien mit Rektumblindverschluss und Anlage eines endständigen Ileostomas im Sinne eines dreizeitigen Vorgehens statt und es erfolgten 273 Proktokolektomien mit ileoanal J-Pouchanlagen sowie 260 Ileostomarückverlagerungen. Bei 13 Patienten wurde auf eine Ileostomarückverlagerung verzichtet. Der Anteil der Patienten, bei denen keine postoperativen Komplikationen dokumentiert wurden, lag bei jedem einzelnen operativen Teilschritt über 50 % (1. OP: 77,7 %;  $n=87$ , J-Pouchanlage: 52,0 %;  $n=142$ , Ileostomarückverlagerung: 60,0 %;  $n=155$ ; vgl. Abbildung 11), wobei sich die J-Pouchanlage als komplikationsreichster Teilschritt erwies: Bei über der Hälfte der Patienten mit postoperativen Komplikationen (57,3 %;  $n=75$ ) nach dem operativen Teilschritt der ileoanal J-Pouchanlage waren dabei konservative Maßnahmen im Rahmen des Komplikationsmanagements ausreichend. In 53 Patientenfällen wurden endoskopische und/oder chirurgische Interventionen notwendig (Grad IIIa und IIIb), worunter 40 Patienten (Grad IIIb) im Rahmen einer der Komplikation geschuldeten Folgeoperation eine Vollnarkose erhielten (vgl. Abbildung 11). Die erhobenen postoperativen Komplikationen der drei operativen Teilschritte der restaurativen Proktokolektomie mit ileo-J-pouchanaler Anastomose nach der Clavien-Dindo-Klassifikation sind im Geschlechtervergleich in Abbildung 11 dargestellt.

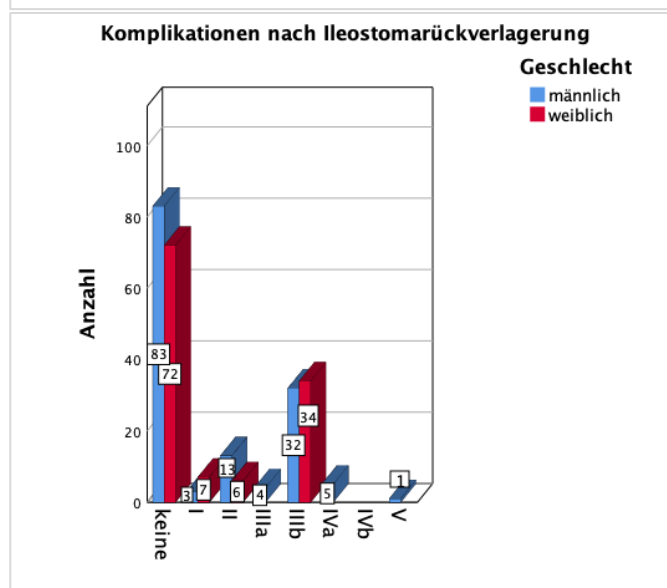
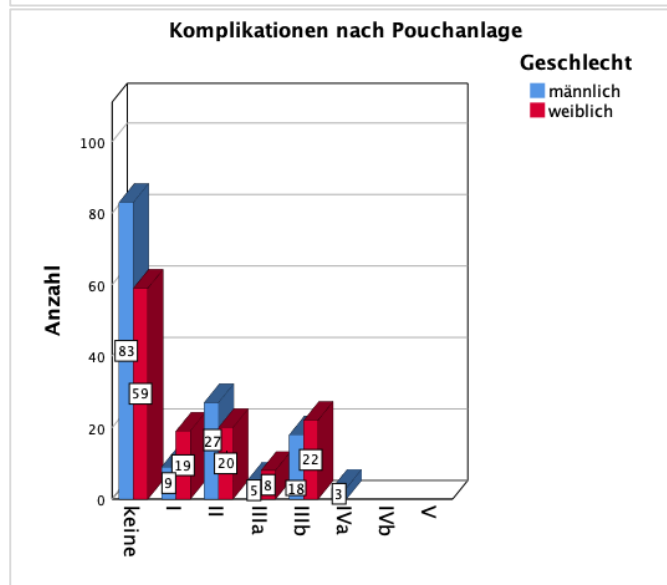
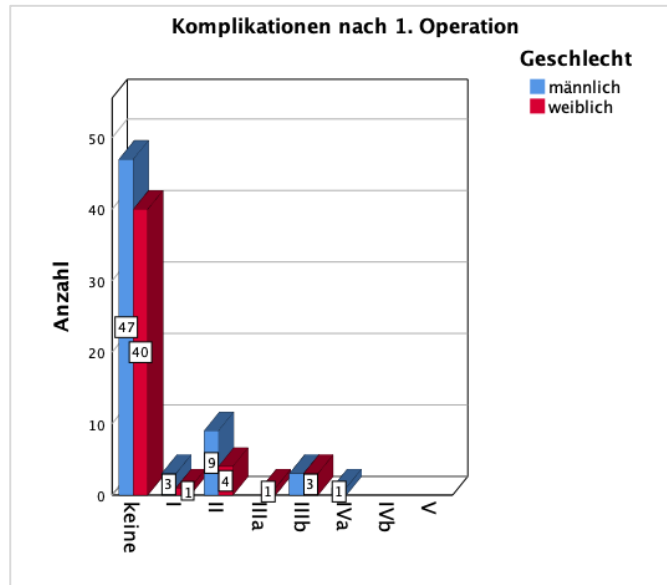


Abbildung 11: Postoperative Komplikationen der drei operativen Teilschritte nach der Clavien-Dindo-Klassifikation im Geschlechtervergleich



Im Geschlechtervergleich des operativen Teilschrittes der ileoanalen J-Pouchanlage ist festzustellen, dass sich das Komplikationsstadium Grad I signifikant häufiger bei Frauen als bei männlichen Patienten nachweisen ließ (Chi-Quadrat-Test:  $p=0,019$ , s. Tabelle 17).

<i>Clavien-Dindo-Klassifikation</i>	<i>männlich (n=145)</i>	<i>weiblich (n=128)</i>	<i>p-Wert</i>
<i>Keine Komplikationen</i>	83 (57,2%)	59 (46,1%)	0,066
<i>Grad I</i>	9 (6,2%)	19 (14,8%)	0,019
<i>Grad II</i>	27 (18,6%)	20 (15,6%)	0,513
<i>Grad III</i>			
<i>IIIa</i>	5 (3,4%)	8 (6,3%)	0,278
<i>IIIb</i>	18 (12,4%)	22 (17,2%)	0,266
<i>Grad IV</i>			
<i>IVa</i>	3 (2,1%)	0 (0%)	0,250
<i>IVb</i>	0 (0%)	0 (0%)	
<i>Grad V</i>	0 (0%)	0 (0%)	

**Tabelle 17: Postoperative Komplikationen des Teilschrittes der ileoanalen J-Pouchanlage nach der Clavien-Dindo-Klassifikation im Geschlechtervergleich**  
(Angaben in Häufigkeit und Prozent)

Für die subtotalen Kolektomie mit Rektumblindverschluss und Anlage eines endständigen Ileostomas bei dreizeitigem Vorgehen ergab sich im Geschlechtervergleich hinsichtlich der Clavien-Dindo-Klassifikation keine statistische Signifikanz. Gleiches galt für jene Operationen, in denen die Ileostomarückverlagerung vorgenommen wurde. Hier zeigte sich im Komplikationsstadium Grad IVa jedoch insofern ein statistischer Trend, als dass an dieser Stelle nur Männer vertreten waren (Chi-Quadrat-Test:  $p=0,065$ ).

Insgesamt betrachtet traten nur bei zehn Patienten des Gesamtkollektivs (3,7 %) die hochgradigen Komplikationsstadien Grad IV und Grad V in Erscheinung, wobei der Großteil nach Ileostomarückverlagerung ( $n=6$ ) sowie ausschließlich beim männlichen Geschlecht zu finden war. In der vorliegenden Analyse bestand somit insgesamt die Tendenz, dass Männer eher als Frauen schwerwiegende Komplikationen erlitten.

Bezogen auf ein zweizeitiges oder dreizeitiges Vorgehen ergab sich lediglich für den operativen Teilschritt der J-Pouchanlage ein signifikanter Unterschied innerhalb der Komplikationseinstufungen nach Clavien und Dindo im Komplikationsstadium Grad II. Letzteres konnte häufiger nach zweizeitiger Operation ermittelt werden (Chi-Quadrat-Test:  $p=0,041$ ). Absolute Zahlen sowie Prozentwerte der postoperativen Komplikationen des Teilschrittes der ileoanalen J-Pouchanlage im Vergleich zwischen der zweizeitigen und dreizeitigen Operationsstrategie sind Tabelle 18 zu entnehmen.

<i>Clavien-Dindo-Klassifikation</i>	<i>zweizeitig (n=161)</i>	<i>dreizeitig (n=112)</i>	<i>p-Wert</i>
<i>Keine Komplikationen</i>	80 (50,0%)	62 (55,4%)	0,357
<i>Grad I</i>	18 (11,2%)	10 (9,0%)	0,546
<i>Grad II</i>	34 (21,1%)	13 (11,6%)	0,041
<i>Grad III</i>			
<i>IIIa</i>	6 (3,7%)	7 (6,3%)	0,336
<i>IIIb</i>	22 (13,7%)	8 (7,1%)	0,580
<i>Grad IV</i>			
<i>IVa</i>	1 (0,6%)	2 (1,8%)	0,570
<i>IVb</i>	0 (0%)	0 (0%)	
<i>Grad V</i>	0 (0%)	0 (0%)	

**Tabelle 18: Postoperative Komplikationen des Teilschrittes der ileoanal J-Pouchanlage nach der Clavien-Dindo-Klassifikation im Vergleich zweizeitiger und dreizeitiger Operationen**

*(Angaben in Häufigkeit und Prozent)*

#### 4.3.2. Minor-Komplikationen

<i>Komplikation</i>	<i>Häufigkeit</i>	<i>Prozent</i>
<i>(Sub)ileus</i>	47	17,2
<i>konservativ</i>	23	8,4
<i>operativ</i>	24	8,8
<i>Wundinfektion</i>	33	12,1
<i>Narbenhernie</i>	17	6,2
<i>Akutes Nierenversagen</i>	12	4,4
<i>Harnwegsinfekt</i>	9	3,3

**Tabelle 19: Minor-Komplikationen**

In Tabelle 19 wird die Häufigkeitsverteilung der jeweiligen Minor-Komplikation, welche im analysierten Patientenkollektiv auftraten, ersichtlich.

In 47 Patientenfällen (17,2 %) ereignete sich die Komplikation eines (Sub)ileus, worunter 53,2 % (n=25) nach Ileostomarückverlagerung auftraten. Eine operative Intervention aufgrund eines manifesten Ileus erfolgte bei 24 Colitis ulcerosa-Erkrankten (8,9 % aller Operationen), bei den Übrigen waren konservative Maßnahmen aufgrund einer zugrundeliegenden postoperativen Darmpassagestörung ausreichend. Es ließ sich in der vorliegenden Datenanalyse ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einem (Sub)ileus und einer vorliegenden Anastomosenstenose nachweisen (OR=4,77 [95%-KI 1,64 – 13,89];

p=0,006). Dagegen konnte weder eine Korrelation zum offenen Operationszugangsweg (Fisher-Test: p=0,767) noch zur dreizeitigen Operationsstrategie (Chi-Quadrat-Test: p=0,457) gezeigt werden. Bei zweizeitiger Operation erlitten 30 Patienten (18,6 %) und bei dreizeitiger Operation 17 Patienten (15,2 %) einen (Sub)ileus. Untergewicht prädestinierte ebenfalls nicht zur Entwicklung einer Darmpassagestörung (Fisher-Test: p=0,234).

Wiesen Patienten jedoch präoperativ gemäß ihres BMI Übergewicht auf, korrelierte dies signifikant mit dem Auftreten einer Narbenhernie (OR=5,28 [95%-KI 1,80 – 15,50]; p=0,001). Letztere wurde zusätzlich häufiger bei Patienten dokumentiert, die eine dreizeitige restaurative Proktokolektomie erhielten (OR=2,81 [95%-KI 1,01 – 7,85], p=0,040). Ein signifikanter Zusammenhang zwischen Narbenhernien und dem offenen Operationssetting fand sich dagegen nicht (Fisher-Test: p=0,378). Alle 17 Patienten entwickelten die Narbenhernie nach Ileostomarückverlagerung.

Die Rate der Wundinfekte nach offener Operation erwies sich in dieser Analyse als signifikant höher als jene nach Verwendung eines laparoskopischen Zugangswegs (OR=3,33 [95%-KI 1,19 – 9,31], p=0,028). Auch das Vorhandensein von intraoperativen Komplikationen hatte nachweislich einen negativen Einfluss auf die Wundheilung (OR=4,63 [95%-KI 1,58 – 13,51]; p=0,009). Übergewicht prädestinierte in der vorliegenden Kohorte nicht zur Entwicklung postoperativer Wundinfektionen (Chi-Quadrat-Test: p=0,962). Unter den 33 Colitis ulcerosa-Erkrankten, die eine postoperative Wundinfektion entwickelten, erhielten elf Patienten (33,3 %) eine operative Wundrevision.

Überdies ließ sich ein Trend nachweisen, dass Harnwegsinfekte gehäuft bei Patientinnen auftraten (Fisher-Test: p=0,088). Insgesamt 77,8 % (n=7) der Fälle wurden bei weiblichen Erkrankten beobachtet.

Das akute Nierenversagen, welches das Auftreten einer Pouchexstirpation im vorliegenden Patientenkollektiv begünstigte (vgl. Abschnitt 4.2.5), stand in einem signifikanten Zusammenhang zu dem Vorliegen einer Diabetes-Diagnose (OR=7,58 [95%-KI 1,80 – 31,96]; p=0,018). Stieg die Hospitalisierungsdauer zudem um einen Tag an, so erhöhte sich in der binär-logistischen Regressionsanalyse die Wahrscheinlichkeit für ein akutes Nierenversagen um 8,9 % (OR=1,089 [95%-KI 1,02 – 1,17]; p=0,018).

### 4.3.3. Major-Komplikationen

<i>Major-Komplikation</i>	<i>Häufigkeit</i>	<i>Prozent</i>
<b><i>Frühkomplikationen</i></b>		
<i>Pelvine Sepsis</i>	47	17,2
<i>Pouch-Abszess</i>	36	13,2
<i>Anastomoseninsuffizienz</i>	12	4,4
<i>Pouch-Fistel (≤ 30 Tage postoperativ)</i>	3	1,1
<i>Blutung</i>	15	5,5
<i>Pouchischämie</i>	0	0
<b><i>Spätkomplikationen</i></b>		
<i>Pouch-Fistel (&gt; 30 Tage postoperativ)</i>	9	3,3
<i>Analfistel</i>	3	1,1
<i>Pouchovaginale Fistel</i>	8	3,0
<i>Stuhlinkontinenz</i>	27	9,9
<i>Pouchitis, sekundäre Genese</i>	20	7,3
<i>Anastomosenstenose</i>	15	5,5

**Tabelle 20: Major-Komplikationen**  
(enthält Doppelnennungen)

Der folgende Abschnitt setzt sich mit einer umfassenden statistischen Analyse der aufgetretenen Major-Komplikationen und deren prädiktiven Risikofaktoren auseinander. Von besonderem Interesse waren dabei die unerwünschten postoperativen Merkmalsausprägungen der Pouch-Fisteln insbesondere der Analfistel sowie einer Stuhlinkontinenz, da diese wie zuvor beschrieben für ein Pouchversagen prädestinierten (vgl. Abschnitt 4.2.5). Tabelle 20 beschreibt zunächst die Häufigkeitsverteilung der jeweiligen Major-Komplikation im Gesamtkollektiv.

#### 4.3.3.1. Pelvine Sepsis

Eine pelvine Sepsis wurde postoperativ bei 47 Patienten (17,2 %) dokumentiert. Ein signifikant gehäuftes geschlechterspezifisches Vorkommen ließ sich nicht nachweisen: Es waren 26 Männer (55,3 %) und 21 Frauen (44,7 %) von einer Sepsis im kleinen Becken betroffen (Chi-Quadrat-Test:  $p=0,739$ ). Auch das Lebensalter bei Durchführung der restaurativen Proktokolektomie mit ileo-J-pouchanaler Anastomose korrelierte nicht mit dem Auftreten einer pelvinen Sepsis (Mann-Whitney-U-Test:  $p=0,910$ ). Hinsichtlich des präoperativen laborserologischen Screenings konnten hingegen Unterschiede ermittelt werden: Der präoperative CRP-Wert war im Kollektiv der Patienten, die eine pelvine Sepsis entwickelten,

signifikant höher als bei den Patienten ohne diese postoperative Komplikation (Mann-Whitney-U-Test:  $p=0,024$ ). Zudem konnte ein Trend dargestellt werden, dass die präoperative Leukozytenzahl bei Patienten mit einer Sepsis im kleinen Becken im Vergleich zur Patientenkohorte ohne pelvine Sepsis höher war (Mann-Whitney-U-Test:  $p=0,070$ ). Auffällig war darüber hinaus, dass sich die Fälle einer pelvinen Sepsis im Kollektiv der zweizeitig operierten Patienten signifikant häuften (OR=2,64 [95%-KI 1,30 – 5,46];  $p=0,007$ ). Nach zweizeitiger Operation erlitten 36 Patienten (22,4 %) einen pelvinen septischen Zustand, bei Dreizeitigkeit wurde lediglich in 11 Patientenfällen (10,0 %) eine pelvine Sepsis dokumentiert. Darüber hinaus blieben die Betroffenen im Vergleich zu jenen Patienten, die keine septische Komplikation erlitten, perioperativ signifikant länger stationär (Mann-Whitney-U-Test:  $p<0,001$ ). Die mittlere Hospitalisierungsdauer nach dem Teilschritt der Pouch-Operation mit nachfolgender pelviner Sepsis lag mit  $17 \pm 7$  Tagen (Median: 16; Min.: 9; Max.: 41 Tage) drei Tage über der Dauer des stationären Aufenthalts der Vergleichsgruppe ( $14 \pm 5$  Tagen; Median: 12; Min.: 8; Max.: 46 Tage). Dagegen waren weder eine Pankolitis (Chi-Quadrat-Test:  $p=0,823$ ) noch eine schwere Erkrankungsaktivität (Fisher-Test:  $p=1,000$ ) mit septischen Komplikationen assoziiert.

Besonderes Augenmerk lag in der Analyse zudem auf dem möglichen Einfluss der präoperativ erfolgten medikamentösen Therapien: Es fand sich weder für die Mesalazintherapie (Chi-Quadrat-Test:  $p=0,623$ ), noch für die Therapie mit Steroiden (Fisher-Test:  $p=0,727$ ) ein Anhalt für eine Assoziation zur pelvinen Sepsis. Patienten, die im Laufe ihrer Krankengeschichte eine Therapie mit Biologika erhielten, waren in dieser Analyse dagegen weniger häufig von einer pelvinen Sepsis betroffen als das Vergleichskollektiv jener Erkrankten, die keine Biologika erhielten (OR=0,48 [95%-KI 0,25 – 0,94];  $p=0,030$ ). In den Einzeltestungen für einen möglichen Einfluss der Wirkstoffe Infliximab (Chi-Quadrat-Test:  $p=0,380$ ), Adalimumab (Chi-Quadrat-Test:  $p=0,453$ ), Vedolizumab (Chi-Quadrat-Test:  $p=0,448$ ) und Tofacitinib (Fisher-Test:  $p=1,000$ ) ergaben sich jedoch keine signifikanten p-Werte. Eine Anastomosenstenose prädestinierte nicht zur Entwicklung einer pelvinen Sepsis (Fisher-Test:  $p=0,301$ ).

In der univariaten logistischen Regressionsanalyse konnte der Zusammenhang zwischen einer zweizeitigen Operation und einer pelvinen Sepsis ebenfalls nachgewiesen werden (OR=2,64 [95%-KI 1,28 – 5,46];  $p=0,009$ , s. Tabelle 21). Gleiches galt für die Höhe des präoperativen CRP (OR=1,30 [95%-KI 1,10 – 1,54];  $p=0,002$ ) und die präoperative Leukozytenzahl (OR=1,16 [95%-KI 1,03 – 1,30];  $p=0,011$ ).

Alle in der univariaten logistischen Regressionsanalyse getesteten Variablen mit signifikanten p-Werten wurden in das finale multivariate Regressionsmodell eingeschlossen, welches als solches einen statistisch signifikanten p-Wert aufwies ( $p=0,001$ ): Für die Ereignisse Zweizeitigkeit ( $p=0,040$ ) und präoperative Leukozytenzahl ( $p=0,032$ ) ließ sich weiterhin eine statistische Signifikanz nachweisen (s. Tabelle 22). Eine zweizeitige Operation erhöhte in

dieser Analyse beispielsweise die Wahrscheinlichkeit eine pelvine Sepsis zu entwickeln um das 2,28-fache (OR=2,28 [95%-KI 1,04 – 5,01]; p=0,040).

<i>Parameter</i>	<i>Keine pelvine Sepsis</i>	<i>Pelvine Sepsis</i>	<i>p-Wert</i>
<i>zweizeitig</i>	125 (77,6%)	36 (22,4%)	0,009
<i>CRP (in mg/dl)</i>	0,82 ± 1,37 (0,4)	1,68 ± 2,31 (0,6)	0,002
<i>Leukozyten (in /nl)</i>	7,76 ± 2,37 (7,4)	8,82 ± 3,27 (8,1)	0,011
<i>Biologika</i>	146 (86,4%)	23 (13,6%)	0,032

**Tabelle 21: Univariate Regressionsanalyse von Risikofaktoren für eine pelvine Sepsis**

(Angaben in Häufigkeit und Prozent oder Mittelwert ± SD (Median))

<i>Parameter</i>	<i>n</i>	<i>r*</i>	<i>SE**</i>	<i>p-Wert</i>	<i>OR</i>	<i>95%-KI</i>
<i>zweizeitig</i>	36	0,824	0,402	0,040	2,28	1,04 – 5,01
<i>Leukozyten (in /nl)</i>	47	0,133	0,062	0,032	1,14	1,01 – 1,29
<i>Biologika</i>	23	-0,632	0,355	0,075	0,53	0,27 – 1,07

\*Regressionskoeffizient, \*\*Standardfehler

**Tabelle 22: Multivariate Regressionsanalyse von Risikofaktoren für das Auftreten einer pelvinen Sepsis**

#### 4.3.3.2. Pouch-Abszess

Es wird nachfolgend auf die Analyse von Risikofaktoren für Pouch-Abszesse im Analysekollektiv eingegangen: In der Krankengeschichte von 36 Patienten (13,2 %) wurde die Major-Komplikation eines Pouch-Abszesses beobachtet. Eine zweizeitige Pouchanlage stand in der univariaten Regressionsanalyse in einem signifikanten Zusammenhang zur postoperativen Entwicklung eines Pouch-Abszesses (OR=4,05 [95%-KI 1,62 – 10,08]; p=0,003). 18,6 % (n=30) der zweizeitig Operierten entwickelten einen Abszess, in der Gruppe der dreizeitig Operierten waren es lediglich 5,4 % (n=6). Zudem konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem präoperativen CRP-Wert und dem Vorhandensein eines postoperativen Pouch-Abszesses gezeigt werden: Stieg der präoperative CRP-Wert um 1 mg/dl, war dies in der binär-logistischen Regressionsanalyse mit einer Erhöhung der Wahrscheinlichkeit für einen Pouch-Abszess um 23,2 % assoziiert (OR=1,232 [95%-KI 1,03 – 1,47]; p=0,020). Bei Vorliegen eines Abszesses verlängerte sich zudem die Dauer des perioperativen stationären Aufenthalts signifikant (Mann-Whitney-U-Test: p<0,001). Der stationäre Aufenthalt lag im Mittel bei 18 ± 7 Tagen (Median: 16; Min.: 9; Max.: 41 Tage) und damit durchschnittlich vier Tage über der Hospitalisierungsdauer des Vergleichskollektivs (14

± 5 Tage; Median: 12; Min.: 8; Max.: 46 Tage). Darüber hinaus konnte ein Zusammenhang zu einer stattgehabten intraoperativen Bluttransfusion und dem Auftreten eines Pouch-Abszesses in der univariaten Regressionsanalyse nachgewiesen werden (OR=3,56 [95%-KI 1,34 – 9,45]; p=0,011). Präoperative immunmodulatorische Medikation in Form von Steroiden (Fisher-Test: p=0,418) oder Biologikas (Chi-Quadrat-Test: p=0,061) nahm dagegen keinen signifikanten Einfluss auf das Vorkommen von Pouch-Abszessen. Gleiches galt für die TNF-alpha-Blocker Infliximab (Chi-Quadrat-Test: p=0,172) und Adalimumab (Chi-Quadrat-Test: p=0,236).

Die signifikanten Ergebnisse der univariaten Regressionsanalyse sind Tabelle 23, die multivariate Regressionsanalyse Tabelle 24 zu entnehmen.

Das multivariate Regressionsmodell war mit einem p-Wert > 0,001 statistisch signifikant. Von drei Variablen, die in das Modell aufgrund signifikanter Ergebnisse in der univariaten Analyse aufgenommen wurden, wiesen die Variablen zweizeitige Operation (p=0,004) und intraoperative Bluttransfusion (p=0,019) weiterhin statistische Signifikanz auf, während der präoperative CRP-Wert (p=0,566) keinen signifikanten Einfluss auf die prädiktive Leistung des Modells nahm. Eine zweizeitige Operation ging mit einem 3,91-fachen Risiko einher (OR=3,91 [95%-KI 1,56 – 9,80], p=0,004) postoperativ einen Pouch-Abszess zu entwickeln, eine intraoperative Bluttransfusion wies ein OR von 3,34 auf (OR=3,34 [95%-KI 1,22 – 9,16]; p=0,019). Beide Variablen stellen in dieser Analyse somit Risikofaktoren für postoperative Pouch-Abszesse dar.

<i>Parameter</i>	<i>Kein Pouch-Abszess</i>	<i>Pouch-Abszess</i>	<i>p-Wert</i>
<i>zweizeitig</i>	131 (81,4%)	30 (18,6%)	0,003
<i>CRP (in mg/dl)</i>	0,87 ± 1,49 (0,4)	1,57 ± 2,14 (0,6)	0,020
<i>Intraop. Bluttransfusion</i>	15 (68,2%)	7 (31,8%)	0,011

**Tabelle 23: Univariante Regressionsanalyse von Risikofaktoren für einen Pouch-Abszess**

(Angaben in Häufigkeit und Prozent oder Mittelwert ± SD (Median))

<i>Parameter</i>	<i>n</i>	<i>r*</i>	<i>SE**</i>	<i>p-Wert</i>	<i>OR</i>	<i>95%-KI</i>
<i>zweizeitig</i>	30	1,362	0,470	0,004	3,91	1,56 - 9,80
<i>Intraop. Bluttransfusion</i>	7	1,207	0,514	0,019	3,34	1,22 – 9,16

\*Regressionskoeffizient, \*\*Standardfehler

**Tabelle 24: Multivariate Regressionsanalyse von Risikofaktoren für das Auftreten eines Pouch-Abszesses**

#### 4.3.3.3. Pouch-Fisteln

Wie zuvor bereits beschrieben, stand die Entwicklung der Frühkomplikation Pouch-Fistel wie auch der Analfistel in einem signifikanten Zusammenhang zu einer notwendigen Pouchexstirpation (vgl. Abschnitt 4.2.5). Es stellt sich nun die Frage, welche perioperativen Umstände die Entstehung von Pouch-Fisteln begünstigten: Postoperativ ließ sich bei 3 Patienten (1,1 %) die Frühkomplikation einer Pouch-Fistel, bei 9 Patienten (3,3 %) eine späte Pouchfistel, bei 8 Patientinnen (3,0 %) eine pouchovaginale Fistel und bei 3 Patienten (1,1 %) eine Analfistel nachweisen.

Bezüglich der Frühkomplikation Pouch-Fistel ließ sich im Geschlechtervergleich keine Signifikanz nachweisen (Fisher-Test:  $p=0,602$ ). Es waren zwei Frauen und ein Mann von einer frühen Pouchfistel betroffen. Auffällig wurde das Fistelleiden bei den Patientinnen kurz nach dem Teilschritt der J-Pouchanlage, im Falle des Mannes erfolgte 24 Tage nach Ileostomarückverlagerung aufgrund einer pouchovesikalen Fistel eine Relaparotomie mit erneuter Ileostomaanlage und sich anschließendem Fistelverschluss. Es zeigte sich ein statistischer Trend, dass Patienten, die im Laufe ihrer Erkrankungsgeschichte eine Therapie mit dem TNF-alpha-Blocker Adalimumab erhielten, häufiger eine frühe Pouchfistel entwickelten als jene, die niemals mit Adalimumab therapiert wurden (Fisher-Test:  $p=0,052$ ). In der durchgeführten univariaten logistischen Regressionsanalyse ergaben sich für mögliche prädiktive Risikofaktoren der postoperativen Frühkomplikation Pouch-Fistel keine signifikanten p-Werte.

Späte Pouch-Fisteln (Aufreten > 30 Tage postoperativ) standen mit der Höhe des präoperativen BMI in einem signifikanten Zusammenhang: Stieg der BMI eines Patienten in der binär-logistischen Regressionsanalyse präoperativ um  $1 \text{ kg/m}^2$  an, erhöhte dies die Wahrscheinlichkeit, eine späte Pouch-Fistel zu entwickeln, um 23,8 % (OR=1,238 [95%-KI 1,09 – 1,41];  $p=0,001$ ). Darüber hinaus ließ sich ein Trend nachweisen, dass Übergewicht eher in der Kohorte der Patienten mit später Pouch-Fistel vertreten war, als im Vergleichskollektiv ohne die Spätkomplikation einer Pouch-Fistel (Fisher-Test:  $p=0,065$ ). Ebenso konnte ein statistischer Trend ermittelt werden, nach dem eine späte Pouchfistel eher bei Patienten mit postoperativer Anastomoseninsuffizienz auftrat als bei Colitis ulcerosa-Erkrankten ohne diese Frühkomplikation (Fisher-Test:  $p=0,054$ ). In der univariaten logistischen Regressionsanalyse (s. Tabelle 25) ergab sich überdies für die Variable intraoperative Komplikation ein statistisch signifikanter p-Wert ( $p=0,004$ ). Bei drei Patienten (17,6 %) mit postoperativer Pouch-Fistel lagen intraoperative Komplikationen vor, bei 14 Patienten (82,4 %) kam es trotz intraoperativer Komplikationen nicht zur Entwicklung einer späten Pouch-Fistel. In der univariaten Analyse stieg die Wahrscheinlichkeit, bei Vorliegen einer intraoperativen Komplikation eine späte Pouch-Fistel zu entwickeln, um das 8,93-fache an (OR=8,93 [95%-KI 2,02 – 39,49];  $p=0,004$ ).



In der abschließenden multivariaten logistischen Regressionsanalyse ergab sich für das Gesamtmodell statistische Signifikanz ( $p < 0,001$ ). Beide aufgenommenen Variablen BMI (in  $\text{kg/m}^2$ ) sowie intraoperative Komplikation nahmen signifikanten Einfluss auf die prädiktive Leistung des Modells (s. Tabelle 26). Sowohl die Höhe des BMI (in  $\text{kg/m}^2$ ) mit einer OR von 1,23 (OR=1,23 [95%-KI 1,08 – 1,41];  $p=0,002$ ) wie auch das Vorliegen einer intraoperativen Komplikation mit einer OR von 7,57 (OR=7,57 [95%-KI 1,55 – 36,92];  $p=0,012$ ) erhöhten die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten der Spätkomplikation Pouch-Fistel (s. Tabelle 26).

Parameter	Keine Pouch-Fistel	Pouch-Fistel	p-Wert
BMI (in $\text{kg/m}^2$ )	23,7 ± 4,0 (23,5)	28,8 ± 5,7 (26,6)	0,001
Intraop. Komplikationen	14 (82,4%)	3 (17,6%)	0,004

**Tabelle 25: Univariate Regressionsanalyse von Risikofaktoren für die Spätkomplikation einer Pouch-Fistel**

(Angaben in Häufigkeit und Prozent oder Mittelwert ± SD (Median))

Parameter	n	r*	SE**	p-Wert	OR	95%-KI
BMI (in $\text{kg/m}^2$ )	9	0,209	0,067	0,002	1,23	1,08 – 1,41
Intraop. Komplikationen	3	2,024	0,808	0,012	7,57	1,55 – 36,92

\*Regressionskoeffizient, \*\*Standardfehler

**Tabelle 26: Multivariate Regressionsanalyse von Risikofaktoren für das Auftreten der Spätkomplikation einer Pouch-Fistel**

Bezüglich des Auftretens einer pouchovaginalen Fistel konnte ebenfalls ein Zusammenhang mit der Höhe des BMI nachgewiesen werden: Stieg der BMI einer Patientin in der binär-logistischen Regressionsanalyse präoperativ um  $1 \text{ kg/m}^2$  an, so führte dies zu einer Erhöhung der Wahrscheinlichkeit postoperativ eine pouchovaginale Fistel zu entwickeln um 16,4 % (OR=1,164 [95%-KI 1,02 – 1,33];  $p=0,027$ ). Vier der insgesamt 8 betroffenen Patientinnen (50,0 %) waren dem BMI nach übergewichtig (Fisher-Test:  $p=0,449$ ). Zudem zeigte sich ein statistischer Trend, dass eine dreizeitige Operation eher als die zweizeitige Strategie zur Ausbildung einer pouchovaginalen Fistel prädestinierte (Fisher-Test:  $p=0,067$ ). Bei einer der insgesamt 8 Patientinnen wurde bereits präoperativ ein Fistelleiden beschrieben. Tabelle 27 zeigt die Ergebnisse der univariaten Regressionsanalyse von Risikofaktoren für eine pouchovaginale Fistel. Ein multivariates Modell war nicht durchführbar, da sich lediglich für den präoperativen BMI statistische Signifikanz in der univariaten Analyse nachweisen ließ.

<i>Parameter</i>	<i>Keine pouchovaginale Fistel</i>	<i>Pouchovaginale Fistel</i>	<i>p-Wert</i>
<i>BMI (in kg/m<sup>2</sup>)*</i>	23,8 ± 4,1 (23,5)	27,2 ± 5,5 (26,6)	0,027

\*Mittelwert ± SD (Median)

**Tabelle 27: Univariate Regressionsanalyse von Risikofaktoren für eine pouchovaginale Fistel**

Eine Analfistel fand sich bei zwei Frauen und einem Mann im Untersuchungskollektiv. Zwei der drei Patienten, die eine Analfistel entwickelten, wiesen Übergewicht gemäß des BMI auf (Fisher-Test:  $p=0,263$ ). Bemerkenswert war, dass die Dauer der Pouch-Operation bei Patienten mit Analfistelleiden im Vergleich zu jenen, die diese postoperative Komplikation nicht aufwiesen, signifikant länger war (Mann-Whitney-U-Test:  $p=0,048$ ). Die Differenz lag im Mittel bei 58 Minuten. Zwei der drei Patienten mit Analfistel wurden zweizeitig operiert (Fisher-Test:  $p=1,000$ ). Intraoperative Komplikationen lagen bei keinem der genannten Patienten vor. In der univariaten logistischen Regressionsanalyse ergaben sich keine Signifikanzen für mögliche Risikofaktoren der postoperativen Analfistel, weshalb ebenfalls kein multivariates logistisches Regressionsmodell erstellt werden konnte.

#### **4.3.3.4. Stuhlinkontinenz**

27 Patienten (9,9 %) litten postoperativ unter einer Stuhlinkontinenz, 59,3 % ( $n=16$ ) von ihnen waren Männer (Chi-Quadrat-Test:  $p=0,500$ ). Der Zeitabstand von der Ileostomarückverlagerung bis zu einer aufgrund einer Stuhlinkontinenz notwendig werdenden Intervention betrug im Durchschnitt 285 Tage. Bezüglich der Altersverteilung im Kollektiv konnten signifikante Unterschiede erhoben werden: Diejenigen Patienten, die postoperativ eine Stuhlinkontinenz entwickelten, waren signifikant älter als die Colitis ulcerosa-Erkrankten ohne diese postoperative Komplikation (Mann-Whitney-U-Test:  $p=0,008$ ). Das Alter der Patienten mit Stuhlinkontinenz lag im Mittel sieben Jahre über dem Altersschnitt des Vergleichskollektivs (s. Tabelle 28). Hervorzuheben ist darüber hinaus, dass eine Inkontinenz signifikant häufiger bei übergewichtigen Patienten auftrat (OR=2,32 [95%-KI 1,04 – 5,17];  $p=0,036$ ). Zwei Patienten (7,4 %) erfüllten mit einem BMI > 30 kg/m<sup>2</sup> das WHO-Kriterium für Adipositas.

In der univariaten Regressionsanalyse (s. Tabelle 28) ließ sich ebenfalls für den negativen Effekt des aktiven Nikotinkonsums bezüglich des Auftretens einer Stuhlinkontinenz statistische Signifikanz nachweisen (OR=5,00 [95%-KI 1,18 – 21,27],  $p=0,029$ ). Mit einer OR von 0,40 zeigte sich ebenfalls ein signifikanter protektiver Effekt einer Mesalazintherapie für eine Stuhlinkontinenz (OR=0,40 [95%-KI 0,17 – 0,94];  $p=0,035$ ). Ein offenes operatives Vorgehen führte dagegen signifikant häufiger zur postoperativen Inkontinenz (OR=4,40 [95%-KI 1,55 – 12,53];  $p=0,006$ ). Hinsichtlich des negativen Effekts von intraoperativen Komplikationen für

das Auftreten einer Inkontinenz ergab sich lediglich ein statistischer Trend (Fisher-Test:  $p=0,074$ ).

Alle im univariaten Regressionsmodell getesteten Variablen mit signifikanten  $p$ -Werten wurden im Anschluss in die multivariate logistische Regressionsanalyse eingeschlossen (s. Tabelle 29). Der aktive Nikotinkonsum ( $p=0,030$ ) und die Mesalazintherapie ( $p=0,030$ ) nahmen auch in der kombinierten Betrachtung der fünf eingeschlossenen Variablen signifikanten Einfluss auf die prädiktive Leistung des Modells. Ein aktiver Nikotinkonsum führte in der durchgeführten Analyse zu einer 5,56-fach erhöhten Wahrscheinlichkeit eine postoperative Stuhlinkontinenz zu entwickeln (OR=5,56 [95%-KI 1,19 – 26,07];  $p=0,030$ ), wohingegen sich die erfolgte präoperative Mesalazintherapie mit einer OR von 0,37 (OR=0,37 [95%-KI 0,51- 0,91];  $p=0,030$ ) als protektiver Faktor für die Stuhlinkontinenz erwies. Die Ergebnisse der multivariaten logistischen Regressionsanalyse zur Ermittlung von Risikofaktoren für die Major-Komplikation Inkontinenz sind Tabelle 29 zu entnehmen.

<i>Parameter</i>	<i>Keine Inkontinenz</i>	<i>Inkontinenz</i>	<i>p-Wert</i>
<i>Alter (in Jahren)</i>	40 ± 14 (39)	47 ± 14 (48)	0,011
<i>Übergewicht</i>	78 (84,8%)	14 (15,2%)	0,040
<i>Aktiver Nikotinkonsum</i>	6 (66,7%)	3 (33,3%)	0,029
<i>Mesalazintherapie</i>	169 (92,9%)	13 (7,1%)	0,035
<i>Offene Operation</i>	15 (71,4%)	6 (28,6%)	0,006

**Tabelle 28: Univariate Regressionsanalyse von Risikofaktoren für Stuhlinkontinenz**  
(Angaben in Häufigkeit und Prozent oder Mittelwert ± SD (Median))

<i>Parameter</i>	<i>n</i>	<i>r*</i>	<i>SE**</i>	<i>p-Wert</i>	<i>OR</i>	<i>95%-KI</i>
<i>Alter (in Jahren)</i>	27	0,030	0,016	0,061	1,03	0,99 – 1,06
<i>Aktiver Nikotinkonsum</i>	3	1,715	0,788	0,030	5,56	1,19 – 26,07
<i>Mesalazintherapie</i>	13	-0,997	0,459	0,030	0,37	0,51 – 0,91
<i>Offene Operation</i>	6	1,14	0,634	0,072	3,12	0,90 – 10,81

\*Regressionskoeffizient, \*\*Standardfehler

**Tabelle 29: Multivariate Regressionsanalyse von Risikofaktoren für das Auftreten einer Stuhlinkontinenz**

#### 4.3.3.5. Pouchitis – sekundäre Genese

Eine Pouchitis trat im Follow-up-Zeitraum insgesamt bei 34,8 % ( $n=95$ ) der Patienten im untersuchten Kollektiv auf. In dieser Analyse wurden lediglich die nachweislichen Fälle einer sekundären, also auf einer peripouchalen Problematik beruhenden Pouchitis in die Major-

Komplikationen eingeschlossen, da nur diese als unmittelbare Komplikation der untersuchten Operation gewertet wurden. Um eine sekundäre Pouchitis handelte es sich bei 7,3 % (n=20) der Patienten.

Die Geschlechterverteilung bei Patienten mit sekundärer Pouchitis zeigte sich mit zehn betroffenen Frauen und zehn betroffenen Männern ausgeglichen (Chi-Quadrat-Test:  $p=0,772$ ). Bemerkenswert war dagegen der Zusammenhang mit dem Alter der Patienten: Stieg das Alter eines Indexpatienten in der vorliegenden Kohorte in der binär-logistischen Regressionsanalyse um ein Jahr an, führte dies zu einer Risikoreduktion der Entwicklung einer sekundären Pouchitis um 2,3 % (OR=0,977 [95%-KI 0,96 – 0,99];  $p=0,011$ ). Von einer sekundären Pouchitis waren 13 Patienten (5,0 %) betroffen, die unterhalb des Altersmittelwertes von 40 Jahren lagen (Chi-Quadrat-Test:  $p=0,202$ ), zwei unter ihnen waren minderjährig (Fisher-Test:  $p=0,188$ ). Es ließ sich darüber hinaus ein Trend erkennen, dass untergewichtige Patienten eher von einer sekundären Pouchitis betroffen waren als das Vergleichskollektiv Normal- und Übergewichtiger (Fisher-Test:  $p=0,065$ ).

Anders als im Kollektiv derjenigen Patienten, die im Nachbeobachtungszeitraum eine Pouchitis anderer Genese entwickelten (Chi-Quadrat-Test:  $p=0,066$ ), fand sich für die Fälle der sekundären Pouchitis kein signifikanter Zusammenhang oder statistischer Trend hinsichtlich der Operationsindikation eines Therapieversagens (Chi-Quadrat-Test:  $p=0,240$ ). Bei 13 der 20 Patienten mit sekundärer Pouchitis (65,0 %) erfolgte die Operation auf Grundlage einer therapierefraktären Colitis ulcerosa. Ein signifikanter Einfluss einer vorangegangenen Therapie mit Steroiden (Fisher-Test:  $p=1,000$ ) oder Biologikas (Chi-Quadrat-Test:  $p=0,811$ ) auf die sekundären Pouchitis-Fälle konnte ebenfalls nicht nachgewiesen werden.

Für die Pouchitis im Allgemeinen ließ sich ein Trend erkennen, demzufolge Patienten mit der Diagnose einer Pankolitis häufiger von einer Pouchitis betroffen waren als jene mit anderweitigen Colitis-Subtypen (Chi-Quadrat-Test:  $p=0,053$ ). Die Hälfte der Patienten mit Pankolitis (n=16) erlitt im Nachbeobachtungszeitraum eine Pouchitis. Eine stattgehabte Operation im Remissionsstatus konnte dem gegenüber als protektiver Faktor für eine Pouchitis identifiziert werden (Fisher-Test:  $p=0,040$ ). Beide zuvor genannten Zusammenhänge zeigten sich für die postoperative Major-Komplikation der sekundären Pouchitis jedoch nicht (Fisher-Test:  $p=0,716$ ; Fisher-Test:  $p=1,000$ ).

Operative Charakteristika wie der Unterschied in der Anzahl der Operationen (Chi-Quadrat-Test:  $p=0,923$ ) oder das Vorhandensein von intraoperativen Komplikationen (Fisher-Test:  $p=1,000$ ) nahmen keinen Einfluss auf das Auftreten einer sekundären Pouchitis. Auch extraintestinale Manifestationen (Fisher-Test:  $p=1,000$ ), im Besonderen das Vorliegen einer PSC (Fisher-Test:  $p=0,216$ ), wurden in der vorliegenden Kohorte nicht als Risikofaktor für eine sekundäre Pouchitis erkannt.

In der univariaten logistischen Regressionsanalyse der Komplikation einer sekundären Pouchitis ergab sich lediglich für die Variable Alter (in Jahren) ein statistisch signifikanter p-Wert (s. Tabelle 30), sodass kein multivariates Modell für die postoperative Komplikation der sekundären Pouchitis erstellt werden konnte.

<i>Parameter</i>	<i>Keine sekundäre Pouchitis</i>	<i>Sekundäre Pouchitis</i>	<i>p-Wert</i>
<i>Alter (in Jahren)</i>	41 ± 14 (40)	34 ± 13 (32)	0,039
<i>Untergewicht</i>	18 (81,8%)	4 (18,2%)	0,053

**Tabelle 30: Univariante Regressionsanalyse von Risikofaktoren für eine sekundäre Pouchitis**

(Angaben in Häufigkeit und Prozent oder Mittelwert ± SD (Median))

#### 4.3.3.6. Sonstige Major-Komplikationen

<i>Parameter</i>	<i>n</i>	<i>r*</i>	<i>SE**</i>	<i>p-Wert</i>	<i>OR</i>	<i>95%-KI</i>
<u><i>Anastomosensuffizienz</i></u>						
<i>Leukozyten (in /nl)</i>	12	0,290	0,096	0,002	1,34	1,11 – 1,61
<i>Intraop. Komplikation</i>	3	1,952	0,756	0,010	7,04	1,60 – 31,00
<u><i>Blutung</i></u>						
<i>Dreizeitige Operation</i>	11	1,437	0,589	0,016	4,21	1,30 – 13,59

\*Regressionskoeffizient, \*\*Standardfehler

**Tabelle 31: Multivariate Regressionsanalyse von Risikofaktoren für das Auftreten einer Anastomosensuffizienz und einer Blutung**

Die signifikanten Ergebnisse der multivariaten Regressionsanalyse für die Major-Komplikationen Anastomosensuffizienz und Blutung sind Tabelle 31 zu entnehmen. Eine Pouchischämie lag im untersuchten Patientenkollektiv niemals vor.

In der Analyse der Major-Komplikation Anastomosensuffizienz ließ sich ein Trend erkennen, dass Patienten, die im Rahmen des Notfallsettings eine restaurative Proktokolektomie mit ileo-J-pouchanal Anastomose erhielten, häufiger von einer Anastomosensuffizienz betroffen waren als elektiv operierte Patienten (Fisher-Test: p=0,078). Auch im Vergleich zwischen laparoskopischen und offenen Operationen fiel ein statistischer Trend auf, demzufolge die offenen operierten Patienten häufiger von einer Anastomosensuffizienz betroffen waren (Fisher-Test: p=0,055). In der durchgeführten univariaten logistischen Regressionsanalyse konnte aufgezeigt werden, dass sowohl die Variable intraoperative Komplikation (OR=5,89 [95%-KI 1,43 – 24,17]; p=0,014) wie auch die Höhe der präoperativen Leukozyten (OR=1,31 [95%-KI

1,09 – 1,57];  $p=0,003$ ) einen signifikanten Effekt auf die Auftretenswahrscheinlichkeit einer Anastomoseninsuffizienz nahmen. Stieg der präoperative Leukozytenwert eines Patienten in der binär-logistischen Regressionsanalyse präoperativ um  $1/nl$  an, erhöhte dies die Wahrscheinlichkeit, eine Anastomoseninsuffizienz zu entwickeln, um 30,9 % ( $OR=1,309$  [95%-KI 1,09 – 1,57];  $p=0,003$ ). Beide Variablen verblieben auch in der abschließenden multivariaten logistischen Regression statistisch signifikant (s. Tabelle 31).

Die Frühkomplikation Blutung stand in der univariaten logistischen Regressionsanalyse in einem signifikanten Zusammenhang zur dreizeitigen Operationsstrategie ( $OR=4,48$  [95%-KI 1,33 – 13,79],  $p=0,015$ ). Bei elf (73,3 %) der 15 Patienten mit postoperativem Blutungsereignis erfolgte die restaurative Proktokolektomie mit ileo-J-pouchanaler Anastomose dreizeitig. Auffällig war überdies, dass die J-Pouch-Operation bei Patienten, bei denen sich eine postoperative Blutung ereignete, signifikant kürzer war als im Vergleichskollektiv (Mann-Whitney-U-Test:  $p=0,025$ ). Im multivariaten Regressionsmodell wies allein die Variable dreizeitige Operation statistische Signifikanz auf. Es konnte eine 4,21-fach erhöhte Wahrscheinlichkeit, nach dreizeitiger Operation eine postoperative Blutung zu entwickeln, nachgewiesen werden ( $OR=4,21$  [95%-KI 1,30 – 13,59],  $p=0,016$ ).

In der Analyse der postoperativen Major-Komplikation Anastomosenstenose fand sich lediglich ein statistischer Trend, demzufolge bei Vorliegen einer intraoperativen Komplikation häufiger eine Anastomosenstenose die Folge war als ohne intraoperative Komplikation (Fisher-Test:  $p=0,057$ ). Letztere lag in drei Patientenfällen (1,1 %) vor. In der univariaten Regressionsanalyse ergaben sich keine signifikanten  $p$ -Werte, weshalb auch kein multivariates Modell durchzuführen war.

#### 4.3.4. Folgeoperationen

<i>Folgeoperation</i>	<i>Häufigkeit</i>	<i>Prozent</i>
<i>Abzessdrainage</i>	28	10,3
<i>Fistel-Operation</i>	17	6,2
<i>IPOM bei Narbenhernie</i>	16	5,9
<i>Neurostimulationssonden-Operation bei Inkontinenz</i>	16	5,9
<i>Ileusoperation</i>	24	8,8
<i>Wunddebridement</i>	11	4,0
<i>Sonstige Operation</i>	31	11,4
<i>Pouchexstirpation</i>	10	3,7
- <i>Endständiges Stoma</i>	8	2,9
- <i>Kock-Pouch</i>	2	0,7

**Tabelle 32: Folgeoperationen nach restaurativer Proktokolektomie mit ileo-J-pouchanaler Anastomose**

Die beschriebenen postoperativen Komplikationen erforderten im Nachbeobachtungszeitraum verschiedene revidierende operative Eingriffe, die Tabelle 32 zu entnehmen sind. Von den 36 Patienten, die postoperativ einen Pouch-Abszess entwickelten, mussten sich 28 Patienten (77,8 %) mindestens einer erneuten Operation unterziehen. Bei zugrundeliegendem Fistelleiden erfolgten bei 17 Patienten zum Teil multiple operative Fisteldrainagen. 16 der 17 Colitis ulcerosa-Patienten mit postoperativer Narbenhernie erhielten eine Revision mittels IPOM-Technik. Bei 24 Patienten (8,8 %) wurde aufgrund eines manifesten Ileus eine operative Intervention notwendig. Konservative Maßnahmen im Rahmen der Wundinfektbehandlung waren bei 11 Patienten (4,0 %) nicht ausreichend, sodass ein Wunddebridement erfolgen musste. Im Falle einer postoperativen Analsphinkterinsuffizienz, wurden bei 16 Patienten Neurostimulationssondenoperationen gegebenenfalls mit zusätzlicher Gracilis-Plastik im Verlauf durchgeführt. Bei fünf Patienten verlief der Versuch, die Sphinkterfunktion auf diesem Wege zu verbessern, erfolglos, sodass diese aufgrund einer Stuhlinkontinenz eine Pouchexstirpation erhielten. Lag ein totales Scheitern der Pouchanlage vor (n=10, 3,7 %), erhielten 8 Patienten (2,9 %) eine Pouchexstirpation mit Anlage eines vorgeschalteten endständigen Ileostomas, bei den Übrigen erfolgte die nachträgliche Anlage eines Kock-Pouch (n=2; 0,7 %).

## 5. Diskussion

Bei circa 10 - 20 % der Colitis ulcerosa-Patienten wird im Laufe ihrer Erkrankungsgeschichte ein operativer Eingriff notwendig <sup>118,183</sup>. Unter den chirurgischen Möglichkeiten, die heutzutage zur Verfügung stehen, bietet die Proktokolektomie mit ileo-J-pouchanaler Anastomose die Möglichkeit einer kurativen Behandlung der Grunderkrankung und einer Wiedererlangung gesteigerter Lebensqualität für die Betroffenen, die häufig bereits einen langen Leidensweg hinter sich haben <sup>185,186</sup>. Studien, die Patienten mit restaurativer Proktokolektomie und ileo-J-pouchanaler Anastomose für einen längeren Zeitraum nachbeobachteten, beschreiben eine hohe Patientenzufriedenheit mit einer guten Lebensqualität in über 90 % der Fälle <sup>38,187,188</sup>. Bei einer Befragung von 193 Colitis ulcerosa-Patienten durch Gröne et al. (2018) <sup>8</sup> äußerten 43 %, dass sie sich rückblickend sogar eine frühere Operation gewünscht hätten, jedoch aus Angst vor dem Eingriff oder mangelnden Informationen zunächst zurückhaltend waren. Diese Tatsache macht deutlich, dass der Entschluss zur und die Durchführung einer derart großen Operation für Betroffene anfänglich eine hohe psychische sowie letztlich auch physische Belastung bedeutet. Ist der Entschluss zur restaurativen Proktokolektomie mit ileo-J-pouchanaler Anastomose gefallen, dauert es darüber hinaus meist Monate bis der Pouch seine gewünschte Funktion erreichen kann und der Erfolg des Eingriffs für den Erkrankten spürbar wird <sup>189</sup>. Übergeordnetes Ziel der Forschung zu diesem Thema sollte es deshalb sein, Indikatoren oder Messgrößen für komplikationsreiche Verläufe zu identifizieren, um die Dauer des Krankenhausaufenthalts, die Komplikationsrate und das postoperative Langzeitergebnis zu optimieren.

Die vorliegende Analyse reiht sich in die Liste verschiedener Vorarbeiten mit dem thematischen Schwerpunkt des postoperativen Outcome der restaurativen Proktokolektomie mit ileo-J-pouchanaler Anastomose ein <sup>133,142,186,190-192</sup>. Anhand einer im Vergleich allerdings großen und zudem monozentrischen Patientenkohorte von 273 Patienten erfolgten hier umfangreiche Analysen komplikationsbestimmender und -protektiver Variablen. Analog zur Aussage vorheriger Studien <sup>77,158,190</sup> konnte eine Evidenz für eine hohe Erfolgsrate des operativen Konzeptes mit einem Pouchüberleben von 98,5 % nach einem Jahr, 97,7 % nach zwei Jahren und 94,8 % nach fünf Jahren belegt werden. Die ermittelte Pouchversagerrate von nur 1,5 % nach einem Jahr und 5,2 % nach fünf Jahren liegt damit unter jener in Vergleichsstudien <sup>77,158,190</sup>. Die ermittelten Ergebnisse dieser Arbeit beruhen dabei auf den Analysen eines repräsentativen Patientenkollektivs, das sich unter anderem durch ein ausgeglichenes Geschlechterverhältnis auszeichnet. Das durchschnittliche Alter der Patienten bei der Erstdiagnose von 29 Jahren liegt hier innerhalb der in der Literatur benannten Altersgipfel <sup>10</sup>. Immerhin 43 Patienten (15,8 %) waren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung minderjährig, sodass in der vorliegenden Analyse die Zunahme der Inzidenz bei Kindern abgebildet werden konnte <sup>15,18-20</sup>.



Im klinischen Alltag obliegt dem behandelnden Arzt die Verantwortung, Colitis ulcerosa-Patienten bestmöglich über medikamentöse und operative Therapieoptionen aufzuklären und zu beraten. Bezüglich der restaurativen Proktokolektomie mit ileo-J-pouchanaler Anastomose wären dabei im Rahmen der präoperativen Risikostratifizierung objektiver Marker für wahrscheinlich komplikationsbehaftete Verläufe hilfreich. Es existieren bereits Studien, die einen Zusammenhang zwischen der Ausdehnung des intestinalen Entzündungsgeschehens sowie der Erkrankungsaktivität und der Höhe des CRP belegen, beziehungsweise ein erhöhtes CRP sogar als prädiktiven Risikofaktor für operative Interventionen zur Diskussion stellen<sup>38-41</sup>. Auf Grundlage dieser Beobachtungen erfolgte in der vorliegenden Arbeit die Klassifikation der Erkrankungsaktivität mittels kombinierter Betrachtung der präoperativen Stuhlfrequenz und des präoperativen CRP. Zwangsläufig stand somit die Höhe des CRP in der hier untersuchten Analysekohorte in einem signifikanten Zusammenhang zur schweren Erkrankungsaktivität. Eine Korrelation des CRP mit einem ausgedehnten Kolonbefall im Sinne einer Pankolitis fand sich hingegen nicht. Trotz der Tatsache, dass in der Analyse sowohl die Auftretenswahrscheinlichkeit einer pelvinen Sepsis wie auch die eines postoperativen Pouch-Abszesses mit der Höhe des CRP-Wertes stieg, wäre es auf Grundlage der erhobenen Ergebnisse zu weit gehend, das CRP allein als eindeutigen Marker für postoperative Komplikationen zu werten. Weiterführende Forschung zu dieser Fragestellung ist notwendig. Nur eine sehr geringe Anzahl von Patienten des Analysekollektivs wiesen präoperativ eine Leukozytose auf, was darauf schließen lässt, dass kaum Patienten während eines akuten Entzündungsgeschehens oder auch unter bestehender Steroidtherapie operiert wurden. Ein dadurch bedingter Einfluss auf vergleichsweise geringe hoch-komplikative postoperative Verläufe ist denkbar. Die Tatsache, dass gemäß den erhobenen Ergebnissen die Wahrscheinlichkeit für eine pelvine Sepsis wie auch für eine postoperative Anastomoseninsuffizienz mit der Höhe der präoperativen Leukozytenanzahl stieg, unterstreicht jedoch die Notwendigkeit eines dezidierten präoperativen Patientenscreenings, welches eine Erhebung der präoperativen Entzündungswerte einschließen sollte.

Die Analyse des präoperativen Stuhlverhaltens konnte aufzeigen, dass über Dreiviertel der untersuchten Patienten unter einer massiven Erhöhung der Stuhlfrequenz auf > 6 meist blutige Stuhlgänge pro Tag litten. Bei 16 größtenteils jungen Patienten wurde zudem ein Kontinenzproblem vor der Operation beschrieben. Aus unterschiedlichen Vorarbeiten zu diesem Thema geht hervor, dass die Lebensqualität der Colitis ulcerosa-Erkrankten maßgeblich durch die Stuhlfrequenz und die Fähigkeit der kontrollierten Stuhlentleerung bestimmt wird<sup>172,173</sup>. Es ist folglich anzunehmen, dass die Patienten des Untersuchungskollektivs einem hohen Leidensdruck ausgesetzt waren, bevor der Entschluss zur restaurativen Proktokolektomie mit ileo-J-pouchanaler Anastomose fiel.

Die präoperativen Charakteristika des Patientenkollektivs wurden durch die Erhebung von Vorerkrankungen, insbesondere des Vorhandenseins von extraintestinalen Manifestationen der Colitis ulcerosa, ergänzt: Studien zufolge leiden zwischen 6-47 % aller Patienten mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung unter mindestens einer extraintestinalen Manifestation<sup>49,193-195</sup>. Im Analysekollektiv ließ sich bei 9,9 % der Patienten (n=27) eine extraintestinale Manifestation nachweisen. Zudem zeigte sich ein signifikant gehäuftes Auftreten einer extraintestinalen Manifestation beim weiblichen Geschlecht. Dieser Zusammenhang wurde ebenfalls in einer 2011 veröffentlichten Schweizer Studie bei Morbus Crohn- nicht jedoch bei Colitis ulcerosa-Patienten beschrieben<sup>196</sup>. Eine Assoziation zwischen einem ausgedehnten Kolonbefall und einer extraintestinalen Manifestation bei Colitis ulcerosa-Patienten, wie sie von Monsen et al. (1990)<sup>51</sup> angenommen wird, konnte hingegen nicht nachgewiesen werden.

Als Risikofaktoren für die klinisch bedeutsame PSC-Diagnose werden in der Literatur unter anderem der ausgedehnte Kolonbefall und das männliche Geschlecht benannt<sup>197,198</sup>. Diese Annahmen lassen sich durch die hier erhobenen Ergebnisse nicht bestätigen. Auffällig war jedoch, dass PSC-Patienten in der Kohorte jünger waren als die Vergleichsgruppe der Colitis ulcerosa-Patienten ohne diese extraintestinale Manifestation. Die Beobachtung eines vermehrten Vorkommens einer PSC bei jungen bis mittelalten Colitis ulcerosa-Erkrankten deckt sich mit dem Ergebnis anderer Studien<sup>55,199,200</sup>. Die These, dass ein aktiver Nikotinkonsum einen protektiven Einfluss auf die Entstehung einer PSC ausübt<sup>57,58</sup>, wird durch die vorliegende statistische Analyse hingegen nicht gestützt. Darüber hinaus ließ sich auch kein Zusammenhang zwischen einer PSC-Diagnose und dem Vorhandensein eines kolorektalen Karzinoms feststellen. Mit Rücksicht auf eine geringe Fallzahl PSC-Erkrankter in der Analysekohorte und den bereits verfügbaren evidenzbasierten Belegen der Risikoerhöhung für ein kolorektales Karzinom durch eine PSC sollte dennoch an einem jährlichen endoskopischen Kontrollintervall ab dem Zeitpunkt der PSC-Diagnose festgehalten werden<sup>38,54-56</sup>.

In der Analyse der Vorerkrankung fiel zudem ein zeitgleiches Vorkommen weiterer Autoimmunerkrankungen wie der Autoimmunhepatitis, der Neurodermitis oder der Psoriasis bei Colitis ulcerosa-Patienten auf. Halling et al. (2017)<sup>201</sup> zeigten in einer dänischen populationsbasierten Registerstudie anhand von über 45.000 Patientenfällen eine hohe Korrelation von Autoimmunerkrankungen mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen und bestärkten dadurch die diskutierte Hypothese einer möglichen überlappenden Pathogenese. Bei insgesamt 62 Patientenfällen (22,7 %) der vorliegenden Arbeit erfolgte die restaurative Proktokolektomie mit ileo-J-pouchanaler Anastomose aufgrund einer nachgewiesenen intraepithelialen Neoplasie oder eines manifesten kolorektalen Karzinoms. Ein hohes Risiko der malignen Entartung besteht gemäß aktueller Datenlage bei ausgedehnter Colitis ulcerosa,

Verwandten ersten Grades mit kolorektalem Karzinom unterhalb des 50. Lebensjahres, intraepithelialen Neoplasien in den vergangenen fünf Jahren, einer PSC-Diagnose oder bei Vorliegen einer intestinalen Stenose <sup>38</sup>. Die hier durchgeführte Analyse stützt die Annahme eines fördernden Einflusses einer intraepithelialen Neoplasie auf die Karzinomentstehung. Ein karzinomprotektiver Effekt einer Mesalazintherapie, wie er von Velayos et al. (2005) <sup>73</sup> angenommen wird, konnte hingegen ebenso wenig erhoben werden wie ein Vorteil des aktiven Nikotinkonsums.

Im Gegensatz dazu konnte ein karzinomprotektiver Effekt der TNF-alpha-Blocker Infliximab und Adalimumab nachgewiesen werden. Bezüglich der Pathogenese kolorektaler Karzinome, die in einem Zusammenhang zu einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung stehen, herrscht Konsens, dass eine chronische Entzündung der intestinalen Mukosa die Entstehung dysplastischer Entartung begünstigt <sup>202</sup>. Folglich kann eine Risikoreduktion durch eine gezielte antiinflammatorische Therapie angenommen werden <sup>202</sup>. TNF-alpha-Blocker induzieren in ihrer Wirkungsweise eine Abheilung der intestinalen Mukosa und erhalten diese <sup>203</sup>. Der Tumor-Nekrose-Faktor-alpha ist als Signalstoff des Immunsystems zur Angiogenese sowie zur Induktion der Expression der Cyclooxygenase 2 (COX-2) in der Lage, wodurch er ein Tumorwachstum begünstigen kann <sup>202</sup>. Es erscheint daher plausibel, dass eine TNF-Blockade durch ihre antiinflammatorische Wirkung die Rate kolorektaler Karzinome senken kann. Dies konnte bereits am Mausmodell für eine Infliximabtherapie nachgewiesen werden <sup>204</sup>. Ein klinisch gesicherter antineoplastischer Einfluss der TNF-alpha-Blockade am Menschen, wie er anhand der vorliegenden Ergebnisse zu vermuten ist, ist derzeit noch Inhalt wissenschaftlicher Diskussion und sollte weiter erforscht werden <sup>203</sup>.

Sowohl für eine Operationsindikation bei dysplastischer Entartung, für die klare Empfehlungen existieren, wie auch bei Notfallindikationen, bei denen die Krankheit oder ihr Verlauf den Operationszeitpunkt festlegt, ist der Entschluss zur Proktokolektomie mit ileo-J-pouchanaler Anastomose zwingend. Die Indikation bei therapierefraktären Verläufen ist dagegen schwieriger zu stellen: Der Begriff therapierefraktär wird im klinischen Alltag nicht einheitlich verwendet. Ab wann ein Erkrankungsverlauf als medikamentös ausgeschöpft gilt, ist nicht eindeutig definiert, und Medikamentennebenwirkungen werden von Patienten als unterschiedlich belastend empfunden. Trotz dieser Bedingungen wurde auch in der vorliegenden Analyse der Großteil der Patienten aufgrund eines Versagens der medikamentösen Therapie operiert, was sich mit Beobachtungen anderer Autoren deckt <sup>76,77</sup>. Auffällig war dabei, dass Patienten, die aufgrund eines solchen Therapieversagens operiert wurden, häufiger eine medikamentöse Therapie mit mehr als drei Wirkstoffklassen sowie häufiger die Applikation von Biologika erhielten als das Vergleichskollektiv. Feuerstein et al. veröffentlichten im Jahr 2016 eine Metaanalyse, in der deutlich wurde, dass eine medikamentöse Drittlinientherapie der Colitis ulcerosa zwar eine kurzfristige Symptomlinderung

erzielen kann, letztendlich aber die Durchführung einer Proktokolektomie dadurch lediglich verzögert wird und Letztere risikoreicher macht <sup>79</sup>. Diese Beobachtung macht deutlich, dass bei Patienten mit medikamentös schwer einstellbaren Verläufen bereits früh die Möglichkeit einer operativen Intervention in den therapeutischen Entscheidungsprozess einbezogen werden sollte. Die Konsequenzen einer dauerhaften Immunsuppression, einer Cortisontherapie und häufigen Krankenhausaufenthalten mit dem verbundenen negativen Einfluss auf die Psyche der Erkrankten sowie auf die persönliche und schulische Entwicklung müssen besonders bei jüngeren Patienten bedacht werden. Auch in der vorliegenden Analyse waren Patienten, bei denen die medikamentöse Therapie versagt hatte, im Vergleich zu denjenigen Patienten, die aus anderen Gründen operiert wurden, signifikant jünger. Diese Erkenntnis ist als zusätzliches Indiz dafür anzusehen, gerade bei jungen Erkrankten früh ein interdisziplinäres Team zurate zu ziehen.

Im folgenden Abschnitt wird auf die Diskussion der Ergebnisse der perioperativen Details eingegangen: Es ist offensichtlich, dass es sich bei der restaurativen Proktokolektomie mit ileo-J-pouchanaler Anastomose um eine große und belastende Operation handelt. Um die Konstitution der Patienten präoperativ möglichst zu verbessern, erhielten 33 Patienten des Analysekollektivs präoperativ zunächst eine parenterale Ernährung. Jene Colitis ulcerosa-Patienten zeichneten sich durch eine schwere Erkrankungsaktivität, Untergewicht und hohe präoperative Stuhlfrequenzen aus. Keiner dieser Patienten erhielt trotz der initial schlechten präoperativen Konstitution eine Pouchexstirpation und für keine Major-Komplikation ließ sich im Kollektiv der Patienten mit parenteraler Ernährung ein gehäuftes Vorkommen nachweisen. Bereits Pellino et al. (2020) <sup>102</sup> beschrieben eine präoperative Malnutrition als Risikofaktor septischer Komplikationen und einer erhöhten postoperativen Morbidität. Die vorliegenden Beobachtungen machen damit deutlich, dass es sich bei der präoperativen parenteralen Ernährung um ein vergleichsweise einfaches, aber bezogen auf das postoperative Outcome risikobehafteter Patienten äußerst wirkungsvolles Konzept handelt. Der perioperative stationäre Aufenthalt zeigte sich in dieser Analyse bei präoperativer parenteraler Ernährung nicht signifikant verlängert. Das längere präoperative stationäre Intervall kann überdies für einen Austausch betroffener Patienten untereinander sowie eine mögliche psychologische Begleitung gewinnbringend genutzt werden. Eine großzügige Indikationsstellung der präoperativen parenteralen Ernährung bei Patienten mit schlechtem präoperativem Allgemeinzustand ist nach den vorliegenden Ergebnissen vertretbar, weiterführende Forschung zu diesem Thema wäre darüber hinaus ebenfalls wünschenswert. Mit der bevorzugten Durchführung einer dreizeitigen restaurativen Proktokolektomie mit ileo-J-pouchanaler Anastomose bei Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand, wurde bei den

Analysepatienten mit präoperativer parenteraler Ernährung im Sinne der Leitlinienempfehlung gehandelt<sup>38</sup>.

Der Vergleich der möglichen Operationsstrategien im Sinne eines einzeitigen, zweizeitigen oder dreizeitigen Vorgehens ist in der Literatur ein viel diskutiertes Thema<sup>113,140,205-207</sup>. Eine Pouchanlage mittels einer einzigen Operation fand im Analysekollektiv nicht statt. Mit Rücksicht auf den inflammatorischen Pathomechanismus, der den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen zugrunde liegt und für eine hohe Komplikationsrate prädestiniert, ist das einzeitige Verfahren heutzutage eher der familiären adenomatösen Polyposis vorbehalten und wird kaum noch bei Colitis ulcerosa-Patienten angewendet<sup>121</sup>.

Die Entscheidungskriterien für Zwei- oder Dreizeitigkeit werden jedoch noch immer kontrovers diskutiert und die Forschung der letzten Jahrzehnte erbrachte zum Teil divergente Aussagen bezüglich des postoperativen Ergebnisses<sup>113,205-207</sup>. In jüngeren Studien zeigten sich hingegen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich postoperativer Komplikationsraten und septischen Komplikationen im Vergleich zwischen der zweizeitigen und der dreizeitigen Methode<sup>140,206,208</sup>. Zur Abwägung, ob ein dreizeitiges Vorgehen sinnvoller oder ein zweizeitiges Vorgehen vertretbar ist, soll laut Leitlinie das mögliche perioperative Risiko betrachtet werden<sup>38</sup>. Ein reduzierter Allgemeinzustand, langjährige und präoperative immunsuppressive Therapie, ein schlechter Ernährungsstatus, ein niedriges präoperatives Albumin sowie eine erhöhte Komorbidität werden in der Literatur als Variablen diskutiert, die das operative Risiko erhöhen<sup>102,115,116</sup>. Bei jenen Patienten sollte folglich die restaurative Proktokolektomie mit ileo-J-pouchanaler Anastomose in drei Schritten erfolgen<sup>38,206</sup>. Es ist zu betonen, dass sich im Analysekollektiv die Wahl der Operationsstrategie an den zuvor genannten aktuellen Empfehlungen orientierte. Patienten mit einem schlechten Allgemeinzustand und längerfristiger, zum Teil kombinierter Immunsuppression insbesondere mit Steroiden oder Biologika fanden sich häufiger unter den Dreizeitig-Operierten. Auch in Notfallsituationen wurde mit einer Ausnahme die dreizeitige Strategie gewählt, was sich mit den Empfehlungen der ECCO-Leitlinie deckt<sup>209</sup>. Dem gegenüber fanden bei der Diagnose eines kolorektalen Karzinoms oder einer intraepithelialen Neoplasie vorwiegend zweizeitige Operationen statt. Auch der Remissionsstatus war ein Indikator für Zweizeitigkeit.

Erwartungsgemäß war die Operationsdauer bei der zweizeitigen J-Pouchanlage aufgrund der komplexeren intraoperativen Schritte innerhalb einer Operation länger als bei der dreizeitigen Strategie. Wie bereits von Seifarth et al. (2013)<sup>121</sup> beschrieben, ist ein Vergleich des zeitlichen Aufwands des operativen Einzelschritts der J-Pouchanlage zwischen den verschiedenen Verfahren aus diesem Grund nicht möglich. Die perioperative Liegedauer nach dem operativen Teilschritt der ileoanalen J-Pouchanlage war in der vorliegenden Analyse bei Dreizeitigkeit signifikant kürzer als beim zweizeitigen Prozedere. Diese Beobachtung spricht für eine geringe Anzahl kurzfristiger postoperativer Komplikationen im Anschluss an die J-Pouchanlage im

Rahmen der Dreizeitigkeit. Dies ist somit als Vorteil der dreizeitigen Strategie zu werten, da der Teilschritt der Pouchanlage aufgrund seiner Komplexität erfahrungsgemäß mit dem höchsten kurzfristigen postoperativen Komplikationsrisiko behaftet ist <sup>121</sup>. Zusammenfassend unterstützt die vorliegende Analyse bezüglich der Wahl der Operationsstrategie zunächst die Empfehlung eines umfassenden präoperativen Patienten-Assessments. Ergibt sich daraus ein erhöhtes perioperatives Risiko, welches durch einen reduzierten Allgemeinzustand, eine langfristige und/oder kombinierte Immunsuppression oder eine schwere Erkrankungsaktivität gegeben ist, sollte das dreizeitige Vorgehen favorisiert werden. Mit Rücksicht auf das hier nachgewiesene überwiegend gute postoperative Outcome nach dreizeitiger restaurativer Proktokolektomie mit ileo-J-pouchanaler Anastomose sollte auch in Zweifelsfällen eher zur dreizeitigen Vorgehensweise geraten werden.

Hinsichtlich des Vergleichs laparoskopischer und konventionell-offener Proktokolektomien mit ileo-J-pouchanaler Anastomose konnten bisher bei vergleichbaren Komplikationsraten insbesondere kosmetische Vorteile des laparoskopischen Ansatzes verzeichnet werden <sup>210,211</sup>. Zudem werden dem minimalinvasiven Verfahren bessere Ergebnisse hinsichtlich der Wundinfektionsrate und möglicher postoperativer Darmatonie zugeschrieben <sup>122,212</sup>. Im Patientenkollektiv wurde der Großteil der Pouchanlagen laparoskopisch durchgeführt. Lediglich 21 J-Pouches wurden über einen konventionell-offenen operativen Zugangsweg angelegt. Auffällig war, dass jene Patienten, die konventionell-offen operiert wurden, einen signifikant höheren BMI aufwiesen, als die Patienten, bei denen die Laparoskopie gewählt wurde. Zudem ließen sich bei den offen-operierten Colitis ulcerosa-Erkrankten signifikant häufiger postoperative Wundinfektionen beobachten. Ob die laparoskopische Operationsstrategie im Vergleich zum offenen Prozedere zu weniger Adhäsionen und konsekutiv zu weniger Ileuszuständen führt, ist derzeit noch unklar <sup>213</sup>. In der Analysekohorte fand sich keine Korrelation zwischen dem offenen Verfahren und einem postoperativen Ileus. Dagegen wurde ein eindeutiger Unterschied hinsichtlich der Krankenhausverweildauer deutlich: Diese lag bei offen-operierten Patienten durchschnittlich vier Tage über derjenigen der laparoskopisch Operierten. Damit bestätigt die vorliegende Arbeit die in einer Metaanalyse von Wu et al. (2010) <sup>212</sup> beschriebene Beobachtung der längeren Hospitalisation nach offener ileoanaler J-Pouchanlage und ist als Nachteil des offenen Verfahrens zu werten. Bei lediglich einem Patienten, der offen operiert wurde, erfolgte im Verlauf die Pouchexstirpation. Eine Korrelation zwischen dem offenen Verfahren und einem gehäuften Auftreten postoperativer Komplikationen fand sich im Analysekollektiv neben der höheren Rate an Wundinfektionen auch für die Major-Komplikation der postoperativen Stuhlinkontinenz. Zusammenfassend betrachtet zeigen die vorliegenden Ergebnisse einige Nachteile des offenen Verfahrens auf und unterstützen somit die bevorzugte Verwendung des laparoskopischen Verfahrens, falls dieses technisch realisierbar ist <sup>38</sup>.

Ein wichtiger klinischer Endpunkt der vorliegenden Analyse war die Notwendigkeit der Pouchexstirpation. Diese lag mit nur 3,7 % der Fälle deutlich unterhalb der Pouchversagerrate in bereits publizierten Vergleichsstudien <sup>132,133</sup>. Einschränkend muss an dieser Stelle auf das nicht-standardisierte Follow-up-Intervall hingewiesen werden, welches die statistische Wertigkeit der hier vorgestellten Ergebnisse schwächt. Trotzdem ist anhand der vorliegenden Daten von einem zufriedenstellenden operativen Gesamterfolg der 273 Pouchanlagen auszugehen. Das Fundament der guten operativen Ergebnisse bildet dabei sicherlich die Tatsache, dass alle ileoanalen J-Pouchanlagen von demselben Chirurgen durchgeführt wurden, der auf eine langjährige Expertise der Chirurgie von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen zurückgreift. Die vorliegende Arbeit unterscheidet sich in diesem Punkt von den meisten Vergleichsanalysen und wertet die Ergebnisse in ihrer Aussagekraft auf, da sie nicht durch den Faktor unterschiedlicher Operateure oder Spezifika unterschiedlicher Zentren beeinflusst werden. Dass die Erfahrung des Chirurgen als protektiver Faktor zu werten ist, wurde bereits in vorherigen Studien bewiesen <sup>140-143</sup>. Die Empfehlung zur Durchführung der restaurativen Proktokolektomie mit ileo-J-pouchanaler Anastomose in spezialisierten Zentren wird uneingeschränkt geteilt <sup>38</sup>.

Im untersuchten Patientenkollektiv konnte insgesamt ein Trend zu schwerwiegenderen Komplikationen sowie eine höhere Rate von Pouchexstirpationen für das männliche Geschlecht nachgewiesen werden. Letztere Beobachtung deckt sich mit Ergebnissen einer kürzlich veröffentlichten Analyse von Helavirta et al. (2020) <sup>77</sup>, die ein Pouchversagen bei 15,9 % der männlichen Patienten gegenüber 4,7 % der weiblichen Colitis ulcerosa-Erkrankten beschrieben.

Patienten, die nach Definition der Clavien-Dindo-Klassifikation keine postoperativen Komplikationen erlitten, wiesen sowohl einen niedrigeren BMI wie auch ein jüngeres Alter auf als das Vergleichskollektiv der Erkrankten mit postoperativen Komplikationen. Bemerkenswert war darüber hinaus, dass die Operationsindikation bei Patienten mit störungsfreien postoperativen Verläufen signifikant häufiger eine intraepitheliale Neoplasie war. Begründen lässt sich diese Beobachtung durch die Tatsache, dass bei diesen Patienten meist ein elektives Operationssetting vorlag, welches erwartungsgemäß das Risiko postoperativer Komplikationen minimierte. Seifarth et al. (2013) <sup>121</sup> werteten den Teilschritt der ileoanalen J-Pouchanlage gemäß ihrer Analyse als den komplikationsanfälligsten und die für das postoperative Outcome entscheidende Operation. Diese Auffassung wird durch die erhobenen Ergebnisse dieser Studie unterstützt, da sich der Teilschritt der J-Pouchanlage ebenfalls als derjenige erwies, der mit den meisten postoperativen Komplikationen verbunden war, und somit vordergründig betrachtet wurde. Dennoch war festzustellen, dass sowohl bei dieser Operation wie auch bei der subtotalen Kolektomie mit Rektumblindverschluss und der Ileostomarückverlagerung bei jeweils über der Hälfte der Patienten des vorliegenden

Analysekollektivs ein komplikationsloser postoperativer Verlauf dokumentiert werden konnte. Beim überwiegenden Teil der Patienten mit postoperativen Komplikationen nach dem operativen Teilschritt der ileoanalen J-Pouchanlage waren dabei zudem konservative Maßnahmen im Rahmen des Komplikationsmanagements ausreichend, was die Sorge vor der J-Pouchoperation an sich reduzieren sollte.

Ein bemerkenswertes Ergebnis der Analyse der postoperativen Komplikationen war wiederum die Tatsache, dass 80 % der Patienten, bei denen es zu einem Pouchversagen kam, präoperativ übergewichtig waren. Übergewicht konnte sogar als unabhängiger Prädiktor für ein Pouchversagen identifiziert werden. Intraabdominale Operationen bei stark übergewichtigen Patienten sind im Vergleich zu Eingriffen bei Normalgewichtigen generell sowohl technisch herausfordernder wie auch mit höheren postoperativen Komplikationsraten assoziiert <sup>214</sup>. Technisch stellt im Falle der restaurativen Proktokolektomie mit ileo-J-pouch-analer Anastomose unter anderem das Formen eines temporären Ileostomas aufgrund der stärkeren Retraktionskräfte bei adipösen Patienten eine Herausforderung dar <sup>214</sup>. Zusätzlich ist das Mesenterium häufig aufgrund des ausgeprägten mesenterialen Fettgewebes verkürzt, wodurch die Anlage des J-Pouches erschwert ist <sup>214</sup>. Im untersuchten Patientenkollektiv konnte bei einem Patienten die J-Pouchanlage im zweiten Eingriff initial aufgrund der fehlenden Mesenteriallänge nicht erfolgen. McKenna et al. (2017) <sup>215</sup> wiesen eine Risikoerhöhung insbesondere für postoperative Frühkomplikationen bei stark übergewichtigen Patienten nach. Dass Übergewicht als Risikofaktor für jegliche postoperative Komplikationen vor allem pouch-assoziierten Komplikationen zu werten ist, ist Fazit einer weiteren Studie zu diesem Thema, die 2014 veröffentlicht wurde <sup>216</sup>. In der vorliegenden Analyse ließ sich hinsichtlich postoperativer Komplikationen sowohl eine Korrelation zwischen einem präoperativ erhöhten BMI und postoperativen Narbenhernien wie auch zu späten Pouch-Fisteln, pouchovaginalen Fisteln und postoperativer Stuhlinkontinenz erkennen. Auf Grundlage der vorliegenden Ergebnisse sollte vor einer Operation überprüft werden, ob eine präoperative Gewichtsreduktion bei stark übergewichtigen Patienten angestrebt werden sollte, um so einen positiven Einfluss auf das postoperative Ergebnis nach restaurativer Proktokolektomie mit ileo-J-pouch-analer Anastomose auszuüben. Betrachtet man zudem die Ätiopathogenese der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen mit Rücksicht auf den Einfluss des intestinalen Mikrobioms, könnte eine Gewichtsreduktion durch eine ausgewogene Diät, die den Verzicht auf verarbeitete Lebensmittel einschließt, auch einen positiven Einfluss auf die Erkrankungsaktivität nehmen. Einschränkend ist an dieser Stelle aber zu erwähnen, dass bislang keine Studien vorliegen, die den Vorteil einer Gewichtsreduktion bei übergewichtigen Patienten mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung belegen <sup>214</sup>. Analysen anderer Autoimmunerkrankungen wie beispielsweise der Psoriasis konnten jedoch gewinnbringende Effekte hinsichtlich des klinischen Outcome bereits bei einer Gewichtsreduktion von 5 % durch



eine Lifestyle- und Ernährungsumstellung nachweisen <sup>217</sup>. Ergänzend dazu zeigte eine randomisierte Studie aus dem Themenfeld der bariatrischen Chirurgie von van Nieuwenhove et al. (2011) <sup>218</sup> auf, dass eine präoperative Gewichtsreduktion durch eine spezifische Diät signifikant weniger postoperative Frühkomplikationen nach sich zog, als in der Kontrollgruppe beobachtet wurden. Im Analysezentrum, aus dem die für die vorliegende Analyse verwendeten Patientendaten stammen, wird heutzutage beispielsweise eine präoperative Diät ähnlich wie in der bariatrischen Chirurgie bei übergewichtigen Patienten empfohlen, um intra- sowie postoperative Komplikationen zu minimieren. An dieser Stelle sollte jedoch unbedingt noch darauf hingewiesen werden, dass das Übergewicht bei Patienten mit einer Colitis ulcerosa nicht zwangsläufig durch eine Fehlernährung bedingt ist. Bei einem Großteil der Erkrankten liegt das Übergewicht in einer langjährigen Cortisontherapie mit konsekutivem Cushing-Syndrom begründet, welches teilweise auch lange nach Beendigung der Steroidapplikation nachhängen kann. Insgesamt betrachtet erscheint das Potential einer Verbesserung des Lebensstils und der Ernährung in der Behandlung von Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen dennoch möglicherweise bisher unterschätzt worden zu sein und sollte weiter untersucht werden.

Nachfolgend werden nun die Indikatoren des Pouchversagens und die Einflussvariablen postoperativer Minor- und Major-Komplikationen in den Mittelpunkt der Betrachtung gerückt: Neben dem präoperativen Übergewicht standen in der vorliegenden Analyse die Minor-Komplikation des akuten Nierenversagens sowie die Major-Komplikationen Pouch-Fistel (Frühkomplikation), Pouch-Fistel (Spätkomplikation), Analfistel und Inkontinenz in einem signifikanten Zusammenhang zur Pouchexstirpation. In der kombinierten Betrachtung dieser Variablen verblieben das Übergewicht, das akute Nierenversagen, die Pouch-Fistel (Frühkomplikation), das Analfistelleiden und die Inkontinenz als negative Einflussfaktoren für ein Pouchversagen.

Der negative Einfluss von Pouchfisteln auf das Pouchüberleben wurde bereits in vorherigen Studien belegt <sup>77,158,171</sup>. Gleiches gilt für eine postoperative Inkontinenz, die insbesondere die Lebensqualität der Colitis ulcerosa-Patienten mindert <sup>173</sup>. Anders als in bereits publizierten Studien, fand sich in der vorliegenden Analyse kein Zusammenhang zwischen einer Anastomoseninsuffizienz und einem Pouchversagen <sup>135-139</sup>. Gleiches galt für die Pouchitis, welche im Analysekollektiv weder in der Gesamtbetrachtung der Pouchitis-Fälle noch in der Detailuntersuchung der sekundären Pouchitis-Fälle gehäuft zum Scheitern der operativen Strategie führte.

Die Erstmanifestation einer Pouchitis tritt in circa 50 % im ersten Jahr nach Pouchanlage auf, was diese Zeit als besonders vulnerables Intervall definiert <sup>189</sup>. Eine große Metaanalyse von Hueting et al. (2005) <sup>145</sup> beschreibt die Pouchitis als häufigste operationsspezifische

Komplikation nach restaurativer Proktokolektomie mit ileo-J-pouchanaler Anastomose. Auch in der vorliegenden Analyse waren generelle Pouchitis-Fälle mit 34,8 % häufiger vertreten als jegliche Major-Komplikation. An dieser Stelle ist es jedoch von Bedeutung, erneut auf den Unterschied zwischen der primären und der sekundären Genese einer Pouchitis zu verweisen. Während die primäre Pouchitis als Remanifestation der Grunderkrankung in der Dünndarmschleimhaut, aus jener der Pouch geformt wird, verstanden wird, kann eine Pouchitis, die auf einer sekundären Genese beruht, auf eine peripouchale und somit der Operation geschuldeten Problematik zurückgehen <sup>135</sup>. Nur die sekundären Pouchitiden wurden in dieser Analyse daher als unmittelbare postoperative Major-Komplikation gewertet. Ein Zusammenhang zwischen Pouch-Fisteln, -Abszessen oder anderen peripouchalen Problemen und einer Pouchitis fand sich bei 20 Patienten (7,3 %) des Kollektivs, die folglich als Fälle einer sekundären Pouchitis in die Analyse eingeschlossen wurden. Auch bei Letzteren kann eine multifaktorielle Genese der Entzündung des Pouch jedoch nicht sicher ausgeschlossen werden. Dieser Umstand liegt in der Tatsache begründet, dass die Pouchitis ein sehr komplexes Erkrankungsbild ist, dessen Ätiologie vielschichtig zu sein scheint und noch nicht abschließend geklärt ist. Es ist jedoch auffällig, dass Patienten, die den Pouch aufgrund einer familiären adenomatösen Polyposis erhalten haben, seltener von einer Pouchitis betroffen sind <sup>131,191</sup>. Von einem Zusammenhang zur Ätiopathogenese und der Erkrankungsaktivität der Colitis ulcerosa zur Pouchitis-Entstehung ist daher auszugehen. Diese These wird auch durch die erhobenen Ergebnisse bestärkt: Eine Operation im Remissionsstatus erwies sich als möglicher protektiver Faktor hinsichtlich der Entstehung einer Pouchitis im Allgemeinen. Lag darüber hinaus eine Pankolitis vor, konnten gehäufte Pouchitis-Fälle nachgewiesen werden. Diese Beobachtungen stehen ebenfalls im Einklang mit Aussagen bereits veröffentlichter Studien, die sich mit den Risikofaktoren einer Pouchitis befassen <sup>155-157</sup>. Für die Fälle der sekundären Pouchitis fanden sich die genannten Beobachtungen hingegen nicht. Auffällig war jedoch, dass die Wahrscheinlichkeit für eine sekundäre Pouchitis mit dem Alter sank und dass untergewichtige Patienten eher von einer sekundären Pouchitis betroffen waren als Normal- und Übergewichtige. Weder extraintestinale Manifestationen noch eine PSC-Diagnose waren in der vorliegenden Studie mit dem Auftreten einer Pouchitis und einer sekundären Pouchitis assoziiert. Aufgrund der geringen Anzahl PSC-Erkrankter in dem untersuchten Kollektiv wäre es vermessen, die evidenzbasierte Annahme der Risikoerhöhung für eine Pouchitis durch eine PSC anhand der vorliegenden Ergebnisse als widerlegt zu betrachten <sup>152-154,219</sup>. Eine Assoziation zwischen einer Therapie mit Steroiden oder Biologika und jeglicher Form der Pouchitis ließ sich in der durchgeführten Analyse ebenfalls nicht nachweisen.

Einen großen Einfluss auf das postoperative Ergebnis und die Lebensqualität des Patienten nimmt eine Pouchitis insbesondere dann, wenn sie chronifiziert. In der Analysekohorte stand

beispielsweise eine notwendig werdende Pouchexstirpation bei zwei Patienten unter anderem in einem Zusammenhang mit chronischen Pouchitiden. Um diesem Umstand vorzubeugen und um postoperative, revidierbare Probleme, die eine Pouchitis in ihrer Entzündung aktiv halten, zeitnah zu erkennen, wird im Analysezentrum, dem Krankenhaus Porz am Rhein (Köln), ein geregeltes Nachsorgekonzept durchgeführt sowie eine frühzeitige Therapie bereits milder Pouchitiden eingeleitet<sup>135</sup>. Die Diagnose einer Pouchitis erfolgt dabei in der Regel aufgrund typischer Symptome, im Rahmen der Dreimonatskontrolle nach Ileostomarückverlagerung mittels Pouchoskopie oder der jährlichen Kontrollvorstellungen. Ein zielgerichtetes Pouch-Nachsorgekonzept ist somit uneingeschränkt zu empfehlen, da es sich positiv auf das postoperative Ergebnis auswirkt. Die Verfasser der Colitis ulcerosa-Leitlinie erachten eine jährliche endoskopische Kontrolluntersuchung des Pouch für sinnvoll<sup>38</sup>.

Die häufigste Minor-Komplikation in der vorliegenden Studie war der (Sub)ileus, der in 17,2 % der Fälle auftrat. Die Häufigkeit liegt damit unterhalb der zuvor publizierten Raten von 24-31 %<sup>133,177,220,221</sup>. Anders als bereits beschrieben wurde kein Zusammenhang zwischen einem dreizeitigen Operationssetting und einer Darmpassagestörung nachgewiesen<sup>131,177</sup>. Analog zur Analyse von Singh et al. (2013)<sup>123</sup> konnte auch in der vorliegenden Arbeit kein Zusammenhang mit der konventionell-offenen Operationsmethode erkannt werden. Für einen ileus-protectiven Effekt des laparoskopischen Ansatzes sprechen sich jedoch die Verfasser zweier Studien aus, die das reduzierte Auftreten eines Ileus zudem für eine verbesserte Fertilität von Patientinnen nach laparoskopischer Pouchanlage verantwortlich machen<sup>124,125</sup>. Untergewichtige Patienten wiesen in der vorliegenden Analyse keine höhere (Sub)ileus-Rate auf, was wiederum den Erkenntnissen von Kiran et al. (2008) widerspricht<sup>182</sup>. Bezüglich der (Sub)ileus-Fälle im Kollektiv sollte zwischen einem manifesten, operationspflichtigen Ileus, welcher bei 24 Patienten dokumentiert wurde, und den postoperativen Darmpassagestörungen unterschieden werden. Letztere gehen ursächlich in einer Vielzahl auf die intraoperative extensive Mobilisation der Mesenterialwurzel oder Auslassprobleme am Stoma zurück. An dieser Stelle ist meist eine konservative Therapie im Rahmen des Komplikationsmanagements ausreichend. Anhand der hier vorgestellten Ergebnisse könnte abgeleitet werden, dass das mechanische Problem einer Anastomosenstenose klinisch insbesondere durch Ileusbeschwerden auffällig wird, da eine Anastomosenstenose in einem signifikanten Zusammenhang zum Auftreten eines (Sub)ileus stand. Im klinischen Alltag beschreibt eine Anastomosenstenose eine häufig vorliegende membranöse Stenose der ileoanal Anastomose, die in der Regel vor der Ileostomarückverlagerung digital dilatiert wird und im Anschluss daran kaum noch zu einer mechanischen Problematik führt. Nur in circa 14 % der Fälle ist es notwendig, eine manifeste Anastomosenstenose mittels Laser zu inzidieren<sup>160</sup>. Der statistisch dargestellte Zusammenhang zwischen einem (Sub)ileus und einer Anastomosenstenose ist somit an dieser Stelle nicht hinreichend erklärbar.

Das Auftreten von Wundinfektionen stand in der vorliegenden Analyse wiederum nicht in einem Zusammenhang zum Übergewicht, wie vorherige Arbeiten zu diesem Thema ebenfalls nachweisen konnten<sup>181,182</sup>. Dass sich die Rate der Wundinfekte mit der Dauer des stationären Aufenthaltes erhöhte, könnte auf der Tatsache beruhen, dass der stationäre Aufenthalt für Infektionen prädestiniert. Eher sollte jedoch von einem umgekehrten Kausalzusammenhang im Sinne einer Scheinkorrelation ausgegangen werden, da die Wundinfektion an sich für die verlängerte postoperative Hospitalisationszeit verantwortlich gewesen sein könnte. Intraoperative Komplikationen und eine konventionell-offene Operation standen im vorliegenden Kollektiv in einem signifikanten Zusammenhang zum Auftreten von Wundinfekten. Letztere Beobachtung ist mit Hinsicht auf die größere Wundfläche bei offenen Operationen und dem durch intraoperative Komplikationen bedingten Wechsel vom laparoskopischen auf den offenen Zugangsweg in sieben Fällen der vorliegenden Analyse plausibel zu erklären. Narbenhernien fanden sich im Gegensatz dazu nicht gehäuft im Kollektiv der Patienten, die ihre ileoanale J-Pouchanlage mittels offener Operation erhielten. Dies stellt einen Unterschied zu dem Ergebnis einer bereits publizierten Studie dar<sup>180</sup>. Übergewicht prädestinierte wie bereits zuvor beschrieben ebenso wie die dreizeitige restaurative Proktokolektomie mit ileo-J-pouchanaler Anastomose zur Entwicklung einer Narbenhernie. Schließlich wird im Folgenden detailliert auf die Einflussvariablen der Major-Komplikationen eingegangen: Als häufigste operationsspezifische Komplikation erwies sich in dieser Analyse die pelvine Sepsis, welche bei 47 Patienten auftrat. Der Begriff pelvine Sepsis wird in der Literatur nicht einheitlich verwendet, was einen Vergleich der Studien miteinander erschwert. In der vorliegenden Analyse wurde die pelvine Sepsis als Folge von einer Anastomoseninsuffizienz, von Pouch-Abszessen und/oder Pouch-Fisteln binnen eines 30-tägigen postoperativen Intervalls aufgefasst. Die pelvine Sepsis kann folglich als Oberbegriff der Infekte im kleinen Becken verstanden werden. In dem untersuchten Kollektiv konnte mit 17,2 % eine niedrigere Rate von aufgetreten Fällen einer pelvinen Sepsis beschrieben werden als in einer Vergleichsstudie von Heuschen et al. (2002)<sup>159</sup>. Entgegen der Beobachtung anderer Autoren prädestinierte eine Anastomosenstenose in der hier untersuchten Kohorte nicht zur Entwicklung einer Sepsis im kleinen Becken<sup>131</sup>. Zudem konnte kein gehäuftes Vorkommen bei Patienten dokumentiert werden, die in ihrer Krankengeschichte eine immunmodulatorische Therapie beispielsweise durch Steroide oder Biologika erhielten. Es konnte im Gegenteil sogar ein protektiver Effekt einer erhaltenen Biologika-Therapie beschrieben werden. Der negative Einfluss einer perioperativen Steroidtherapie hinsichtlich postoperativer septischer Komplikationen ist bereits in unterschiedlichen Studien belegt worden<sup>116,222</sup>. Gleiches gilt für den kombinierten Einsatz von Steroiden und TNF-Alpha-Blockern kurz vor der restaurativen Proktokolektomie mit ileo-J-pouchanaler Anastomose, der nach einer kürzlich veröffentlichten Studie das Auftreten einer postoperativen Anastomoseninsuffizienz

begünstigte <sup>223</sup>. Insgesamt betrachtet kommen die derzeit verfügbaren Studien mit dem Schwerpunkt des Einflusses von Biologika auf postoperative septische Komplikationen jedoch zu divergenten Ergebnissen <sup>117,164,181,224,225</sup>. So wird auf der einen Seite ein vermehrtes Vorkommen von postoperativen, insbesondere septischen Komplikationen mit einer Infliximab-Therapie in Verbindung gebracht <sup>117,164,224</sup> und andererseits in weiteren Analysen keine Verbindung zur immunmodulatorischen Therapie mit Infliximab festgestellt <sup>181,225</sup>. Von Pellino et al. (2020) <sup>102</sup> wird ein mindestens vier Wochen umfassendes Intervall zwischen der letzten Biologikagabe und der J-Pouchanlage empfohlen, um septische Komplikationen zu minimieren <sup>102</sup>. Eine Biologika-Therapie in der Krankengeschichte der Analysepatienten der vorliegenden Studie lag jeweils noch weiter als vier Wochen präoperativ zurück. Bei längerfristiger und kombinierter Immunsuppression empfiehlt auch die Leitlinie das dreizeitige Vorgehen zu wählen <sup>38</sup>. Dass in der vorliegenden Analyse kein signifikanter negativer Effekt einer immunsuppressiven Therapie und der pelvinen Sepsis festgestellt werden konnte, ist möglicherweise durch ein gutes präinterventionelles Patienten-Assessment sowie eine umsichtige Patientenauswahl des Analysezentrums zu erklären. Im vorliegenden Kollektiv wurden Patienten mit präoperativer Steroid- oder Biologika-Therapie bevorzugt dreizeitig operiert. Ein interessantes Ergebnis der vorliegenden Analyse war überdies, dass eine zweizeitige Operation zur Entwicklung einer pelvinen Sepsis prädestinierte. Damit konnte ein Unterschied zu einigen Studien, die keine Unterschiede in der postoperativen Rate septischer Komplikationen im Vergleich zwischen dem zweizeitigen und dem dreizeitigen Ansatz erkannten, herausgestellt werden <sup>140,159,205,206</sup>. Dass die Wahrscheinlichkeit für eine postoperative pelvine Sepsis mit der Höhe des präoperativen CRP und der präoperativen Leukozytenzahl stieg, sollte abermals für ein umfassendes präoperatives Patientenscreening sensibilisieren, um das postoperative Outcome zu verbessern.

Einige Major-Komplikationen standen in der untersuchten Patientenkohorte mit dem Vorhandensein von intraoperativen Komplikationen in Verbindung. Zu diesen Major-Komplikationen zählten späte Pouch-Fisteln, eine Anastomosenstenose sowie die Anastomoseninsuffizienz. Letztere fand sich eher bei den Analysepatienten, die im Rahmen einer Notfallindikation operiert wurden, sowie nach konventionell-offen durchgeführter Operation. Darüber hinaus ergab sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer Anastomoseninsuffizienz und der Höhe der präoperativen Leukozyten. Diese Beobachtungen können als weiteres Indiz dafür angesehen werden, dass dem präoperativen Patientenzustand sowie der Entscheidung für das Operationsvorgehen besondere Aufmerksamkeit zu widmen ist, um unter anderem das Risiko intraoperativer Komplikationen zu minimieren. Ein negativer Einfluss auf das langfristige funktionelle Ergebnis nach ileoanaler Pouchanlage durch eine Anastomoseninsuffizienz wurde bereits in verschiedenen Studien belegt <sup>226,227</sup>. In einer 2016 veröffentlichten multizentrischen Studie <sup>223</sup> ließ sich in 15 % der Fälle eine Anastomosen-

insuffizienz nachweisen. Mit einem Auftreten von 4,4 % ließ sich in der hier untersuchten Kohorte, die circa 350 Patienten weniger umfasste, im Vergleich eine niedrigere Rate von Anastomosensuffizienzen verzeichnen. Der Unterschied lässt sich am ehesten durch das multizentrische Design und den Einfluss der unterschiedlichen Operateure der Vergleichsstudie begründen. Eine standardisierte Technik, Indikationsstellung sowie postoperative Strategie, wie sie innerhalb eines Zentrums insbesondere bei einem einzelnen Operateur vorliegt, kann somit das postoperative Ergebnis deutlich verbessern<sup>8</sup>.

Pouch-Abszesse traten wiederum bei 36 Patienten des Kollektivs auf und bildeten somit einen großen Teil der Major-Komplikationen ab. Die Wahrscheinlichkeit einen Pouch-Abszess zu entwickeln, stieg in der vorliegenden Kohorte wiederum mit der Höhe des präoperativen CRP an, was möglicherweise durch eine höhere zugrundeliegende inflammatorische Colitis ulcerosa-Aktivität zu erklären ist. Zudem zeigte sich für die Major-Komplikation Pouch-Abszess ebenso wie für eine pelvine Sepsis, welche wie zuvor erläutert auch durch Pouch-Abszesse bedingt sein kann, ein signifikanter Zusammenhang zur zweizeitigen Operationsstrategie. Es wird an dieser Stelle erneut deutlich, dass die Auswahl der operativen Strategie für den individuellen Patienten mit Bedacht getroffen werden sollte. Vermutlich bedingt durch ein frühes und konsequentes interventionelles Management der Pouch-Abszesse, welches ebenso die längere Hospitalisierungsdauer der Patienten mit Pouch-Abszess im Kollektiv erklären würde, ließ sich in der vorliegenden Ausarbeitung hinsichtlich dieser Major-Komplikation kein Zusammenhang zur Notwendigkeit der Pouchexstirpation nachweisen.

Die Prävalenz der Frühkomplikation einer Pouchfistel lag in der vorliegenden Studie bei 1,1 %, und die der späten Pouchfisteln bei 3,3 %, was zu bereits beschriebenen Fistelraten von 2,4 % – 14 % passt<sup>142,168,171,228</sup>. Pouchovaginale Fisteln, die gemäß der Analyse anderer Autoren eine der Hauptursachen für das Scheitern des Pouch-Konzeptes darstellen<sup>102,229</sup>, fanden sich bei 3,0 % und Analfisteln in 1,1 % aller Fälle. Aufgrund ihrer Komplexität besteht bei Pouch-Fisteln die Notwendigkeit eines differenzierten Behandlungskonzeptes, der umfassende Diagnostik mittels Endosonographie und Magnetresonanztomographie vorausgehen<sup>135</sup>. Fisteloperationen zählten in der vorliegenden Analyse zu den häufigsten operativen Interventionen im Rahmen des Komplikationsmanagements.

Für späte Pouch-Fisteln und pouchovaginale Fisteln ließ sich ein signifikanter Zusammenhang zu einem erhöhten BMI nachweisen. Ein gehäuftes Vorkommen von Fisteln und pouchspezifischen Komplikationen bei übergewichtigen Patienten wurde ebenfalls in einer im Jahr 2013 veröffentlichten Studie von Klos et al. publiziert<sup>216</sup>. Ursächlich könnte dabei wiederum die technisch deutlich schwierigere und folglich komplikationsanfälliger Anlage einer tiefsitzenden Anastomose im kleinen Becken bei übergewichtigen Patienten sein. Dass die Operationsdauer in der vorliegenden Analyse bei Patienten, die postoperativ eine Analfistel entwickelten, signifikant länger war, könnte diese Theorie bestätigen, jedoch ebenso in der

Tatsache begründet liegen, dass zwei der drei Patienten mit Analfistelleiden eine zweizeitige restaurative Proktokolektomie mit ileo-J-pouchanaler Anastomose erhielten. Bei Zweizeitigkeit war der operative Teilschritt der J-Pouchanlage im Kollektiv wie bereits erläutert per se länger als bei dreizeitiger Strategie. Zwei der drei Patienten mit Analfisteln wiesen einen BMI auf, der Übergewicht anzeigte. Im Rahmen von Beratungsgesprächen sollten Colitis ulcerosa-Erkrankte daher ausführlich über ein mögliches erhöhtes Risiko für postoperative Fisteln durch Übergewicht aufgeklärt werden. Späte Pouchfisteln traten gehäuft nach früher postoperativer Anastomoseninsuffizienz auf. Dieser Zusammenhang wurde bereits zuvor von Gorgun et al. (2004)<sup>229</sup> beschrieben. Die Kopplung kann dabei durch die Tatsache erklärt werden, dass eine Anastomoseninsuffizienz für inflammatorische Prozesse im kleinen Becken prädestiniert und somit die Entstehung einer Fistel begünstigen kann. Patienten, die im Laufe ihrer Erkrankungsgeschichte eine Adalimumab-Therapie erhielten, waren zudem eher von einer frühen Fistel-Komplikation betroffen als das Vergleichskollektiv, welches niemals eine Therapie mit diesem TNF-Blocker erhalten hatte. An dieser Stelle stützen die vorliegenden Ergebnisse somit die bereits publizierten Annahmen der Risikoerhöhung für septische Komplikationen durch eine TNF-Blocker-Therapie<sup>117,164,224</sup>.

Die postoperative Kontinenz lässt sich ebenso wie die komplikationslose Pouchentleerung als Maßgröße für die Pouchfunktion definieren<sup>172,173</sup>. Eine uneingeschränkte Kontinenz kann laut aktueller Studienlage in circa 37-50 % erzielt werden<sup>173,230,231</sup>. Derzeit ist noch unklar, ob es Prädiktoren für eine postoperative Stuhlinkontinenz oder Pouchentleerungsstörungen gibt<sup>173</sup>. In der hier durchgeführten statistischen Analyse zeigte sich sowohl bei Patienten mit Übergewicht wie auch bei aktiven Rauchern ein gehäuftes Vorkommen der postoperativen Inkontinenz. Zudem erlitten Patienten, die im Rahmen eines offenen Vorgehens eine ileoanale Pouchanlage erhielten, bevorzugt eine Stuhlinkontinenz. Somit wurden abweichende Ergebnisse als von Khera et al. (2021)<sup>173</sup> erzielt, die keine Verbindung zum BMI oder der Operationsstrategie zur postoperativen Stuhlinkontinenz belegen konnten. Dagegen konnte in jener Studie eine schlechtere Pouchfunktion bei Colitis ulcerosa-Patienten detektiert werden, die eine Pouchitis erlitten. Dieser Zusammenhang fand sich in der hier untersuchten Patientenkohorte nicht. Anhand der erhobenen Ergebnisse dieser Studie lässt sich jedoch ein protektiver Effekt einer erhaltenen Mesalazintherapie hinsichtlich einer Stuhlinkontinenz ableiten. Dass lediglich fünf der insgesamt 27 Patienten, die postoperativ unter Inkontinenz litten, eine Pouchexstirpation erhielten, kann auf zweierlei Weise interpretiert werden: Zum einen sollte an dieser Stelle erneut auf den nicht standardisierten Follow-up-Zeitraum hingewiesen werden, welcher möglicherweise eine Verzerrung der Ergebnisse bedingt. Zum anderen könnte das Verhältnis wiederum ein Indiz für den Erfolg des diagnostischen und interventionellen Komplikationsmanagements im Analysezentrum sein. So wird beispielsweise durch eine Analmanometrie und eine Endosonographie des Analkanals zunächst die

zugrundeliegende Ursache der Sphinkterinsuffizienz eruiert<sup>135</sup>. Liegt der Inkontinenz keine Schädigung der muskulären Sphinkteranteile zugrunde, die meist durch Geburtstraumata oder Fisteloperationen bedingt ist<sup>135</sup>, ist durch ein Bio-Feedback-Training nachgewiesenermaßen in vielen Fällen eine verbesserte Funktion des Schließmuskels zu erzielen<sup>135,174</sup>. Darüber hinaus wurden in der vorliegenden Kohorte Operationen zur Implantation von Neurostimulationssonden oder die neurostimulierte Gracilisplastik durchgeführt, um die postoperative Kontinenz zu verbessern. Dennoch wird auch durch die vorliegende Studie deutlich, dass die Pouchfunktion in Form der Kontinenz neben dem Fistelleiden einer der Determinanten für den Erfolg des operativen Konzepts der restaurativen Proktokolektomie mit ileo-J-pouchanaler Anastomose ist.

Zusammenfassend konnte in der vorliegenden Analyse ein sehr zufriedenstellender Operationserfolg mit einem geringen Prozentsatz notwendiger Pouchexstirpationen verzeichnet werden. Das Fundament der guten operativen Ergebnisse bildet dabei eine langjährige Expertise des verantwortlichen Operateurs sowie ein umfassendes Vor- und Nachsorgekonzept des Analyse zentrums. Bausteine wie ein dezidiertes präoperatives Patienten-Assessment, ein interdisziplinäres Behandlungsteam, ein standardisiertes perioperatives Management sowie das zeitnahe Handeln bei möglichen postoperativen Komplikationen sind bezüglich des postoperativen Outcome wegweisend. Die vorliegende Analyse macht einen weiteren Aspekt deutlich, der in bislang verfügbaren Studien unterrepräsentiert ist: Im Rahmen der Operationsvorbereitung sollten Möglichkeiten, die das perioperative Risiko minimieren, präinterventionell ausgeschöpft werden. Dies gilt im Besonderen für die Verbesserung der körperlichen Konstitution bei Patienten mit Untergewicht, Malnutrition oder schwerer Erkrankungsaktivität. So konnte in der vorliegenden Arbeit unter anderem der positive Effekt der präoperativen parenteralen Ernährung belegt werden. Aus der Gruppe der patientenspezifischen Charakteristika stand das Übergewicht nicht nur in einem Zusammenhang zu diversen postoperativen Komplikationen, sondern auch zum Scheitern des Konzeptes der restaurativen Proktokolektomie mit ileo-J-pouchanaler Anastomose und einer notwendig werdenden Pouchexstirpation. Bestrebungen, das Gewicht zunächst zu reduzieren bevor die Operation erfolgt, könnten daher einen positiven Einfluss auf das postoperative Outcome haben. Darüber hinaus sollte eine langjährige vor allem kombinierte Immunsuppression präoperativ nach Möglichkeit reduziert oder bestenfalls ausgeschlichen werden. In der vorliegenden Analyse erhöhte beispielsweise eine Adalimumab-Therapie die Wahrscheinlichkeit des Auftretens der Frühkomplikation einer Pouch-Fistel. In Zweifelsfällen sollte eher die dreizeitige Operationsstrategie vorgezogen werden, die in dem untersuchten Kollektiv mit einem sehr zufriedenstellenden postoperativen Ergebnis verbunden war. Die medikamentöse Colitis ulcerosa-Therapie unterliegt überdies



einem ständigen Wandel des wissenschaftlichen Fortschritts. So wurden Substanzen wie Tofacitinib zum Zeitpunkt der Datenerhebung für diese Arbeit lediglich im Rahmen von Studien eingesetzt und sind heute Teil der Leitlinien-Therapie<sup>38</sup>. Gerade für neuere Wirkstoffe sollten künftig weitere Analysen möglicher Zusammenhänge zu postoperativen Komplikationen angestrebt werden, um neue Erkenntnisse zu generieren.

Ein einzelner prädiktiver Marker für postoperative Komplikationen konnte in der vorliegenden Studie nicht ermittelt werden, was mit Blick auf die vielfältigen Komplikationen aus klinischer Sicht auch nicht zu erwarten war. Das CRP als einzelnes laborserologisches risikobestimmendes Messinstrument muss nach den Ergebnissen der vorliegenden Studie im Gegensatz zur Meinung anderer Autoren jedoch als ungeeignet betrachtet werden<sup>38-40</sup>. Die Patientenfälle, die Krankungsausprägungen sowie die Indikation zur Operation sind dafür zu individuell und einzelne Bausteine müssen kombiniert betrachtet und gewichtet werden.

In der vorliegenden Analyse bestand insgesamt ein Trend zu schwerwiegenden Komplikationen für das männliche Geschlecht. Postoperative Major-Komplikationen wie das Auftreten von Fisteln, insbesondere von Analfisteln sowie eine Stuhlinkontinenz erhöhten das Risiko des vollständigen Pouchversagens signifikant. Aus der Gruppe der präoperativen, patientenspezifischen Charakteristika stand lediglich das Übergewicht in einem Zusammenhang zum Scheitern des Konzeptes der restaurativen Proktokolektomie mit ileo-J-pouchanaler Anastomose. Die häufigste dokumentierte Major-Komplikation war die pelvine Sepsis, welche ebenso wie Pouch-Abszesse gehäuft nach zweizeitiger Operation auftrat. Die Relevanz des präoperativen Patientenscreenings macht überdies der Zusammenhang zwischen der Höhe des präoperativen CRP und der Leukozytenanzahl zu septischen Komplikationen wie Pouch-Abszessen und der pelvinen Sepsis deutlich. Auch eine Anastomoseninsuffizienz wurde mit einem Anstieg der präoperativen Leukozyten im Analysekollektiv wahrscheinlicher. Die Komplikation einer Anastomoseninsuffizienz erwies sich zudem als Prädiktor für späte Pouch-Fisteln, welche ebenso wie pouchovaginale Fisteln und die postoperative Stuhlinkontinenz gehäuft bei einem erhöhten BMI (späte Pouchfisteln; pouchovaginale Fisteln) beziehungsweise Übergewicht (Stuhlinkontinenz) auftraten. Eine konventionell-offene Operation prädestinierte zudem zur Entwicklung einer Stuhlinkontinenz, die sich gehäuft bei aktiven Rauchern zeigte.

Insgesamt konnte jedoch lediglich eine geringe Anzahl schwerwiegender postoperativer Komplikationen und notwendiger Pouchexstirpationen ermittelt werden. Die vorliegende Arbeit ist mit einem Pouchüberleben von 94,8 % nach fünf Jahren ein Indiz dafür, dass die restaurative Proktokolektomie mit ileo-J-pouchanaler Anastomose als Alternative zu andauernder und kombinierter Immunsuppression aufgefasst werden kann. Die zunehmende Weiterentwicklung der medikamentösen Therapie chronisch entzündlicher Darmerkrankungen birgt die Gefahr, dass eine Proktokolektomie als Ultima ratio fehlgedeutet wird, obwohl der

einzelne Patient möglicherweise von einer früheren operativen Intervention mit nachfolgender Verbesserung der Lebensqualität profitieren würde.

Die vorliegende Studie ist in erster Linie durch das zugrunde liegende retrospektive Design in ihrer Aussagekraft limitiert. Ohne eine Randomisierung als Grundlage der Analyse kann ein gewisser Bias nicht vollends ausgeschlossen werden, obgleich das randomisierte Konzept unter ethischen Aspekten als fragwürdig zu werten ist. Die statistische Analyse wurde darüber hinaus ohne einen fest definierten Follow-up-Zeitraum durchgeführt, wie er einer prospektiven Studie zugrunde liegt. Zudem ist die maximale Nachbeobachtungszeit von knapp zehn Jahren im Falle der restaurativen Proktokolektomie mit ileo-J-pouchanaler Anastomose vermutlich zu kurz, um fundierte Aussagen über die Langzeitfunktion des Pouch zu treffen. Postoperative Vorstellungen in anderen Institutionen als dem Erhebungszentrum zum Management postoperativer Komplikationen sind ebenso nicht auszuschließen und könnten, wenn sie denn bekannt wären, die Ergebnisse beeinflussen. Mit Rücksicht auf die sehr große Anzahl möglicher Variablen und Störgrößen ist das Patientenkollektiv von 273 Patienten eher klein, was die Aussagekraft der erhobenen Ergebnisse schwächt. Mögliche Mehrfachtestungen ohne Adjustierung können nicht sicher ausgeschlossen werden und erhöhen überdies die Wahrscheinlichkeit falsch positiver Ergebnisse.

Nichtsdestoweniger leistet die vorliegende Arbeit einen fundierten Beitrag zur Hypothesenbildung möglicher prädiktiver komplikationsbestimmender Faktoren künftiger Analysen, die das Management und das postoperative Outcome nach Proktokolektomie mit ileo-J-pouchanaler Anastomose in den Fokus rücken. Zugleich gibt sie Entscheidungshinweise, für wen und in welcher Weise eine ileoanale J-Pouchanlage bei Colitis ulcerosa-Patienten eine erfolgsversprechende Therapie sein kann, die wesentlich zur Verbesserung der Lebensqualität Betroffener beitragen kann.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Yu YR, Rodriguez JR. Clinical presentation of Crohn's, ulcerative colitis, and indeterminate colitis: Symptoms, extraintestinal manifestations, and disease phenotypes. *Semin Pediatr Surg* 2017; **26**(6): 349-55.
2. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005; **19 Suppl A**: 5A-36A.
3. Geboes K, De Hertogh G. Indeterminate colitis. *Inflammatory bowel diseases* 2003; **9**(5): 324-31.
4. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet (London, England)* 2018; **390**(10114): 2769-78.
5. Kaplan GG. The global burden of IBD: from 2015 to 2025. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology* 2015; **12**(12): 720-7.
6. Mak WY, Zhao M, Ng SC, Burisch J. The epidemiology of inflammatory bowel disease: East meets west. *J Gastroenterol Hepatol* 2020; **35**(3): 380-9.
7. Göke M, Kroesen A, Klump B, Hoffmann J. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen Handbuch für Klinik und Praxis: Thieme : Stuttgart; 2009.
8. Grone J, Lorenz EM, Seifarth C, Seeliger H, Kreis ME, Mueller MH. Timing of surgery in ulcerative colitis in the biologic therapy era-the patient's perspective. *International journal of colorectal disease* 2018; **33**(10): 1429-35.
9. Patil DT, Odze RD. Backwash Is Hogwash: The Clinical Significance of Ileitis in Ulcerative Colitis. *Am J Gastroenterol* 2017; **112**(8): 1211-4.
10. Kucharzik T, Koletzko S, Kannengiesser K, Dignass A. Ulcerative Colitis-Diagnostic and Therapeutic Algorithms. *Dtsch Arztebl Int* 2020; **117**(33-34): 564-74.
11. Ott C, Obermeier F, Thieler S, et al. The incidence of inflammatory bowel disease in a rural region of Southern Germany: a prospective population-based study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; **20**(9): 917-23.
12. Loftus EV, Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* 2004; **126**(6): 1504-17.
13. Levine A. Pediatric inflammatory bowel disease: is it different? *Dig Dis* 2009; **27**(3): 212-4.
14. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2011; **140**(6): 1785-94.
15. da Silva BC, Lyra AC, Rocha R, Santana GO. Epidemiology, demographic characteristics and prognostic predictors of ulcerative colitis. *World journal of gastroenterology* 2014; **20**(28): 9458-67.

16. Loftus CG, Loftus EV, Jr., Harmsen WS, et al. Update on the incidence and prevalence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940-2000. *Inflammatory bowel diseases* 2007; **13**(3): 254-61.
17. Souza MH, Troncon LE, Rodrigues CM, et al. [Trends in the occurrence (1980-1999) and clinical features of Crohn's disease and ulcerative colitis in a university hospital in southeastern Brazil]. *Arq Gastroenterol* 2002; **39**(2): 98-105.
18. Henderson P, Hansen R, Cameron FL, et al. Rising incidence of pediatric inflammatory bowel disease in Scotland. *Inflammatory bowel diseases* 2012; **18**(6): 999-1005.
19. Pant C, Anderson MP, Deshpande A, et al. Trends in hospitalizations of children with inflammatory bowel disease within the United States from 2000 to 2009. *J Investig Med* 2013; **61**(6): 1036-8.
20. Lindberg E, Lindquist B, Holmquist L, Hildebrand H. Inflammatory bowel disease in children and adolescents in Sweden, 1984-1995. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; **30**(3): 259-64.
21. Jakobsen C, Bartek J, Jr., Wewer V, et al. Differences in phenotype and disease course in adult and paediatric inflammatory bowel disease--a population-based study. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2011; **34**(10): 1217-24.
22. Ordas I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ. Ulcerative colitis. *Lancet (London, England)* 2012; **380**(9853): 1606-19.
23. Bernstein CN, Rawsthorne P, Cheang M, Blanchard JF. A population-based case control study of potential risk factors for IBD. *Am J Gastroenterol* 2006; **101**(5): 993-1002.
24. de Souza HS, Fiocchi C. Immunopathogenesis of IBD: current state of the art. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology* 2016; **13**(1): 13-27.
25. Vermeire S, Rutgeerts P. Current status of genetics research in inflammatory bowel disease. *Genes Immun* 2005; **6**(8): 637-45.
26. Wehkamp J, Gotz M, Herrlinger K, Steurer W, Stange EF. Inflammatory Bowel Disease. *Dtsch Arztebl Int* 2016; **113**(5): 72-82.
27. Vermeire S. Review article: genetic susceptibility and application of genetic testing in clinical management of inflammatory bowel disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2006; **24 Suppl 3**: 2-10.
28. Halfvarson J, Jess T, Magnuson A, et al. Environmental factors in inflammatory bowel disease: a co-twin control study of a Swedish-Danish twin population. *Inflammatory bowel diseases* 2006; **12**(10): 925-33.
29. Bernstein CN. Review article: changes in the epidemiology of inflammatory bowel disease-clues for aetiology. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2017; **46**(10): 911-9.
30. Cui G, Yuan A. A Systematic Review of Epidemiology and Risk Factors Associated With Chinese Inflammatory Bowel Disease. *Frontiers in medicine* 2018; **5**: 183.

31. Samuel S, Ingle SB, Dhillon S, et al. Cumulative incidence and risk factors for hospitalization and surgery in a population-based cohort of ulcerative colitis. *Inflammatory bowel diseases* 2013; **19**(9): 1858-66.
32. Michielan A, D'Inca R. Intestinal Permeability in Inflammatory Bowel Disease: Pathogenesis, Clinical Evaluation, and Therapy of Leaky Gut. *Mediators Inflamm* 2015; **2015**: 628157.
33. Pullan RD, Thomas GA, Rhodes M, et al. Thickness of adherent mucus gel on colonic mucosa in humans and its relevance to colitis. *Gut* 1994; **35**(3): 353-9.
34. Schaubeck M, Clavel T, Calasan J, et al. Dysbiotic gut microbiota causes transmissible Crohn's disease-like ileitis independent of failure in antimicrobial defence. *Gut* 2016; **65**(2): 225-37.
35. Ohkusa T, Okayasu I, Ogihara T, Morita K, Ogawa M, Sato N. Induction of experimental ulcerative colitis by *Fusobacterium varium* isolated from colonic mucosa of patients with ulcerative colitis. *Gut* 2003; **52**(1): 79-83.
36. Zundler S, Neurath MF. Immunopathogenesis of inflammatory bowel diseases: functional role of T cells and T cell homing. *Clin Exp Rheumatol* 2015; **33**(4 Suppl 92): S19-28.
37. Lord JD. Promises and paradoxes of regulatory T cells in inflammatory bowel disease. *World journal of gastroenterology* 2015; **21**(40): 11236-45.
38. Kucharzik T, Dignass A, Siegmund B. *Z Gastroenterol* 2020; **58**(12): 1209-32.
39. Rodgers AD, Cummins AG. CRP correlates with clinical score in ulcerative colitis but not in Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2007; **52**(9): 2063-8.
40. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. C-reactive protein as a marker for inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases* 2004; **10**(5): 661-5.
41. Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, et al. C-reactive protein: a predictive factor and marker of inflammation in inflammatory bowel disease. Results from a prospective population-based study. *Gut* 2008; **57**(11): 1518-23.
42. Ayling RM, Kok K. Fecal Calprotectin. *Adv Clin Chem* 2018; **87**: 161-90.
43. Melmed GY, Elashoff R, Chen GC, et al. Predicting a change in diagnosis from ulcerative colitis to Crohn's disease: a nested, case-control study. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2007; **5**(5): 602-8; quiz 525.
44. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis. *Lancet (London, England)* 2017; **389**(10080): 1756-70.
45. Balestrieri P, Ribolsi M, Guarino MPL, Emerenziani S, Altomare A, Cicala M. Nutritional Aspects in Inflammatory Bowel Diseases. *Nutrients* 2020; **12**(2).
46. Goh J, O'Morain CA. Review article: nutrition and adult inflammatory bowel disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2003; **17**(3): 307-20.

47. Glick SR, Carvalho RS. Inflammatory bowel disease. *Pediatr Rev* 2011; **32**(1): 14-24; quiz 5.
48. Buderus S, Scholz D, Behrens R, et al. Inflammatory bowel disease in pediatric patients: Characteristics of newly diagnosed patients from the CEDATA-GPGE Registry. *Dtsch Arztebl Int* 2015; **112**(8): 121-7.
49. Greuter T, Vavricka SR. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease - epidemiology, genetics, and pathogenesis. *Expert review of gastroenterology & hepatology* 2019; **13**(4): 307-17.
50. Boonstra K, Beuers U, Ponsioen CY. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis: a systematic review. *J Hepatol* 2012; **56**(5): 1181-8.
51. Monsen U, Sorstad J, Hellers G, Johansson C. Extracolonic diagnoses in ulcerative colitis: an epidemiological study. *Am J Gastroenterol* 1990; **85**(6): 711-6.
52. Rogler G, Scholmerich J. [Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease]. *Med Klin (Munich)* 2004; **99**(3): 123-30.
53. Stiehl A, Benz C, Sauer P. Primary sclerosing cholangitis. *Can J Gastroenterol* 2000; **14**(4): 311-5.
54. Soetikno RM, Lin OS, Heidenreich PA, Young HS, Blackstone MO. Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2002; **56**(1): 48-54.
55. Loftus EV, Jr., Harewood GC, Loftus CG, et al. PSC-IBD: a unique form of inflammatory bowel disease associated with primary sclerosing cholangitis. *Gut* 2005; **54**(1): 91-6.
56. Talwalkar JA, Lindor KD. Primary sclerosing cholangitis. *Inflammatory bowel diseases* 2005; **11**(1): 62-72.
57. Mitchell SA, Thyssen M, Orchard TR, Jewell DP, Fleming KA, Chapman RW. Cigarette smoking, appendectomy, and tonsillectomy as risk factors for the development of primary sclerosing cholangitis: a case control study. *Gut* 2002; **51**(4): 567-73.
58. Manguso F, Sanges M, Staiano T, et al. Cigarette smoking and appendectomy are risk factors for extraintestinal manifestations in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2004; **99**(2): 327-34.
59. Mattar MC, Lough D, Pishvaian MJ, Charabaty A. Current management of inflammatory bowel disease and colorectal cancer. *Gastrointest Cancer Res* 2011; **4**(2): 53-61.
60. Ekbohm A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. *N Engl J Med* 1990; **323**(18): 1228-33.
61. Feagins LA, Souza RF, Spechler SJ. Carcinogenesis in IBD: potential targets for the prevention of colorectal cancer. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology* 2009; **6**(5): 297-305.
62. Itzkowitz SH, Yio X. Inflammation and cancer IV. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: the role of inflammation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004; **287**(1): G7-17.

63. Kang M, Martin A. Microbiome and colorectal cancer: Unraveling host-microbiota interactions in colitis-associated colorectal cancer development. *Semin Immunol* 2017; **32**: 3-13.
64. Grivennikov SI. Inflammation and colorectal cancer: colitis-associated neoplasia. *Semin Immunopathol* 2013; **35**(2): 229-44.
65. Goldman H. Significance and detection of dysplasia in chronic colitis. *Cancer* 1996; **78**(11): 2261-3.
66. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 2001; **48**(4): 526-35.
67. Selinger CP, Andrews JM, Titman A, et al. Long-term follow-up reveals low incidence of colorectal cancer, but frequent need for resection, among Australian patients with inflammatory bowel disease. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2014; **12**(4): 644-50.
68. LeBlanc K, Mosli MH, Parker CE, MacDonald JK. The impact of biological interventions for ulcerative colitis on health-related quality of life. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (9): CD008655.
69. Timmer A, Patton PH, Chande N, McDonald JW, MacDonald JK. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; (5): CD000478.
70. Marshall JK, Irvine EJ. Rectal corticosteroids versus alternative treatments in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 1997; **40**(6): 775-81.
71. Wang Y, Parker CE, Bhanji T, Feagan BG, MacDonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; **4**: CD000543.
72. Abdulrazeg O, Li B, Epstein J, Guideline C. Management of ulcerative colitis: summary of updated NICE guidance. *BMJ* 2019; **367**: 15897.
73. Velayos FS, Terdiman JP, Walsh JM. Effect of 5-aminosalicylate use on colorectal cancer and dysplasia risk: a systematic review and metaanalysis of observational studies. *Am J Gastroenterol* 2005; **100**(6): 1345-53.
74. Losurdo G, Iannone A, Contaldo A, Ierardi E, Di Leo A, Principi M. Escherichia coli Nissle 1917 in Ulcerative Colitis Treatment: Systematic Review and Meta-analysis. *J Gastrointestin Liver Dis* 2015; **24**(4): 499-505.
75. Sandborn WJ, Su C, Panes J. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med* 2017; **377**(5): 496-7.
76. Delaini GG, Scaglia M, Colucci G, Hulten L. The ileoanal pouch procedure in the long-term perspective: a critical review. *Techniques in coloproctology* 2005; **9**(3): 187-92.
77. Helavirta I, Lehto K, Huhtala H, Hyoty M, Collin P, Aitola P. Pouch failures following restorative proctocolectomy in ulcerative colitis. *International journal of colorectal disease* 2020; **35**(11): 2027-33.

78. Liu S, Eisenstein S. State-of-the-art surgery for ulcerative colitis. *Langenbecks Arch Surg* 2021; **406**(6): 1751-61.
79. Feuerstein JD, Akbari M, Tapper EB, Cheifetz AS. Systematic review and meta-analysis of third-line salvage therapy with infliximab or cyclosporine in severe ulcerative colitis. *Ann Gastroenterol* 2016; **29**(3): 341-7.
80. Randall J, Singh B, Warren BF, Travis SP, Mortensen NJ, George BD. Delayed surgery for acute severe colitis is associated with increased risk of postoperative complications. *The British journal of surgery* 2010; **97**(3): 404-9.
81. Leppkes M, Ganslmayer M, Strauss R, Neurath MF. [Toxic megacolon]. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2015; **110**(7): 500-5.
82. Giambusso M, Fransvea P, Pepe G, Sganga G. Bowel perforation due to chronic idiopathic megacolon: Case report and literature review. *Int J Surg Case Rep* 2022; **91**: 106777.
83. Sheth SG, LaMont JT. Toxic megacolon. *Lancet (London, England)* 1998; **351**(9101): 509-13.
84. Gan SI, Beck PL. A new look at toxic megacolon: an update and review of incidence, etiology, pathogenesis, and management. *Am J Gastroenterol* 2003; **98**(11): 2363-71.
85. Pal S, Sahni P, Pande GK, Acharya SK, Chattopadhyay TK. Outcome following emergency surgery for refractory severe ulcerative colitis in a tertiary care centre in India. *BMC Gastroenterol* 2005; **5**: 39.
86. Ziv Y, Fazio VW, Church JM, Milsom JW, Schroeder TK. Safety of urgent restorative proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis for fulminant colitis. *Diseases of the colon and rectum* 1995; **38**(4): 345-9.
87. Befrits R, Ljung T, Jaramillo E, Rubio C. Low-grade dysplasia in extensive, long-standing inflammatory bowel disease: a follow-up study. *Diseases of the colon and rectum* 2002; **45**(5): 615-20.
88. Lim CH, Dixon MF, Vail A, Forman D, Lynch DA, Axon AT. Ten year follow up of ulcerative colitis patients with and without low grade dysplasia. *Gut* 2003; **52**(8): 1127-32.
89. Ullman T, Croog V, Harpaz N, Sachar D, Itzkowitz S. Progression of flat low-grade dysplasia to advanced neoplasia in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003; **125**(5): 1311-9.
90. Alessandrini L, Kohn A, Capaldi M, Guadagni I, Scotti A, Tersigni R. Adenocarcinoma below stapled ileoanal anastomosis after restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. *Updates Surg* 2012; **64**(2): 149-52.
91. Ota H, Yamazaki K, Endoh W, et al. Adenocarcinoma arising below an ileoanal anastomosis after restorative proctocolectomy for ulcerative colitis: report of a case. *Surg Today* 2007; **37**(7): 596-9.
92. Das P, Johnson MW, Tekkis PP, Nicholls RJ. Risk of dysplasia and adenocarcinoma following restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. *Colorectal disease : the*



- official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland* 2007; **9**(1): 15-27.
93. Panier-Suffat L, Marracino M, Resegotti A, et al. Anal transitional zone adenocarcinoma following restorative proctocolectomy for ulcerative colitis: case report and review of literature. *Acta Gastroenterol Belg* 2009; **72**(4): 441-3.
  94. Lichtenstein GR, Cohen R, Yamashita B, Diamond RH. Quality of life after proctocolectomy with ileoanal anastomosis for patients with ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 2006; **40**(8): 669-77.
  95. Heuschen UA, Heuschen G, Rudek B, Hinz U, Stern J, Herfarth C. [Long-term quality of life after continence-preserving proctocolectomy for ulcerative colitis and familial adenomatous polyposis]. *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizen* 1998; **69**(10): 1052-8.
  96. Ross H, Steele SR, Varma M, et al. Practice parameters for the surgical treatment of ulcerative colitis. *Diseases of the colon and rectum* 2014; **57**(1): 5-22.
  97. Griffiths AM. Growth retardation in early-onset inflammatory bowel disease: should we monitor and treat these patients differently? *Dig Dis* 2009; **27**(3): 404-11.
  98. Heuschkel R, Salvestrini C, Beattie RM, Hildebrand H, Walters T, Griffiths A. Guidelines for the management of growth failure in childhood inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases* 2008; **14**(6): 839-49.
  99. Amaro F, Chiarelli F. Growth and Puberty in Children with Inflammatory Bowel Diseases. *Biomedicines* 2020; **8**(11).
  100. Parks AG, Nicholls RJ. Proctocolectomy without ileostomy for ulcerative colitis. *Br Med J* 1978; **2**(6130): 85-8.
  101. IBD Relief. Restorative proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis (IPAA) - J-pouch. o. J. <https://www.ibdrelief.com/learn/treatment/surgery/restorative-proctocolectomy-with-ileal-pouch-anal-anastomosis-ipaa> (Zuletzt abgerufen am 23.07.2022)
  102. Pellino G, Keller DS, Sampietro GM, et al. Inflammatory bowel disease position statement of the Italian Society of Colorectal Surgery (SICCR): ulcerative colitis. *Techniques in coloproctology* 2020; **24**(5): 397-419.
  103. Nicholls RJ, Pezim ME. Restorative proctocolectomy with ileal reservoir for ulcerative colitis and familial adenomatous polyposis: a comparison of three reservoir designs. *The British journal of surgery* 1985; **72**(6): 470-4.
  104. Utsunomiya J, Iwama T, Imajo M, et al. Total colectomy, mucosal proctectomy, and ileoanal anastomosis. *Diseases of the colon and rectum* 1980; **23**(7): 459-66.
  105. Nicholls RJ. Restorative proctocolectomy with ileal reservoir: indications and results. *Schweiz Med Wochenschr* 1990; **120**(14): 485-8.
  106. Lovegrove RE, Heriot AG, Constantinides V, et al. Meta-analysis of short-term and long-term outcomes of J, W and S ileal reservoirs for restorative proctocolectomy. *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland* 2007; **9**(4): 310-20.

107. McCormick PH, Guest GD, Clark AJ, et al. The ideal ileal-pouch design: a long-term randomized control trial of J- vs W-pouch construction. *Diseases of the colon and rectum* 2012; **55**(12): 1251-7.
108. Utsunomiya J. [Development of ileal J-pouch anal anastomosis]. *Nihon Geka Gakkai zasshi* 1997; **98**(4): 443-8.
109. Cottone M, Scimeca D, Mocciaro F, Civitavecchia G, Perricone G, Orlando A. Clinical course of ulcerative colitis. *Dig Liver Dis* 2008; **40 Suppl 2**: S247-52.
110. McGuire BB, Brannigan AE, O'Connell PR. Ileal pouch-anal anastomosis. *The British journal of surgery* 2007; **94**(7): 812-23.
111. Heuschen G, Heuschen UA. Chirurgische Therapie der Colitis ulcerosa im Kindesalter. *Monatsschr Kinderheilkd* 2004; **152**: 153–61.
112. Hardt J, Kienle P. [The technique of restorative proctocolectomy with ileal Jpouch : Standards and controversies]. *Der Chirurg; Zeitschrift fur alle Gebiete der operativen Medizen* 2017; **88**(7): 559-65.
113. Nicholls RJ, Holt SD, Lubowski DZ. Restorative proctocolectomy with ileal reservoir. Comparison of two-stage vs. three-stage procedures and analysis of factors that might affect outcome. *Diseases of the colon and rectum* 1989; **32**(4): 323-6.
114. Selvasekar CR, Cima RR, Larson DW, et al. Effect of infliximab on short-term complications in patients undergoing operation for chronic ulcerative colitis. *J Am Coll Surg* 2007; **204**(5): 956-62; discussion 62-3.
115. Shen B. Impact of preoperative infliximab use on postoperative infectious complications in ulcerative colitis: the price we have to pay? *Inflammatory bowel diseases* 2008; **14**(7): 1019-21.
116. Ferrante M, D'Hoore A, Vermeire S, et al. Corticosteroids but not infliximab increase short-term postoperative infectious complications in patients with ulcerative colitis. *Inflammatory bowel diseases* 2009; **15**(7): 1062-70.
117. Mor IJ, Vogel JD, da Luz Moreira A, Shen B, Hammel J, Remzi FH. Infliximab in ulcerative colitis is associated with an increased risk of postoperative complications after restorative proctocolectomy. *Diseases of the colon and rectum* 2008; **51**(8): 1202-7; discussion 7-10.
118. Plietz MC, Kayal M, Rizvi A, et al. Slow and Steady Wins the Race: A Solid Case for a 3-Stage Approach in Ulcerative Colitis. *Diseases of the colon and rectum* 2021; **64**(12): 1511-20.
119. Oresland T, Bemelman WA, Sampietro GM, et al. European evidence based consensus on surgery for ulcerative colitis. *Journal of Crohn's & colitis* 2015; **9**(1): 4-25.
120. Lovegrove RE, Tilney HS, Remzi FH, Nicholls RJ, Fazio VW, Tekkis PP. To divert or not to divert: A retrospective analysis of variables that influence ileostomy omission in ileal pouch surgery. *Arch Surg* 2011; **146**(1): 82-8.

121. Seifarth C, Grone J, Slavova N, Siegmund B, Buhr HJ, Ritz JP. [Proctocolectomy in ulcerative colitis : is a multistep procedure in cases of immunosuppression advisable?]. *Der Chirurg; Zeitschrift fur alle Gebiete der operativen Medizen* 2013; **84**(9): 802-8.
122. Ahmed Ali U, Keus F, Heikens JT, et al. Open versus laparoscopic (assisted) ileo pouch anal anastomosis for ulcerative colitis and familial adenomatous polyposis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (1): CD006267.
123. Singh P, Bhangu A, Nicholls RJ, Tekkis P. A systematic review and meta-analysis of laparoscopic vs open restorative proctocolectomy. *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland* 2013; **15**(7): e340-51.
124. Bartels SA, D'Hoore A, Cuesta MA, Bendsorp AJ, Lucas C, Bemelman WA. Significantly increased pregnancy rates after laparoscopic restorative proctocolectomy: a cross-sectional study. *Annals of surgery* 2012; **256**(6): 1045-8.
125. Beyer-Berjot L, Maggiori L, Birnbaum D, Lefevre JH, Berdah S, Panis Y. A total laparoscopic approach reduces the infertility rate after ileal pouch-anal anastomosis: a 2-center study. *Annals of surgery* 2013; **258**(2): 275-82.
126. Bartels SA, Vlug MS, Henneman D, Ponsioen CY, Tanis PJ, Bemelman WA. Less adhesiolysis and hernia repair during completion proctocolectomy after laparoscopic emergency colectomy for ulcerative colitis. *Surg Endosc* 2012; **26**(2): 368-73.
127. Hull TL, Joyce MR, Geisler DP, Coffey JC. Adhesions after laparoscopic and open ileal pouch-anal anastomosis surgery for ulcerative colitis. *The British journal of surgery* 2012; **99**(2): 270-5.
128. Ambe PC, Möslein G. Ileoanaler Pouch. *coloproctology* 2019; **41**: 1–6
129. Lovegrove RE, Constantinides VA, Heriot AG, et al. A comparison of hand-sewn versus stapled ileal pouch anal anastomosis (IPAA) following proctocolectomy: a meta-analysis of 4183 patients. *Annals of surgery* 2006; **244**(1): 18-26.
130. Araki T, Okita Y, Fujikawa H, Inoue Y, Mohri Y, Kusunoki M. Full mucosal proctectomy initiated below the dentate line may prevent the development of a perianal fistula after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis. *Dig Surg* 2013; **30**(3): 219-24.
131. Ng KS, Gonsalves SJ, Sagar PM. Ileal-anal pouches: A review of its history, indications, and complications. *World journal of gastroenterology* 2019; **25**(31): 4320-42.
132. Bach SP, Mortensen NJ. Ileal pouch surgery for ulcerative colitis. *World journal of gastroenterology* 2007; **13**(24): 3288-300.
133. Fazio VW, Kiran RP, Remzi FH, et al. Ileal pouch anal anastomosis: analysis of outcome and quality of life in 3707 patients. *Annals of surgery* 2013; **257**(4): 679-85.
134. Mark-Christensen A, Erichsen R, Brandsborg S, et al. Pouch failures following ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis. *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland* 2018; **20**(1): 44-52.
135. Kroesen AJ. [Surgical strategy to save ileoanal pouch reconstruction]. *Der Chirurg; Zeitschrift fur alle Gebiete der operativen Medizen* 2017; **88**(7): 574-81.

136. MacRae HM, McLeod RS, Cohen Z, O'Connor BI, Ton EN. Risk factors for pelvic pouch failure. *Diseases of the colon and rectum* 1997; **40**(3): 257-62.
137. Gemlo BT, Wong WD, Rothenberger DA, Goldberg SM. Ileal pouch-anal anastomosis. Patterns of failure. *Arch Surg* 1992; **127**(7): 784-6; discussion 7.
138. Manilich E, Remzi FH, Fazio VW, Church JM, Kiran RP. Prognostic modeling of preoperative risk factors of pouch failure. *Diseases of the colon and rectum* 2012; **55**(4): 393-9.
139. Foley EF, Schoetz DJ, Jr., Roberts PL, et al. Rediversion after ileal pouch-anal anastomosis. Causes of failures and predictors of subsequent pouch salvage. *Diseases of the colon and rectum* 1995; **38**(8): 793-8.
140. Kennedy ED, Rothwell DM, Cohen Z, McLeod RS. Increased experience and surgical technique lead to improved outcome after ileal pouch-anal anastomosis: a population-based study. *Diseases of the colon and rectum* 2006; **49**(7): 958-65.
141. Hicks CW, Hodin RA, Bordeianou L. Semi-urgent surgery in hospitalized patients with severe ulcerative colitis does not increase overall J-pouch complications. *American journal of surgery* 2014; **207**(2): 281-7.
142. Meagher AP, Farouk R, Dozois RR, Kelly KA, Pemberton JH. J ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis: complications and long-term outcome in 1310 patients. *The British journal of surgery* 1998; **85**(6): 800-3.
143. Fazio VW, Tekkis PP, Remzi F, et al. Quantification of risk for pouch failure after ileal pouch anal anastomosis surgery. *Annals of surgery* 2003; **238**(4): 605-14; discussion 14-7.
144. Ording Olsen K, Juul S, Berndtsson I, Oresland T, Laurberg S. Ulcerative colitis: female fecundity before diagnosis, during disease, and after surgery compared with a population sample. *Gastroenterology* 2002; **122**(1): 15-9.
145. Hueting WE, Buskens E, van der Tweel I, Gooszen HG, van Laarhoven CJ. Results and complications after ileal pouch anal anastomosis: a meta-analysis of 43 observational studies comprising 9,317 patients. *Dig Surg* 2005; **22**(1-2): 69-79.
146. Batista D, Raffals L. Role of intestinal bacteria in the pathogenesis of pouchitis. *Inflammatory bowel diseases* 2014; **20**(8): 1481-6.
147. Ferrante M, Declerck S, De Hertogh G, et al. Outcome after proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis. *Inflammatory bowel diseases* 2008; **14**(1): 20-8.
148. Fleshner P, Ippoliti A, Dubinsky M, et al. Both preoperative perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody and anti-CBir1 expression in ulcerative colitis patients influence pouchitis development after ileal pouch-anal anastomosis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2008; **6**(5): 561-8.
149. Gionchetti P, Calabrese C, Laureti S, Poggioli G, Rizzello F. Pouchitis: Clinical Features, Diagnosis, and Treatment. *Int J Gen Med* 2021; **14**: 3871-9.

150. Landy J, Al-Hassi HO, McLaughlin SD, et al. Etiology of pouchitis. *Inflammatory bowel diseases* 2012; **18**(6): 1146-55.
151. Shen B. Diagnosis and treatment of patients with pouchitis. *Drugs* 2003; **63**(5): 453-61.
152. Hoda KM, Collins JF, Knigge KL, Deveney KE. Predictors of pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis: a retrospective review. *Diseases of the colon and rectum* 2008; **51**(5): 554-60.
153. Pavlides M, Cleland J, Rahman M, et al. Outcomes after ileal pouch anal anastomosis in patients with primary sclerosing cholangitis. *Journal of Crohn's & colitis* 2014; **8**(7): 662-70.
154. Lian L, Fazio VW, Lavery IC, Hammel J, Remzi FH, Shen B. Evaluation of association between precolectomy thrombocytosis and the occurrence of inflammatory pouch disorders. *Diseases of the colon and rectum* 2009; **52**(11): 1912-8.
155. Kroesen AJ, Dullat S, Schulzke JD, Fromm M, Buhr HJ. Permanently increased mucosal permeability in patients with backwash ileitis after ileoanal pouch for ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 2008; **43**(6): 704-11.
156. Achkar JP, Al-Haddad M, Lashner B, et al. Differentiating risk factors for acute and chronic pouchitis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2005; **3**(1): 60-6.
157. Hashavia E, Dotan I, Rabau M, Klausner JM, Halpern Z, Tulchinsky H. Risk factors for chronic pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis: a prospective cohort study. *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland* 2012; **14**(11): 1365-71.
158. Mark-Christensen A, Kjaer MD, Ganesalingam S, et al. Increasing Incidence of Pelvic Sepsis Following Ileal Pouch-Anal Anastomosis for Ulcerative Colitis in Denmark: A Nationwide Cohort Study. *Diseases of the colon and rectum* 2019; **62**(8): 965-71.
159. Heuschen UA, Hinz U, Allemeyer EH, et al. Risk factors for ileoanal J pouch-related septic complications in ulcerative colitis and familial adenomatous polyposis. *Annals of surgery* 2002; **235**(2): 207-16.
160. Fazio VW, Ziv Y, Church JM, et al. Ileal pouch-anal anastomoses complications and function in 1005 patients. *Annals of surgery* 1995; **222**(2): 120-7.
161. Tonelli F, Giudici F, Di Martino C, Scaringi S, Ficari F, Addasi R. Outcome after ileal pouch-anal anastomosis in ulcerative colitis patients: experience during a 27-year period. *ANZ J Surg* 2016; **86**(10): 768-72.
162. Helavirta I, Huhtala H, Hyoty M, Collin P, Aitola P. Restorative Proctocolectomy for Ulcerative Colitis in 1985-2009. *Scand J Surg* 2016; **105**(2): 73-7.
163. Gu J, Remzi FH, Shen B, Vogel JD, Kiran RP. Operative strategy modifies risk of pouch-related outcomes in patients with ulcerative colitis on preoperative anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *Diseases of the colon and rectum* 2013; **56**(11): 1243-52.
164. Selvaggi F, Pellino G, Canonico S, Sciaudone G. Effect of preoperative biologic drugs on complications and function after restorative proctocolectomy with primary ileal pouch

- formation: systematic review and meta-analysis. *Inflammatory bowel diseases* 2015; **21**(1): 79-92.
165. Wu XR, Mukewar S, Hammel JP, Remzi FH, Shen B. Comparable pouch retention rate between pediatric and adult patients after restorative proctocolectomy and ileal pouches. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2014; **12**(8): 1295-302.
  166. Zmora O, Khaikin M, Pishori T, et al. Should ileoanal pouch surgery be staged for patients with mucosal ulcerative colitis on immunosuppressives? *International journal of colorectal disease* 2007; **22**(3): 289-92.
  167. Maslekar S, Sagar PM, Harji D, Bruce C, Griffiths B. The challenge of pouch-vaginal fistulas: a systematic review. *Techniques in coloproctology* 2012; **16**(6): 405-14.
  168. Tekkis PP, Fazio VW, Remzi F, Heriot AG, Manilich E, Strong SA. Risk factors associated with ileal pouch-related fistula following restorative proctocolectomy. *The British journal of surgery* 2005; **92**(10): 1270-6.
  169. Groom JS, Nicholls RJ, Hawley PR, Phillips RK. Pouch-vaginal fistula. *The British journal of surgery* 1993; **80**(7): 936-40.
  170. Wexner SD, Rothenberger DA, Jensen L, et al. Ileal pouch vaginal fistulas: incidence, etiology, and management. *Diseases of the colon and rectum* 1989; **32**(6): 460-5.
  171. Kjaer MD, Kjeldsen J, Qvist N. Poor Outcomes of Complicated Pouch-Related Fistulas after Ileal Pouch-Anal Anastomosis Surgery. *Scand J Surg* 2016; **105**(3): 163-7.
  172. Berndtsson I, Lindholm E, Oresland T, Borjesson L. Long-term outcome after ileal pouch-anal anastomosis: function and health-related quality of life. *Diseases of the colon and rectum* 2007; **50**(10): 1545-52.
  173. Khera AJ, Chase JW, Salzberg M, et al. Determinants of long-term function and general well-being in patients with an ileoanal pouch. *JGH Open* 2021; **5**(1): 91-8.
  174. Kroesen AJ, Stern J, Buhr HJ, Herfarth C. [Incontinence after ileo-anal pouch anastomosis--diagnostic criteria and therapeutic sequelae]. *Der Chirurg; Zeitschrift fur alle Gebiete der operativen Medizin* 1995; **66**(4): 385-91.
  175. Kroesen AJ, Runkel N, Buhr HJ. Manometric analysis of anal sphincter damage after ileal pouch-anal anastomosis. *International journal of colorectal disease* 1999; **14**(2): 114-8.
  176. Abdelaal K, Jaffray B. Variables associated with loss of ileoanal pouches constructed in childhood. *Journal of pediatric surgery* 2017; **52**(2): 281-5.
  177. MacLean AR, Cohen Z, MacRae HM, et al. Risk of small bowel obstruction after the ileal pouch-anal anastomosis. *Annals of surgery* 2002; **235**(2): 200-6.
  178. Brown SR, Fearnhead NS, Faiz OD, et al. The Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland consensus guidelines in surgery for inflammatory bowel disease. *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland* 2018; **20 Suppl 8**: 3-117.

179. Sagar PM, Pemberton JH. Intraoperative, postoperative and reoperative problems with ileoanal pouches. *The British journal of surgery* 2012; **99**(4): 454-68.
180. Fichera A, Silvestri MT, Hurst RD, Rubin MA, Michelassi F. Laparoscopic restorative proctocolectomy with ileal pouch anal anastomosis: a comparative observational study on long-term functional results. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract* 2009; **13**(3): 526-32.
181. Gainsbury ML, Chu DI, Howard LA, et al. Preoperative infliximab is not associated with an increased risk of short-term postoperative complications after restorative proctocolectomy and ileal pouch-anal anastomosis. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract* 2011; **15**(3): 397-403.
182. Kiran RP, Remzi FH, Fazio VW, et al. Complications and functional results after ileoanal pouch formation in obese patients. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract* 2008; **12**(4): 668-74.
183. Kuhn F, Klar E. Surgical Principles in the Treatment of Ulcerative Colitis. *Viszeralmedizin* 2015; **31**(4): 246-50.
184. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Annals of surgery* 2004; **240**(2): 205-13.
185. Devaraj B, Kaiser AM. Surgical management of ulcerative colitis in the era of biologicals. *Inflammatory bowel diseases* 2015; **21**(1): 208-20.
186. Burns EM, Bottle A, Aylin P, et al. Volume analysis of outcome following restorative proctocolectomy. *The British journal of surgery* 2011; **98**(3): 408-17.
187. Hendren S. Lifestyle and limitations after ileal pouch-anal anastomosis. *Diseases of the colon and rectum* 2011; **54**(2): 137-8.
188. Kiran RP, El-Gazzaz G, Remzi FH, et al. Influence of age at ileoanal pouch creation on long-term changes in functional outcomes. *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland* 2011; **13**(2): 184-90.
189. Stallmach A, Schmidt C. [Ileo pouch-anal anastomosis]. *Internist (Berl)* 2007; **48**(6): 606-11.
190. Tulchinsky H, Hawley PR, Nicholls J. Long-term failure after restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. *Annals of surgery* 2003; **238**(2): 229-34.
191. Barton JG, Paden MA, Lane M, Postier RG. Comparison of postoperative outcomes in ulcerative colitis and familial polyposis patients after ileoanal pouch operations. *American journal of surgery* 2001; **182**(6): 616-20.
192. de Zeeuw S, Ahmed Ali U, Donders RA, Hueting WE, Keus F, van Laarhoven CJ. Update of complications and functional outcome of the ileo-pouch anal anastomosis: overview of evidence and meta-analysis of 96 observational studies. *International journal of colorectal disease* 2012; **27**(7): 843-53.
193. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Yu N. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2001; **96**(4): 1116-22.

194. Greenstein AJ, Janowitz HD, Sachar DB. The extra-intestinal complications of Crohn's disease and ulcerative colitis: a study of 700 patients. *Medicine (Baltimore)* 1976; **55**(5): 401-12.
195. Danese S, Semeraro S, Papa A, et al. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *World journal of gastroenterology* 2005; **11**(46): 7227-36.
196. Vavricka SR, Brun L, Ballabeni P, et al. Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. *Am J Gastroenterol* 2011; **106**(1): 110-9.
197. Navaneethan U, Shen B. Hepatopancreatobiliary manifestations and complications associated with inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases* 2010; **16**(9): 1598-619.
198. Broome U, Bergquist A. Primary sclerosing cholangitis, inflammatory bowel disease, and colon cancer. *Semin Liver Dis* 2006; **26**(1): 31-41.
199. Sinakos E, Samuel S, Enders F, Loftus EV, Jr., Sandborn WJ, Lindor KD. Inflammatory bowel disease in primary sclerosing cholangitis: a robust yet changing relationship. *Inflammatory bowel diseases* 2013; **19**(5): 1004-9.
200. Rojas-Feria M, Castro M, Suarez E, Ampuero J, Romero-Gomez M. Hepatobiliary manifestations in inflammatory bowel disease: the gut, the drugs and the liver. *World journal of gastroenterology* 2013; **19**(42): 7327-40.
201. Halling ML, Kjeldsen J, Knudsen T, Nielsen J, Hansen LK. Patients with inflammatory bowel disease have increased risk of autoimmune and inflammatory diseases. *World journal of gastroenterology* 2017; **23**(33): 6137-46.
202. Keller DS, Windsor A, Cohen R, Chand M. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: review of the evidence. *Techniques in coloproctology* 2019; **23**(1): 3-13.
203. Chapman CG, Rubin DT. The potential for medical therapy to reduce the risk of colorectal cancer and optimize surveillance in inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2014; **24**(3): 353-65.
204. Poutahidis T, Haigis KM, Rao VP, et al. Rapid reversal of interleukin-6-dependent epithelial invasion in a mouse model of microbially induced colon carcinoma. *Carcinogenesis* 2007; **28**(12): 2614-23.
205. Lee GC, Deery SE, Kunitake H, et al. Comparable perioperative outcomes, long-term outcomes, and quality of life in a retrospective analysis of ulcerative colitis patients following 2-stage versus 3-stage proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis. *International journal of colorectal disease* 2019; **34**(3): 491-9.
206. Mege D, Figueiredo MN, Manceau G, Maggiori L, Bouhnik Y, Panis Y. Three-stage Laparoscopic Ileal Pouch-anal Anastomosis Is the Best Approach for High-risk Patients with Inflammatory Bowel Disease: An Analysis of 185 Consecutive Patients. *Journal of Crohn's & colitis* 2016; **10**(8): 898-904.
207. Galandiuk S, Pemberton JH, Tsao J, Ilstrup DM, Wolff BG. Delayed ileal pouch-anal anastomosis. Complications and functional results. *Diseases of the colon and rectum* 1991; **34**(9): 755-8.



208. Lim M, Sagar P, Abdulgader A, Thekkinkattil D, Burke D. The impact of preoperative immunomodulation on pouch-related septic complications after ileal pouch-anal anastomosis. *Diseases of the colon and rectum* 2007; **50**(7): 943-51.
209. Travis SP, Stange EF, Lemann M, et al. European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Current management. *Journal of Crohn's & colitis* 2008; **2**(1): 24-62.
210. Maartense S, Dunker MS, Slors JF, et al. Hand-assisted laparoscopic versus open restorative proctocolectomy with ileal pouch anal anastomosis: a randomized trial. *Annals of surgery* 2004; **240**(6): 984-91; discussion 91-2.
211. Tilney HS, Lovegrove RE, Heriot AG, et al. Comparison of short-term outcomes of laparoscopic vs open approaches to ileal pouch surgery. *International journal of colorectal disease* 2007; **22**(5): 531-42.
212. Wu XJ, He XS, Zhou XY, Ke J, Lan P. The role of laparoscopic surgery for ulcerative colitis: systematic review with meta-analysis. *International journal of colorectal disease* 2010; **25**(8): 949-57.
213. Benlice C, Stocchi L, Costedio M, et al. Laparoscopic IPAA is not associated with decreased rates of incisional hernia and small-bowel obstruction when compared with open technique: long-term follow-up of a case-matched study. *Diseases of the colon and rectum* 2015; **58**(3): 314-20.
214. Singh S, Picardo S, Seow CH. Management of Inflammatory Bowel Diseases in Special Populations: Obese, Old, or Obstetric. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2020; **18**(6): 1367-80.
215. McKenna NP, Mathis KL, Khasawneh MA, et al. Obese Patients Undergoing Ileal Pouch-Anal Anastomosis: Short-and Long-term Surgical Outcomes. *Inflammatory bowel diseases* 2017; **23**(12): 2142-6.
216. Klos CL, Safar B, Jamal N, et al. Obesity increases risk for pouch-related complications following restorative proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis (IPAA). *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract* 2014; **18**(3): 573-9.
217. Upala S, Sanguankeo A. Effect of lifestyle weight loss intervention on disease severity in patients with psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Obes (Lond)* 2015; **39**(8): 1197-202.
218. Van Nieuwenhove Y, Dambrauskas Z, Campillo-Soto A, et al. Preoperative very low-calorie diet and operative outcome after laparoscopic gastric bypass: a randomized multicenter study. *Arch Surg* 2011; **146**(11): 1300-5.
219. Akiyama S, Rai V, Rubin DT. Pouchitis in inflammatory bowel disease: a review of diagnosis, prognosis, and treatment. *Intest Res* 2021; **19**(1): 1-11.
220. Aberg H, Pahlman L, Karlbom U. Small-bowel obstruction after restorative proctocolectomy in patients with ulcerative colitis. *International journal of colorectal disease* 2007; **22**(6): 637-42.

221. Nieuwenhuijzen M, Reijnen MM, Kuijpers JH, van Goor H. Small bowel obstruction after total or subtotal colectomy: a 10-year retrospective review. *The British journal of surgery* 1998; **85**(9): 1242-5.
222. Subramanian V, Saxena S, Kang JY, Pollok RC. Preoperative steroid use and risk of postoperative complications in patients with inflammatory bowel disease undergoing abdominal surgery. *Am J Gastroenterol* 2008; **103**(9): 2373-81.
223. Sahami S, Bartels SA, D'Hoore A, et al. A Multicentre Evaluation of Risk Factors for Anastomotic Leakage After Restorative Proctocolectomy with Ileal Pouch-Anal Anastomosis for Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Crohn's & colitis* 2016; **10**(7): 773-8.
224. Yang Z, Wu Q, Wu K, Fan D. Meta-analysis: pre-operative infliximab treatment and short-term post-operative complications in patients with ulcerative colitis. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2010; **31**(4): 486-92.
225. Bregnbak D, Mortensen C, Bendtsen F. Infliximab and complications after colectomy in patients with ulcerative colitis. *Journal of Crohn's & colitis* 2012; **6**(3): 281-6.
226. Selvaggi F, Sciaudone G, Limongelli P, et al. The effect of pelvic septic complications on function and quality of life after ileal pouch-anal anastomosis: a single center experience. *Am Surg* 2010; **76**(4): 428-35.
227. Kiely JM, Fazio VW, Remzi FH, Shen B, Kiran RP. Pelvic sepsis after IPAA adversely affects function of the pouch and quality of life. *Diseases of the colon and rectum* 2012; **55**(4): 387-92.
228. Hahnloser D, Pemberton JH, Wolff BG, Larson DR, Crownhart BS, Dozois RR. Results at up to 20 years after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. *The British journal of surgery* 2007; **94**(3): 333-40.
229. Gorgun E, Remzi FH. Complications of ileoanal pouches. *Clin Colon Rectal Surg* 2004; **17**(1): 43-55.
230. Rokke O, Iversen K, Olsen T, Ristesund SM, Eide GE, Turowski GE. Long-Term Followup of Patients with Active J-Reservoirs after Restorative Proctocolectomy for Ulcerative Colitis with regard to Reservoir Function, Mucosal Changes, and Quality of Life. *ISRN Gastroenterol* 2011; **2011**: 430171.
231. Wheeler JM, Banerjee A, Ahuja N, Jewell DP, Mortensen NJ. Long-term function after restorative proctocolectomy. *Diseases of the colon and rectum* 2005; **48**(5): 946-51.

## 7. Anhang

### 7.1. Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Pouchdesigns.....	20
<b>Abbildung 2:</b> Operationsstrategien der restaurativen Proktokolektomie mit ileo-J-pouchanaler Anastomose .....	21
<b>Abbildung 3:</b> Präoperatives Stuhlverhalten .....	38
<b>Abbildung 4:</b> Anzahl der Vorerkrankungen im Analysekollektiv .....	39
<b>Abbildung 5:</b> Präoperative medikamentöse Therapie .....	42
<b>Abbildung 6:</b> Operationsindikationen.....	44
<b>Abbildung 7:</b> Vergleich laparoskopischer und offener Operationen: Perioperativer stationärer Aufenthalt .. ..	48
<b>Abbildung 8:</b> Kumulativer Operationserfolg der restaurativen Proktokolektomie mit ileo-J-pouchanaler Anastomose.....	49
<b>Abbildung 9:</b> Kumulativer Operationserfolg bei Patienten mit Übergewicht, Pouch-Fistel (Frühkomplikation), Analfistel oder Inkontinenz .....	50
<b>Abbildung 10:</b> Postoperative Komplikationen nach der Clavien-Dindo-Klassifikation .....	53
<b>Abbildung 11:</b> Postoperative Komplikationen der drei operativen Teilschritte nach der Clavien-Dindo-Klassifikation im Geschlechtervergleich .....	55

### 7.2. Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Montreal Klassifikation.....	12
<b>Tabelle 2:</b> Wirkstoffe der medikamentösen Colitis ulcerosa-Therapie .....	16
<b>Tabelle 3:</b> Operationsindikationen .....	17
<b>Tabelle 4:</b> Postoperative Komplikationen .....	24
<b>Tabelle 5:</b> Erkrankungsaktivität der Colitis ulcerosa.....	30
<b>Tabelle 6:</b> Minor- und Major-Komplikationen.....	32
<b>Tabelle 7:</b> Clavien-Dindo-Klassifikation .....	33
<b>Tabelle 8:</b> ICD-Diagnosen .....	36
<b>Tabelle 9:</b> Deskriptive Merkmale der Patientenkohorte.....	37

<b>Tabelle 10:</b> Erkrankungsaktivität .....	39
<b>Tabelle 11:</b> Vorerkrankungen im Analysekollektiv.....	41
<b>Tabelle 12:</b> Vergleich zweizeitig und dreizeitig operierter Patienten .....	46
<b>Tabelle 13:</b> Vergleich zweizeitig und dreizeitig operierter Patienten: Präoperative medikamentöse Therapie ....	47
<b>Tabelle 14:</b> Vergleich zweizeitig und dreizeitig operierter Patienten: Operative Details.....	47
<b>Tabelle 15:</b> Univariate Analyse von Einflussfaktoren auf das Pouchüberleben .....	52
<b>Tabelle 16:</b> Multivariate Analyse von Einflussfaktoren auf das Pouchüberleben .....	52
<b>Tabelle 17:</b> Postoperative Komplikationen des Teilschrittes der ileoanal J-Pouchanlage nach der Clavien-Dindo-Klassifikation im Geschlechtervergleich .....	56
<b>Tabelle 18:</b> Postoperative Komplikationen des Teilschrittes der ileoanal J-Pouchanlage nach der Clavien-Dindo-Klassifikation im Vergleich zweizeitiger und dreizeitiger Operationen .....	57
<b>Tabelle 19:</b> Minor-Komplikationen .....	57
<b>Tabelle 20:</b> Major-Komplikationen .....	59
<b>Tabelle 21:</b> Univariate Regressionsanalyse von Risikofaktoren für eine pelvine Sepsis .....	61
<b>Tabelle 22:</b> Multivariate Regressionsanalyse von Risikofaktoren für das Auftreten einer pelvinen Sepsis.....	61
<b>Tabelle 23:</b> Univariate Regressionsanalyse von Risikofaktoren für einen Pouch-Abszess.....	62
<b>Tabelle 24:</b> Multivariate Regressionsanalyse von Risikofaktoren für das Auftreten eines Pouch-Abszesses .....	62
<b>Tabelle 25:</b> Univariate Regressionsanalyse von Risikofaktoren für die Spätkomplikation einer Pouch-Fistel .....	64
<b>Tabelle 26:</b> Multivariate Regressionsanalyse von Risikofaktoren für das Auftreten der Spätkomplikation einer Pouch-Fistel .....	64
<b>Tabelle 27:</b> Univariate Regressionsanalyse von Risikofaktoren für eine pouchovaginale Fistel..	65
<b>Tabelle 28:</b> Univariate Regressionsanalyse von Risikofaktoren für Stuhlinkontinenz.....	66
<b>Tabelle 29:</b> Multivariate Regressionsanalyse von Risikofaktoren für das Auftreten einer Stuhlinkontinenz .....	66
<b>Tabelle 30:</b> Univariate Regressionsanalyse von Risikofaktoren für eine sekundäre Pouchitis ....	68
<b>Tabelle 31:</b> Multivariate Regressionsanalyse von Risikofaktoren für das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz und einer Blutung .....	68

**Tabelle 32:** Folgeoperationen nach restaurativer Proktokolektomie mit ileo-J-pouchanaler Anastomose ..... 70