

Aus der Universitätsklinik für Allgemeine, Viszeral- und
Transplantationschirurgie Tübingen

Ärztlicher Direktor: Professor Dr. A. Königsrainer

Einfluss der präoperativen Immunsuppression auf die
Komplikationsrate bei abdominal-chirurgischen Eingriffen
bei Morbus Crohn
Eine retrospektive Studie

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Fabiana Ziegler

aus

Tübingen

2013

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1.Berichterstatter: Professor Dr. A. Königsrainer

2.Berichterstatter: Professor Dr. M. Götz

Für meinen Papa

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Historisches	1
1.2. Definition und klinisches Krankheitsbild	1
1.3. Epidemiologie	2
1.4. Ätiologie und Pathogenese	3
1.5. Therapie.....	4
1.5.1. Konservative Therapie	5
1.5.2. Chirurgische Therapie.....	8
2. Fragestellung und Ziel dieser Arbeit.....	11
3. Patienten und Methoden	12
3.1. Studienpopulation	12
3.2. Datenerhebung	12
3.3. Unterteilung des Patientenkollektives	15
3.4. Statistische Analyse.....	15
4. Ergebnisse	16
4.1. Basisdaten	16
4.1.1. Anzahl der Patienten	16
4.1.2. Geschlechtsverteilung.....	16
4.1.3. Alter zum Zeitpunkt der Operation.....	17
4.1.4. Body-Maß-Index (BMI)	17
4.1.5. Risikofaktoren.....	18
4.2. Präoperative Daten	19
4.2.1. Lebensalter bei Erstdiagnose (ED).....	19
4.2.2. Voroperationen (perianal, abdominell)	19
4.2.3. Vorgeschichte von Fisteln und Abszessen.....	20
4.2.4. Extraintestinale Manifestationen.....	22
4.2.5. Crohn - Schübe pro Jahr	22
4.2.6. Crohn-spezifische Medikation zum Zeitpunkt der Operation	23
4.3. Operative Daten.....	27
4.3.1. Indikation für operativen Eingriff.....	27
4.3.2. Operationsdringlichkeit, präoperative Liegedauer	28
4.3.3. Operationsverfahren, Stomaanlage.....	28
4.3.4. Adhäsionen von Voroperationen	30
4.3.5. Notwendigkeit an intraoperativen Bluttransfusionen.....	31
4.3.6. Operationsdauer.....	31
4.4. Postoperative Daten	31
4.4.1. Histologische Auswertung	31
4.4.2. Gesamtliegedauer und postoperativer stationärer Verlauf	32

4.4.3. Analgesie	33
4.4.4. Postoperative Komplikationen	34
4.4.5. Postoperative Antibiotikagabe und Fieber	38
4.4.6. Medikamente bei Entlassung	40
5. Diskussion	41
5.1. Das Patientenkollektiv	41
5.1.1. Geschlechtverteilung	42
5.1.2. Alter der Patienten	42
5.1.3. Noxen	42
5.1.4. Voroperationen in der Vorgeschichte	43
5.1.5. Extraintestinale Manifestationen	43
5.2. Operative Daten	44
5.2.1. Operationsindikation und Operationsdringlichkeit	44
5.2.2. Operationsverfahren	45
5.3. Medikation und Komplikationen	47
5.3.1. Medikation zum Zeitpunkt der Operation	47
5.3.2. Postoperative Komplikationen	48
5.4. Liegedauer und postoperativer stationärer Verlauf	55
5.5. Postoperative Antibiotikagabe und Auftreten von Fieber	57
5.6. Schlussfolgerung	58
6. Zusammenfassung	59
7. Literaturverzeichnis	61
8. Abbildungsverzeichnis	67
9. Tabellenverzeichnis	69
10. Anhang	70
10.1. Erhebungsbogen	70
10.2. Berechnungen	73
11. Danksagung	74
12. Lebenslauf	Fehler! Textmarke nicht definiert.

1. Einleitung

1.1. Historisches

Im Jahre 1932 wurde von B. Crohn, L. Ginzburg und G. Oppenheimer am Mount Sinai Hospital in New York der Morbus Crohn (MC) erstmals als eigenständiges Krankheitsbild beschrieben und damit eindeutig gegenüber der Darmtuberkulose und anderen chronisch verlaufenden unspezifischen Enteritiden abgegrenzt [1,2]. Ihre Veröffentlichungen basierten auf der Beobachtung von 14 Patienten, welche das Krankheitsbild allesamt nur im terminalen Ileum aufwiesen. Daher bezeichneten sie ihre Entdeckung als 'Ileitis terminalis', im Glauben daran, dass diese Entität nur in diesem Bereich des Intestinaltraktes auftritt [1]. Dank seines Erstbeschreibers wird die Krankheit im klinischen Sprachgebrauch heute als Morbus Crohn bezeichnet.

In der Folgezeit erschienen weitere Publikationen, welche hauptsächlich zur Präzisierung der Krankheitsdefinition beitrugen und vor allem Cooke 1955, Lockhart-Mummery und Morson 1959 kamen zu der Erkenntnis, dass auch andere Bereiche im Intestinaltrakt befallen sein können und der Morbus Crohn somit nicht auf das terminale Ileum beschränkt sein muss [2-4].

1.2. Definition und klinisches Krankheitsbild

Der Morbus Crohn gehört zusammen mit der Colitis ulcerosa (CU) zu der Gruppe der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED).

Die heute gültige Definition basiert im Wesentlichen noch immer auf diesen Arbeiten der Pioniere der Crohn-Forschung.

Der Morbus Crohn ist eine chronische entzündliche, idiopathische, schubweise verlaufende Krankheit, die den gesamten Gastrointestinaltrakt vom Mund bis

zum After befallen kann, aber bevorzugt das terminale Ileum betrifft (75%). Nahezu in der Hälfte aller Fälle ist zusätzlich das Kolon betroffen [5].

Sie ist gekennzeichnet durch eine diskontinuierliche transmurale granulomatöse Entzündung, welche mit Ulzerationen und Darmwandverdickungen einhergeht.

Die Klinik beginnt oft schleichend und die Symptomatik ist abhängig von Lokalisation, Aktivität, Alter der Patienten und Komplikationen. Zu den Erstsymptomen gehören subfebrile bis febrile Temperaturen, schmerzhaftes und intermittierende Diarrhö, Gewichtsverlust und Schmerzen, meist im rechten Unterbauch [1, 5, 6].

Um die Aktivität zu objektivieren wurden Indizes entwickelt. Der Crohn's Disease Activity Index (CDAI) gehört dabei wohl zu den Bekanntesten. In ihn gehen einerseits subjektive Beschwerden (z.B. Allgemeinempfinden, Anzahl der Durchfälle), als auch objektive klinische und laborchemische Befunde (z.B. Temperatur, Gewichtsverlust und extraintestinale Manifestationen) ein [7].

Extraintestinale Manifestationen kommen in ca. 30% aller Fälle von MC vor [8]. Sie sind häufig autoimmuner Ursache und unterliegen vermutlich somit der gleichen immunologischen Pathogenese wie die intestinale Ausprägung des MC. Die wichtigsten extraintestinalen Manifestationen sind: Arthritis (als häufigste Prävalenz von bis zu 25%), aphthöse Stomatitis (10%), Erythema nodosum (bis zu 8%), Pyoderma gangränosum (2%) und Iritis/Uveitis (10%) [9].

Langfristig führen die Veränderungen der Darmschleimhaut bei ca. 50 % aller Patienten [10-12] zu einer Reihe von für den MC typischen Komplikationen: Blutungen, Fissuren, Fisteln und Abszesse, Strikturen und Obstruktionen, Perforationen, toxisches Megakolon und in sehr seltenen Fällen auch zu kolorektalen Karzinomen [6].

1.3. Epidemiologie

Der Morbus Crohn ist eine Erkrankung der industrialisierten Welt, wobei ein deutlicher Nord-Süd-Gradient, mit höheren Inzidenzen in nördlichen Ländern erkennbar ist. Die Inzidenzraten liegen beispielsweise in Nordeuropa um 40-

80% höher als in den südeuropäischen Ländern. In Europa beträgt die Inzidenz zwischen 0,7-7/100.000 Einwohner, die Prävalenz liegt zwischen 0,8-214 Erkrankten pro 100.000 Einwohner. Dies ist in etwa vergleichbar mit den Zahlen in Deutschland. Hier beträgt die Inzidenz 5,2/100.000 [13] und die Prävalenz (in Tübingen) 54,6/100.000 Einwohner [14].

Der MC zeigt typischerweise eine zweigipfelige Prävalenz mit einem Maximum zwischen der zweiten und vierten Lebensdekade und einem geringeren Gipfel zwischen der siebten und achten Lebensdekade.

1.4. Ätiologie und Pathogenese

Die Ursachen der Erkrankung sind bis heute weitgehend unbekannt und konnten noch nicht befriedigend geklärt werden. Man geht davon aus, dass dem Morbus Crohn eine multifaktorielle Genese zu Grunde liegt mit einer Mischung aus genetischen und immunologischen Faktoren sowie Umwelteinflüssen. Auch infektiöse Einflüsse wurden diskutiert, konnten aber nie nachgewiesen werden [6].

Eine genetische Disposition ist unumstritten. Ergebnisse der Zwillingsforschung bestätigen dies eindrucksvoll [15-18]. Eine Konkordanz für eineiige Zwillinge liegt bei mehr als 50 % (Vergleich hierzu bei dizygoten Zwillingen nur 6%), sogar bei seit der Geburt an unterschiedlichen Orten aufgewachsenen Zwillingspaaren [6].

Ein Meilenstein in der Aufklärung der Ätiologie des MC war sicherlich die Entdeckung des auf dem Chromosom 16 lokalisierten NOD2/CARD15-Gens (und dessen Mutationen, v.a. SNP13), welches als epithelialer Verteidigungsfaktor eindringende Bakterien durch Immunaktivierung (v.a. Defensin Freisetzung) in Epithelzellen abwehrt. Eine Mutation des NOD2/CARD15-Gens führt also durch die Störung der Defensin Freisetzung zu einer gestörten Barrierefunktion des Darmes. Bei etwa 35% der Erkrankten konnte dieses Gen nachgewiesen werden, wobei es dann vor allem mit der Lokalisation im Ileum sowie einem stenotischen Verlauf assoziiert ist [19-22].

Eindrucksvoll ist außerdem, dass bis heute keine Patienten mit CU identifiziert werden konnten, die eine Homozygotie für dieses Gen aufweisen. Dies wiederum kann auf die ausschließliche Verbindung zwischen dem NOD2-Gen und dem MC - im Gegensatz zur CU - hindeuten [22].

Neuere Untersuchungen zeigen, dass die intramurale Entzündung möglicherweise eine Folge einer gestörten angeborenen Immunabwehr ist: Durch Defekte der Paneth'schen Zellen der Darmschleimhaut werden weniger antibiotikaartige Defensine gebildet, wodurch es zu einer verminderten Barrierefunktion der Darmschleimhaut kommt. Somit können Mikroorganismen aus der Darmflora in die Darmschleimhaut eindringen und durch Aktivierung des spezifischen Immunsystems zu der für den Morbus Crohn typischen Entzündung führen [74, 75].

Zu den exogenen, die Entstehung von MC begünstigenden Umweltfaktoren gehört in jedem Fall das Rauchen [14, 23]. Unter Verdacht stehen außerdem Kontrazeptiva, vermehrte Hygiene in der Kindheit und die heutige Ernährung, was auch dadurch demonstriert wird, dass die Inzidenz der CED nach dem zweiten Weltkrieg steil angestiegen ist [6, 14, 20, 24].

Auch die mögliche Beteiligung immunologischer Faktoren wird zunehmend diskutiert und kann im Prinzip als das Bindeglied zwischen der genetischen Veranlagung und den spezifischen Umweltfaktoren dargestellt werden [25]. Der immunologische Aspekt erscheint auch in Hinblick auf das Vorhandensein extraintestinaler Manifestationen logisch [9]. Letztendlich kommt es beim MC zu einem Ungleichgewicht zwischen pro- (z.B. TNF- α) und anti-inflammatorischen Zytokinen. Dies ist ein wichtiger Ansatz der neuen medikamentösen Therapien, die bspw. durch monoklonale Antikörper gegen TNF- α den pro-inflammatorischen Anteil zu neutralisieren bzw. zu unterdrücken versuchen [6].

1.5. Therapie

Aufgrund der nicht vollständig geklärten Ursache des MC ist eine Heilung im Gegensatz zur CU weder medikamentös noch chirurgisch möglich. Das Ziel bleibt daher die unspezifische Hemmung des Immunsystems und der

chronischen Inflammation und somit eine möglichst dauerhafte Remission bzw. eine Remissionsinduktion beim Crohn - Flare up.

Die Art der Therapie ist hauptsächlich abhängig von der Lokalisation und dem Verhalten ("disease behaviour") des MC [23, 26]. Nach der Wien-Klassifikation im Zuge des Weltkongresses für Gastroenterologie von 1998 wird der MC anhand seines Verlaufes in drei Gruppen eingeteilt [27]:

1. stenosierender MC (stricturing)
2. fulminanter MC (inflammatory)
3. fistulierender MC (penetrating/fistulizing)

Während der stenosierende MC fast immer chirurgisch behandelt werden muss, sind vor allem der fulminante und teilweise auch der fistulierende MC primär medikamentös zu behandeln [23].

1.5.1 Konservative Therapie

Aufgrund der oben ausgeführten Erläuterungen der Ätiopathogenese des MC zielt die konservative Therapie auf die Modulation der Entzündungsprozesse ab. Die verschiedenen Therapeutika unterscheiden sich dabei in ihrer relativen Potenz, mit der sie das Immunsystem des Patienten zu unterdrücken vermögen. Grundsätzlich gilt als gefordert, die milden Ausprägungen des MC mit den am wenigsten potentesten Mitteln zu behandeln und die Therapie bei schwereren Formen mit stärkeren Immunsuppressiva entsprechend zu steigern [11].

Die gebräuchlichen Substanzklassen sind:

Kortikosteroide

Sie stellen immer noch den Goldstandard beim inflammatorischen, akuten MC dar und sind somit grundsätzlich die effizientesten Medikamente zur Remissionsinduktion sowohl bei leichten, vor allem aber bei schweren

Schüben. Da bei rein systemisch wirksamen Steroiden (z.B. Prednisolon in Dosen zwischen 40 und 60 mg/die) unangenehme Nebenwirkungen (u.a. Mondgesicht, Akne, Osteoporose, Hypertonie, Osteonekrose, Diabetes mellitus [11]) kaum zu verhindern sind, wird seit einiger Zeit auch Budenosid verwendet, welches vorwiegend topisch wirkt. Es zeichnet sich durch einen sehr hohen First-Pass-Metabolismus in der Leber aus, so dass nur etwa 10 % der oralen Dosis systemisch verfügbar werden. Dies verringert effektiv die Nebenwirkungen, hat aber im Vergleich zu rein systemisch wirksamen Steroiden auch eine etwas geringere Effizienz bei der Remissionseinleitung [6, 23] und ist außerdem weiterhin auf den MC des terminalen Ileum und des rechten Hemikolons beschränkt. Bei der Behandlung des milden bis moderaten MC mit Budenosid zeigen sich hier jedoch durchaus sehr gute Ergebnisse [11, 26, 28-30].

Die Dauergabe von hochdosierten systemischen Steroiden zur Remissionserhaltung ist aufgrund der vielen Nebenwirkungen nicht indiziert [11].

Auch für extraintestinale Manifestationen stellen Steroide das Mittel der Wahl dar.

Nicht-kortikoide Immunsuppressiva und Immunmodulatoren

Besonders bei moderaten bis schweren Verlaufsformen, die auf eine Kortikoid-Standardtherapie nicht ansprechen oder einer andauernden hochdosierten Steroidmedikation mit der Gefahr der Steroidabhängigkeit bedürften, ist der Einsatz von Immunsuppressiva oder Immunmodulatoren indiziert. Sie sind seit den 1980ern weit verbreitet. Potenziell vermutete kanzerogene und teratogene Effekte konnten nicht bewiesen werden [23, 31]. Die wichtigsten Vertreter sind hier die Thiopurine (Azathioprin, 6-Mercaptopurin), Methotrexat (MTX) und neuerdings auch Biologika wie monoklonale Anti-TNF α -Antikörper (Infliximab, IFX). Das Manko der eben genannten Medikamente ist eine nicht unwesentlich lange Vorlaufzeit von 3-6 Monate für Thiopurine und 1-3 Monate für MTX, die es zu überbrücken gilt. IFX allerdings hat im Gegensatz hierzu zwar eine schnell eintretende Wirkung, andererseits kommen hier nachteilig sehr hohe

Kosten und die Gefahr von Infusionsreaktionen (in ca. 10% aller Fälle [32]) hinzu, weswegen IFX in Europa nur beim aktiven, mit Steroiden und Thiopurinen therapierefraktären MC zugelassen ist [23, 26]. Neuere Biologika wie Adalimumab und Natalizumab zeigen in aktuellen Versuchen gute Ergebnisse [33-35]. Langzeiterfahrungen liegen aber nicht vor.

Neuerdings kommen auch mTOR-Inhibitoren (Sirolimus oder Everolimus) zum Einsatz, welche bis dahin hauptsächlich nach soliden Organtransplantationen zur Verhinderung der Organabstoßung eingesetzt wurden [36]. Die Effizienz des Sirolimus ist aber noch nicht gründlich erforscht und somit steckt der Einsatz von mTOR-Inhibitoren bei der Behandlung von MC noch in den Kinderschuhen.

Aminosalizylate

Auch wenn sie gegenüber Placebo nur einen geringen Vorteil bei der Remissionsinduktion haben, werden Mesalazin (5-ASA) und Sulfasalazin im klinischen Alltag bei mildem aktiven MC eingesetzt, wobei das Sulfasalazin, welches nur bei einer hohen Dosis ab 4g/die zur Remissionsinduktion ausreichend ist, in dieser hohen Dosis kaum noch Anwendung findet [23, 37]. Eine größere Rolle spielen die Aminosalizylate bei der postoperativen Remissionserhaltung.

Beim Crohn-Befall des distalen Kolons finden sie jedoch zusätzlich in Form von Suppositorien, Klysmen oder Rektalschaum Anwendung.

Antibiotika

Hier spielen vor allem Ciprofloxacin und Metronidazol eine Rolle, von dem letzteres bei Kolonmanifestation eine Effizienz vergleichbar mit der von Sulfasalazin hat. In Kombination mit Azathioprin wird es als erste Wahl für den fistulierenden MC verwendet [26]. Langzeitbehandlungen von Metronidazol sind aufgrund der potenziellen Entwicklung einer Polyneuropathie in Deutschland nicht zugelassen.

Sonstige und neue Therapieansätze

Vor allem bei Dünndarmbefall stellen enteral bilanzierte Diäten eine interessante Therapiealternative dar und werden vor allem bei Patienten mit MC im Kindesalter, bei schweren Steroidnebenwirkungen und Untergewicht angewandt.

Mit neusten Therapieansätzen möchte man zukünftig die Ursache des Morbus Crohn durch Stimulierung der angeborenen Barrierefunktion der Darmschleimhaut bekämpfen [74, 75]. Es wird jedoch noch einige Jahre dauern, bis hierzu ausreichend klinische Studien vorhanden sind.

1.5.2 Chirurgische Therapie

Trotz verbesserter medikamentöser Therapie spielt die chirurgische Therapie weiterhin eine wichtige Rolle, insbesondere bei Versagen der medikamentösen Therapie oder Auftreten von Komplikationen wie symptomatischen Stenosen, Fisteln oder Perforationen [38].

Das Versagen der medikamentösen Therapie wird definiert als:

1. Persistenz der Symptome unter maximaler medikamentöser Therapie oder
2. Überwiegen der Nebenwirkungen gegenüber den Wirkungen oder
3. fehlende Compliance der Patienten

Noch vor 20 Jahren galt die radikale Operation mit makroskopischem Sicherheitsabstand als gefordert. Diese barg speziell beim MC mit der häufigen Notwendigkeit wiederholter chirurgischer Eingriffe die Gefahr der Ausbildung eines Kurzdarmsyndroms mit nachfolgendem Malabsorptionssyndrom. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass die Rezidivhäufigkeit bei schonender Operationsführung nicht über der radikaler Eingriffe liegt [39, 40].

Zu den verschiedenen Operationsverfahren gehören die Resektion mit Anastomose, die Strikturoplastik und Fistel- sowie Abszessrevisionen.

Resektionen

Die sparsame Resektion gilt als das Non-plus-ultra zur Vermeidung von Kurzdarmsyndromen [38, 41].

Die Rezidivraten nach Resektionen sind relativ hoch und erfordern eine Reoperation in 25-35% der Fälle nach 5 Jahren, sowie in 40-70% der Fälle nach 15 Jahren [42].

Entsprechend der betroffenen Darmabschnitte wird im Dünndarm eine Ileozökalresektion, die segmentale Dünndarmresektion und bei Befall des Duodenums ggf. eine Gastroenterostomie durchgeführt. Im Kolon werden Segmentresektionen oder ausgedehntere Operationen wie Hemikolektomie oder subtotale Resektionen durchgeführt. Die Kontinuität kann dabei gleich oder im Intervall wieder hergestellt werden. Zudem ist die Anlage verschiedener Stomata möglich (protektives doppeläufiges Stoma oder endständiges Stoma als Hartmannsituation) [6].

Strikturoplastik

Um unnötige Resektionen zu vermeiden, kann bei kurzstreckigen Dünndarmstenosen (bis zu 5cm) eine Strikturoplastik erfolgen, vorausgesetzt es handelt sich um eine narbige Stenose und nicht um einen hochaktiven Morbus Crohn. Das Prinzip besteht darin, den stenosierten Darmabschnitt längs zu inzidieren und wieder quer zu vernähen. Das Belassen des erkrankten Gewebes wird dabei bewusst in Kauf genommen, denn das Ziel besteht in der Beseitigung der symptomatischen Stenose [41].

Die Rate an Reoperationen ist dabei vergleichbar mit der nach Resektionen [43].

Fistel- und Abszessrevisionen

Crohn-bedingte Fisteln werden häufig durch eine Resektion des fisteltragenden Segments sowie der Sanierung der Fistelmündung chirurgisch therapiert. Bei perianalem Fistelleiden gibt es je nach Lokalisation und Ausprägung unterschiedliche Therapieverfahren, wobei Studien zeigen, dass bei medikamentöser Initialtherapie in etwa 50% der Fälle eine Operation dennoch

notwendig wird [44]. Bei kompliziertem perianalem Fistelleiden mit Mitbefall des Rektums wird initial ein Vessel-Loop eingelegt und im Intervall die Fistel mittels Rektumwandverschiebelappen verschlossen. Zudem kann ein Stoma vorgeschaltet werden, um den betroffenen Darmabschnitt ruhigzustellen. In seltenen Fällen ist eine Diskontinuitätsresektion oder Rektumexstirpation notwendig. [41].

Perianale Abszesse sollten möglichst umgehend inzidiert und drainiert werden [5, 38].

Laparoskopie

Seit den 1990ern werden viele Crohn-assoziierte Operationen mit einer für den Patienten deutlich angenehmeren Laparoskopie durchgeführt. Vorteile bestehen vor allem in geringeren Zugangstraumata, geringeren postoperativen Verwachsungen, geringeren Raten an Narbenhernien, in der schnelleren postoperativen Mobilisierung des Patienten und somit kürzeren Krankenhausaufenthaltszeiten. In neueren Studien konnten keine Nachteile gegenüber konventioneller Chirurgie in Hinblick auf die Rezidivrate festgestellt werden [45, 46].

Kontraindikationen stellen die Peritonitis, der Ileus und als relative Kontraindikation der Zustand nach multiplen Voroperationen mit multiplen Verwachsungen dar.

2. Fragestellung und Ziel dieser Arbeit

Patienten mit Morbus Crohn haben trotz verbesserter medikamentöser Therapieoptionen ein unverändert hohes Lebenszeitrisiko von etwa 70-90%, aufgrund ihrer Erkrankung operiert zu werden. In ca. 50% dieser Fälle kommen auf den Patienten im Laufe der Jahre außerdem zusätzliche Crohn-assoziierte Operationen hinzu. [42, 46-48].

Häufig kommt es dabei vor, dass Patienten zum Zeitpunkt der Operation noch unter immunsuppressiver Therapie stehen.

Aus der Transplantationschirurgie ist bekannt, dass diese Medikamente jedoch eine negative Wirkung auf den chirurgischen Outcome haben, da zum einen die Wundheilung (sowohl die kutane als auch die Anastomosenheilung) beeinträchtigt wird [49-51], zum anderen infektiöse Komplikationen wie Pneumonien oder Harnwegsinfekte häufiger auftreten [52, 53].

Zudem sind in letzter Zeit Studien zu postoperativen Komplikationen bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen erschienen, die jedoch unterschiedliche Ergebnisse sowohl hinsichtlich der Häufigkeit von Komplikationen nach abdominalchirurgischen Eingriffen bei MC unter immunsuppressiver Therapie als auch hinsichtlich des Einflusses einer solchen Medikation auf die postoperative Komplikationsrate erbrachten [49, 54-57].

Vor diesem Hintergrund war es Ziel dieser Arbeit, zunächst die Komplikationsraten von Crohn-Patienten, die unter laufender Immunsuppression abdominalchirurgisch operiert wurden, zu bestimmen und mit den Komplikationsraten von nicht immunsupprimierten Crohn-Patienten zu vergleichen. Zudem wurde analysiert welche Rolle die Lokalisation des Morbus Crohn am Dünndarm, Kolon oder Rektum bezüglich der Komplikationsrate spielt.

3. Patienten und Methoden

3.1. Studienpopulation

In der vorliegenden retrospektiven Studie wurden die Akten aller Patienten der Jahre 1995 bis 2008 ausgewertet, die an der chirurgischen Universitätsklinik in Tübingen aufgrund eines M. Crohn operiert wurden.

Eingeschlossen in die Analyse wurden alle abdominell (auch laparoskopisch) durchgeführten stationären Operationen.

Ausgeschlossen wurden alle perianalen Operationen und ambulanten Operationen.

Die gesicherte Diagnose des MC war Voraussetzung.

3.2. Datenerhebung

Die Erfassung der Daten erfolgte aus den stationären Krankenakten.

Als Quellen dienten Anamnesebögen, Arztbriefe, pathologische Gutachten, Operationsberichte, Laborberichte und Pflegeprotokolle.

Die relevanten Patientendaten wurden auf einen für diese Arbeit speziell erarbeiteten Erhebungsbogen für jeden Patienten einzeln übertragen und verschlüsselt, so dass die anschließende statistische Auswertung der Daten ermöglicht wurde. Für jede stationäre Aufnahme wurde ein Erhebungsbogen ausgefüllt, so dass für 374 Patienten 484 Erhebungsbögen resultierten.

Folgende Daten wurden erfasst und können untergliedert werden in:

- Basisdaten und allgemeine Risikofaktoren
- Präoperative Daten

- Operative Daten
- Postoperative Daten

Zu den Basisdaten und allgemeinen Risikofaktoren zählten: Alter bei Operation, Größe, Gewicht, BMI errechnet aus Körpergewicht in kg/(Körpergröße in m)² sowie kardiale, pulmonale, renale und hepatische Risikofaktoren, Nikotin- und Alkoholabusus.

Bei den präoperativen Daten wurden Erstdiagnose und Erstmanifestation, Voroperationen, Vorgeschichte von Fisteln und Abszessen, extraintestinale Manifestationen, Schubfrequenz und die Crohn-spezifische Medikation zum Zeitpunkt der Operation (s.u.) erfasst.

Zu den operativen Daten gehörten: OP-Indikation, OP Verfahren (Ileum-, Jejunum,- und Ileozökalresektion mit Resektatlänge, Dickdarmresektion, Rektumresektion, Strikturoplastik, Abszesseröffnung, Stomaanlage), Operationszeitpunkt (elektiv oder Notfall), Vorkommen von Adhäsionen, Notwendigkeit von intraoperativen EK oder FFP und die Operationsdauer.

Die postoperativen Daten umfassten: histopathologische Auswertung, stationärer Verlauf (Normal-/Intensivstation), Liegedauer (präoperativ und Gesamtliegedauer), Notwendigkeit von Analgesie, postoperative Komplikationen (s.u.), postoperative Antibiotikagabe und Auftreten von Fieber, sowie Medikamente bei Entlassung.

Folgende für diese Studie besonders wichtige Daten wurden weiter unterteilt:

Crohn-spezifische Medikation zum Zeitpunkt der Operation

(jew. mit Dosierung; mindestens 1 Woche präoperativ begonnen)

Kortikosteroide (topisch/systemisch)

Thiopurine

Methotrexat

Sulfasalazin

5-ASA

TNF α -Antikörper

Postoperative Komplikationen

(angelehnt an die Klassifikation nach Dindo et al. [58])

leichtgradige Komplikationen:

Wundinfekt

Pneumonie

Harnwegsinfekt

schwergradige Komplikationen:

Thrombose

Revision

intraabdomineller Abszess

Anastomoseninsuffizienz

Tod

3.3. Unterteilung des Patientenkollektives

Anhand der präoperativ bestehenden Medikation wurden die Patienten initial in zwei Gruppen eingeteilt:

Gruppe I: keine perioperative Immunsuppression

Gruppe II: perioperative Immunsuppression

Zudem wurden aus Gruppe II folgende Subgruppen analysiert:

Gruppe IIa: Nur Kortikosteroide

Gruppe IIb: Nur Thiopurin

Gruppe IIc: Kombination: Kortikosteroide + Thiopurin

Gruppe IId: Hochdosis-Kortikosteroide ($\geq 20\text{mg/d}$)

Weiterhin wurde analysiert, ob ein Unterschied der Komplikationsraten bei Operationen am Dünndarm, Kolon oder Rektum besteht.

3.4. Statistische Analyse

Die Daten wurden mit dem Statistik-Programm SPSS 13.0 für Windows analysiert (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Demographische Daten werden als Median angegeben, deskriptive Daten werden mit Häufigkeiten dargestellt. Die Analyse der Daten erfolgte mit dem χ^2 -Test bzw. mit dem Fisher's-exact-Test. Ein p-Wert $< 0,05$ wurde als signifikant angenommen.

4. Ergebnisse

4.1. Basisdaten

4.1.1. Anzahl der Patienten

Das der Auswertung zugrundeliegende Kollektiv umfasste 374 Patienten, die in einem Zeitraum von 1995 bis 2008 auf Grund eines Morbus Crohn am Universitätsklinikum Tübingen operiert wurden. Da viele Patienten mehr als einmal operiert wurden, resultierten bei den 374 Patienten insgesamt 484 Operationen.

4.1.2. Geschlechtsverteilung

Unter den 374 Patienten waren 222 Frauen (59,4%) und 152 Männer (40,6%). Somit beträgt das Geschlechtsverhältnis: w:m = 1,46:1.

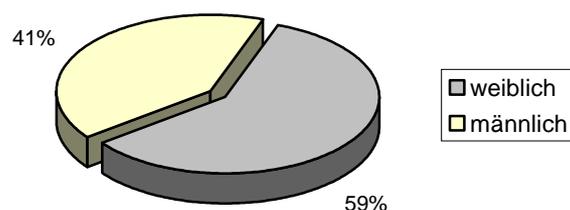


Abb. 1: Anzahl der Patienten und Geschlechtsverteilung in Prozent

Betrachtet man die 484 Operationen im Hinblick auf die Geschlechtsverteilung zeigt sich dasselbe Bild. 287 Operationen wurden an weiblichen Patienten

(59,3%) und 197 an männlichen Patienten (40,7%) durchgeführt. Somit beträgt das Geschlechtsverhältnis der Gesamtoperationen ebenso: w:m = 1,46:1.

4.1.3. Alter zum Zeitpunkt der Operation

Das durchschnittliche Alter betrug zum Zeitpunkt der Operation 39 ± 11 Jahre. Eine geschlechtsbezogene Differenzierung erbrachte für männliche Patienten ein Durchschnittsalter von 38,6 Jahren und für weibliche Patienten ein Durchschnittsalter von 39,4 Jahre. Der jüngste Patient zum Zeitpunkt der Operation war 16 Jahre alt, der älteste 78.

Wie es Abbildung 2 veranschaulicht, ergab sich im Gesamtkollektiv eine Häufung zwischen der dritten und vierten Lebensdekade.

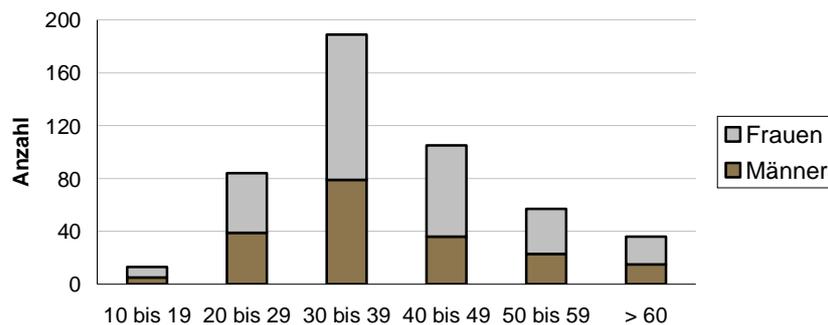


Abb. 2: Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Operation

4.1.4. Body-Maß-Index (BMI)

Der Ernährungszustand wurde unter Verwendung des BMI beurteilt. Der durchschnittliche BMI aller operierten Patienten in unserer Kohorte betrug entsprechend dem Normalgewicht 22,8. Folgende Zusammenstellung gibt einen Überblick über den Ernährungszustand.

Tabelle 1: Ernährungszustand der Patienten

	Gesamtkollektiv (n=473)	Häufigkeit (%)
Extremes Untergewicht (BMI < 15)	4	0,9
Untergewicht (BMI 15-18,3)	75	15,9
Normalgewicht (BMI 18,4-24,9)	304	64,3
Mäßiges Übergewicht (BMI 25-29,5)	69	14,6
Adipositas (BMI >30)	21	4,4

4.1.5. Risikofaktoren

Alkohol- und Nikotinabusus

Vom Gesamtkollektiv rauchten zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme 36,4%, einen übermäßigen Alkoholkonsum gaben 2,5% an.

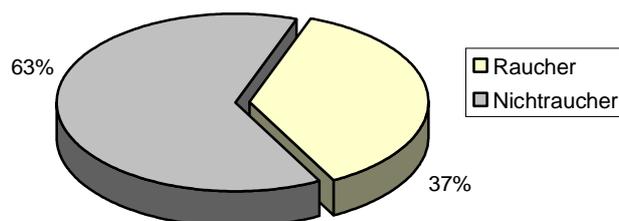


Abb. 3: Nikotinkonsum in der Kohorte in Prozent

Weitere Begleiterkrankungen (kardial, pulmonal, renal, hepatisch)

Bei 57 Operationen litten die Patienten während der Operation unter kardialen Begleiterkrankungen, bei 46 Operationen lagen pulmonale, bei 27 Operationen

renale, und bei 28 Operationen lagen hepatische Begleiterkrankungen vor. Dies wird in Abbildung 4 veranschaulicht.

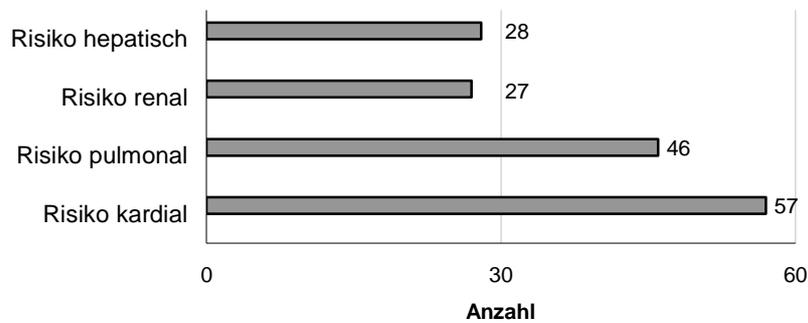


Abb. 4: Anzahl weiterer Begleiterkrankungen in der Kohorte (n=484)

4.2. Präoperative Daten

4.2.1. Lebensalter bei Erstdiagnose (ED)

Das durchschnittliche Erstmanifestationsalter der Patienten für Morbus Crohn lag bei 26 ± 11 Jahren (range 7-74). Bei 27 der Operationen konnte der Zeitpunkt der ED des MC nicht ermittelt werden.

4.2.2. Voroperationen (perianal, abdominell)

Dass Patienten, welche an Morbus Crohn erkrankt sind, oft mehrmals in ihrem Leben operiert werden, demonstriert Abbildung 5.

396 Patientenfälle, entsprechend 81,8% haben in ihrer Vorgeschichte Voroperationen verzeichnet. Dabei waren insgesamt 177 perianale Voroperationen und 357 abdominelle Voroperationen durchgeführt worden (Mehrfachnennungen möglich). Bezüglich der perianalen Operationen war in 159 Fällen weniger als fünf mal voroperiert worden, in 18 Patientenfällen musste mehr als fünf mal voroperiert werden. Bei den abdominellen

Voroperationen waren 319 Patientenfälle, die weniger als fünf mal voroperiert wurden und 38 Fälle, die mehr als fünf mal einem chirurgischen Voreingriff unterzogen wurden.

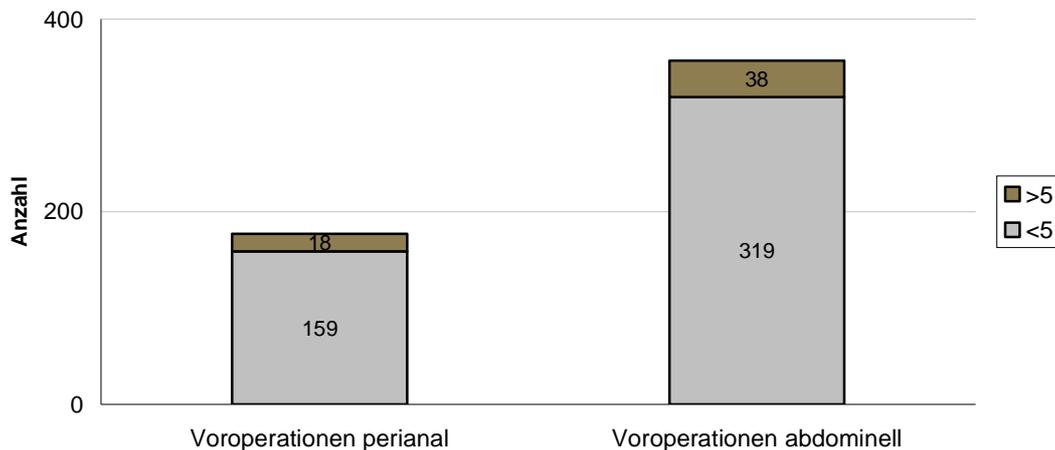


Abb. 5: Anzahl der perianalen und abdominellen Voroperationen (n=484, Mehrfachnennungen möglich)

4.2.3. Vorgeschichte von Fisteln und Abszessen

Bei 56,2% aller Operierten (n=272) wurden in der Vorgeschichte der Patienten Fisteln diagnostiziert. Dabei standen die perianalen Fisteln mit 52,9% (n=144) im Vordergrund, gefolgt von enteroenteralen Fisteln mit 40,4% (n=110). In 16,9% der Operationen kamen enterokutane, bei 13,6% anovaginale/rektovaginale Fisteln vor (n=46 bzw. n=37). 14,7 % (n=40) hatten andere, in der Studie nicht erfasste, Fistelarten. Bei 75 Operierten kamen gleichzeitig mehreren Fistelarten vor. Das nachstehende Balkendiagramm veranschaulicht die gewonnenen Werte.

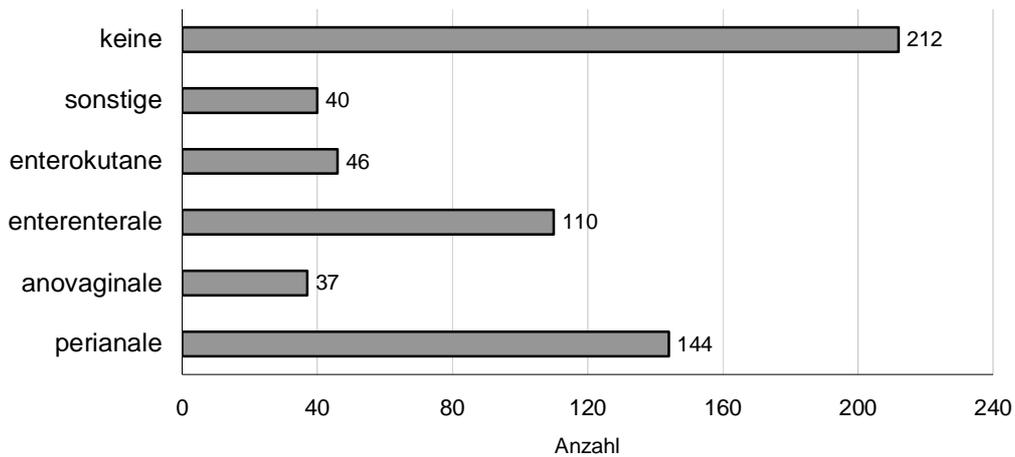


Abb. 6: Anzahl von Fisteln in der Vorgeschichte (n=484, Mehrfachnennungen möglich)

Abszesse in der Vorgeschichte wiesen 30,8% der Patienten auf (n=149). In 46,3% (n=69) der Fälle handelte es sich um perianale, in 26,8% (n=40) der Fälle um interenterische Abszesse. Bei 37,6% (n=56) der Operationen zeigten die Patienten wiederum andere, in der Studie nicht erfasste Abszesse. Bei 11 Patienten konnten mehrere Abszessarten gleichzeitig diagnostiziert werden. Bei zwei Patienten konnte keine Abszess-Vorgeschichte eruiert werden.

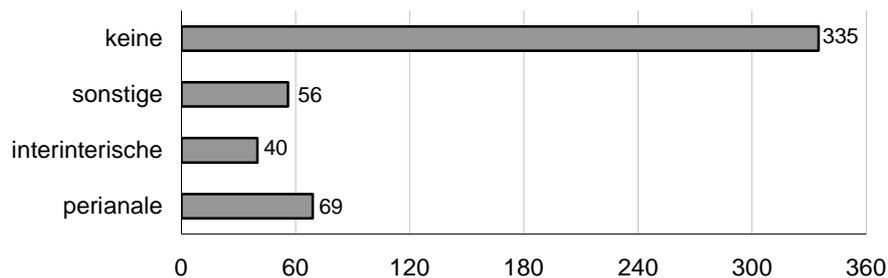


Abb. 7: Anzahl von Abszessen in der Vorgeschichte (n=484, Mehrfachnennungen möglich)

4.2.4. Extraintestinale Manifestationen

Bei 3,9% der Untersuchten (n=19) konnten außerdem extraintestinale Manifestationen aus der Krankengeschichte eruiert werden. Die Arthritis stellte dabei, mit einer Zahl von n=17 das führende extraintestinale Beschwerdebild dar, gefolgt von 6 operierten Patienten mit Erythema nodosum, und 4 operierten Patienten mit Iridozyklitis. Keiner der in dieser Studie erfassten operierten Patienten litt nachweislich unter einer Akrodermatitis.

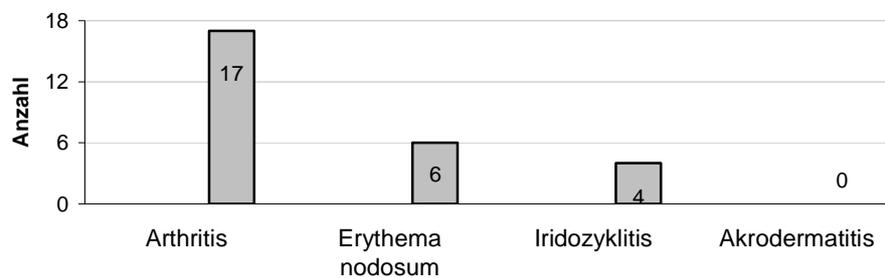


Abb. 8: Anzahl der extraintestinalen Manifestationen (n=19, Mehrfachnennungen möglich)

4.2.5. Crohn - Schübe pro Jahr

In 315 Fällen (65,1%) wiesen die Patienten seltener als einmal pro Jahr einen Schub auf. In 42 Fällen litten die Patienten mehr als einmal pro Jahr unter einem akuten Crohn Schub (8,7%). In 126 der Fälle (26,0%) zeigte sich genau ein Schub pro Jahr. Bei einer Operation konnte die Schubfrequenz des Patienten nicht ermittelt werden. Abbildung 9 veranschaulicht die prozentualen Anteile der Anzahl der aktiven Crohn-Schübe, welche die operierten Patienten pro Jahr erlitten.

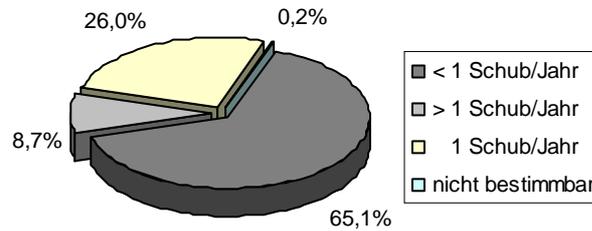


Abb. 9: Crohn-Schübe pro Jahr in Prozent

4.2.6. Crohn-spezifische Medikation zum Zeitpunkt der Operation

In 299 Fällen von 484 durchgeführten Operationen (61,8%) konnte eine Medikation zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme nachgewiesen werden. 185 der operierten Patienten wurden zu diesem Zeitpunkt nicht medikamentös behandelt (38,2%).

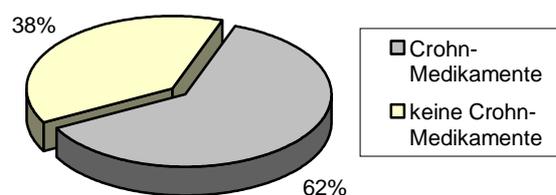


Abb. 10: Crohn-spezifische Medikation zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme/Operation in Prozent (n=484)

Von den gängigen Wirkstoffen zur medikamentösen Behandlung des Morbus Crohn wurden in der vorliegenden Studie folgende Medikamente erfasst: Kortikosteroide, Thiopurine (Azathioprin), Methotrexat, Sulfasalazin, 5-ASA und TNF α -Antikörper. Da im gesamten Patientenkollektiv nur ein einziger Patient mit

einem TNF α -Antikörper behandelt wurde, wurde dieses in die Statistik und in die Diagramme nicht weiter miteinbezogen.

Im Folgenden wird primär die Gruppe der Immunsuppressiva explizit betrachtet. Dazu wurden folgende Medikamente gezählt: Kortikosteroide, Thiopurine, Methotrexat und Cyclosporin A. Da Methotrexat im vorliegenden Kollektiv nur zwei Mal angewendet wurde (beide Male in Kombination mit Kortikosteroiden), wurde dieses aufgrund der geringen Fallzahl ebenso nicht gesondert analysiert. Gleiches gilt auch für Cyclosporin A (n=4)

Zu Beginn wurden die Patienten initial in zwei Hauptgruppen eingeteilt, welche durch folgende Zahlen in Tabelle 2 charakterisiert werden:

Tabelle 2: Einteilung und Häufigkeit der Operationen in den beiden Hauptgruppen (mit/ohne perioperativer Immunsuppression)

Gruppe I	keine perioperative Immunsuppression	n=243	50,2%
Gruppe II	Perioperative Immunsuppression	n=241	49,8%

Die Gruppe II wurde wegen besonderem Interesse bezüglich der postoperativen Komplikationsrate weiterhin in folgende Subgruppen aufgeteilt. Hierüber geben Tabelle 3 und Abbildung 11 Auskunft.

Tabelle 3: Anzahl der Operationen mit perioperativer immunsuppressiver Medikation in den Subgruppen Ila-Ild

		Anzahl n	% Gesamtkollektiv
Gruppe Ila	nur Kortikosteroide	n=153	31,6%
Gruppe IIb	nur Thiopurine (Azathioprin)	n=37	7,6%
Gruppe IIc	Kombination Kortikosteroide + Thiopurine (Azathioprin)	n=51	10,5%
Gruppe Ild	Hochdosis- Kortikosteroide (≥20mg/d)	n=86	17,8%

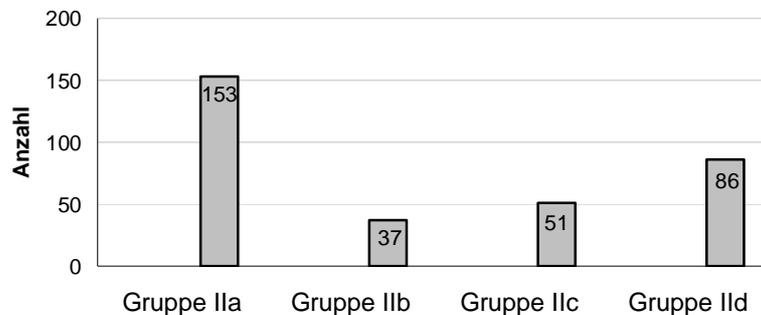


Abb. 11: Anzahl der Operationen mit perioperativer immunsuppressiver Medikation in den Subgruppen Ila-Ild

Eine ausführliche Übersicht über alle in dieser Studie erfassten Medikamente zeigt Tabelle 4. Außerdem werden hierbei die Wirkstoffe 5-ASA und Sulfasalazin zur Vollständigkeit mit angegeben, auch wenn beide Medikamente

für die Auswertung dieser Studie nicht ausschlaggebend sind und daher im Weiteren nicht speziell betrachtet werden.

Tabelle 4: Übersicht über die Crohn-spezifische Medikation zum Zeitpunkt der Operation

	Anzahl n (% Gesamtkollektiv)
Gesamtkollektiv	484 (100%)
Medikation zum Zeitpunkt der OP	299 (61,8%)
Keine Medikation zum Zeitpunkt der OP	185 (38,2%)
Gruppe I (keine perioperative Immunsuppression)	243 (50,2%)
Gruppe II (perioperative Immunsuppression)	241 (49,8%)
Gruppe IIa (nur Kortikosteroide)	153 (31,6%)
Gruppe IIb (nur Thiopurine)	37 (7,6%)
Gruppe IIc (Kortikosteroide + Thiopurine)	51 (10,5%)
Gruppe IId (Hochdosis-Kortikosteroide, $\geq 20\text{mg/d}$)	86 (17,8%)
Methotrexat (in Kombination mit Kortikosteroiden)	2 (0,4%)
Infliximab (in Kombination mit Azathioprin)	1 (0,2%)
5-ASA (auch in Kombinationen)	159 (32,9%)
Sulfasalazin (auch in Kombinationen)	15 (3,1%)
Cyclosporin A (auch in Kombinationen)	4 (0,8%)

4.3. Operative Daten

4.3.1. Indikation für operativen Eingriff

Bei ca. einem Drittel der Patienten (n=165) wurde der Beschluss zur Operation unter Vorhandensein mehrerer Indikationen gefasst.

Die Hauptindikation der registrierten Fälle stellte die Stenose mit 51,0% (n=247) aller Operationsindikationen dar. An zweiter Stelle folgten die interenterischen Fisteln mit 15,7% (n=76), gefolgt von der perianalen Aktivität als Indikation zur Operation mit 13,2% (n=64) an dritter Stelle. Des Weiteren folgten der Abszess mit 11,6% (n=56), enterokutane Fisteln mit 9,9% (n=48), der Ileus mit 5,2% (n=25) und die Perforation mit 4,5% (n=22). Die seltenste Indikation stellt mit nur 6 Fällen (1,2%) die isolierte Sepsis dar. Bei 166 Fällen (34,3%) traf keine der erfassten Indikationen zu; diese werden als „sonstige Indikationen“ in Abbildung 12 angegeben.

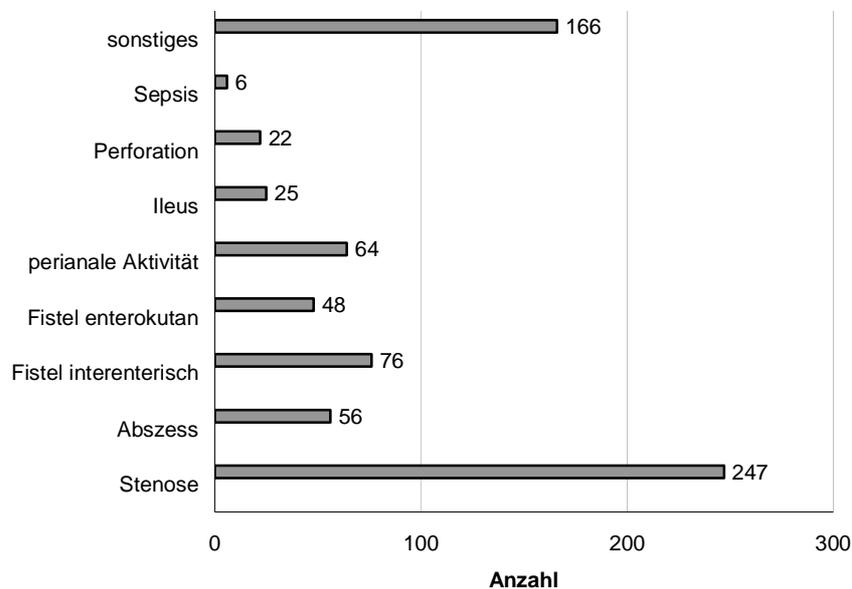


Abb. 12: Indikationen für den operativen Eingriff (n=484, Mehrfachnennungen möglich)

4.3.2. Operationsdringlichkeit, präoperative Liegedauer

In den meisten Fällen (73,3%, n=355) konnte der chirurgische Eingriff elektiv erfolgen, in 16,3% (n=79) bestand eine Indikation mit aufgeschobener Dringlichkeit (frühelektive Operationen). Bei 10,3% (n=50) aller registrierten Operationen stellte der Entschluss zur Operation eine Notfallindikation (< 24h) dar.

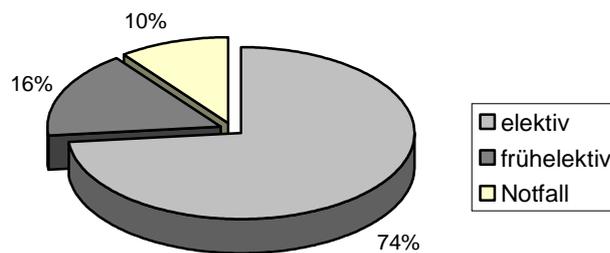


Abb. 13: Operationsdringlichkeit in Prozent

Entsprechend schwankte die präoperative Liegedauer zwischen 0 (bei Notfallindikationen) und 41 Tagen. Die mediane präoperative Liegedauer betrug genau einen Tag (range 0-41). In 5 Fällen konnte hierzu keine Angabe gemacht werden.

4.3.3. Operationsverfahren, Stomaanlage

Insgesamt erfolgten bei den 374 Patienten 484 Operationen. Addiert man alle Resektionen am Jejunum und Ileum macht die Dünndarmresektion mit 172 Fällen (148 Ileum- und 31 Jejunumresektionen) den Hauptanteil der dokumentierten Organresektionen aus, vor der Ileozökalresektion mit 147 Operationen.

Außerdem wurden 137 Kolonresektionen (davon 45 als alleinige Kolonresektion), 69 Rektumresektionen (davon 29 als alleinige Rektumresektion), sowie 58 Strikturoplastiken (davon 4 als reine

Strikturoplastik) dokumentiert. Von allen Strikturoplastiken wurden bei 27 Patienten die Strikturoplastik am Ileum, bei 12 Patienten am Jejunum und bei 4 Patienten am Kolon durchgeführt (Mehrfachnennungen möglich).

In 225 Operationen wurden Kombinationen der eben genannten Operationstechniken durchgeführt.

Bei 168 der Operationen erfolgte zudem die Anlage eines Anus praeter. Davon wurden 140 als Ileostoma (51 doppelläufig, 89 endständig) und 28 als Kolostoma (6 doppelläufig, 22 endständig) angelegt.

Eine intraoperative Abszesseröffnung erfolgte in 52 Operationsfällen.

Eine Übersicht der verschiedenen Operationsverfahren, auch bezüglich der jeweiligen Anzahl in den beiden Hauptgruppen zeigt Tabelle 5.

Tabelle 5: Anzahl der verschiedenen Operationsverfahren Gesamt und in den beiden Hauptgruppen I und II (Mehrfachnennungen möglich)

Operationsverfahren	Gesamt (n)	Gruppe I (n)	Gruppe II (n)
Dünndarmresektionen	172	86	86
nur Dünndarmresektionen	70	35	35
Jejunumresektionen	31	11	20
Ileumresektionen	148	78	70
Ileozökalresektionen	147	66	81
nur Ileozökalresektionen	111	49	62
Kolonresektionen	137	62	75
nur Kolonresektionen	45	16	29
Rektumresektionen	69	42	27
nur Rektumresektionen	29	20	9
Strikturoplastiken	58	42	16
nur Strikturoplastiken	4	1	3
Stomaanlage	168	94	74
Ileostoma	140	119	21
Kolostoma	28	25	3

4.3.4. Adhäsionen von Voroperationen

Viele der in dieser Arbeit erfassten Patienten mussten im Laufe ihres Lebens schon einmal oder auch mehrmals voroperiert werden, sei es aufgrund des Morbus Crohn selbst oder aus anderen vom Morbus Crohn unabhängigen Gründen. Jede abdominelle Operation birgt das Risiko für die Entstehung von intraabdominellen Adhäsionen. In unserer Kohorte wurden während der

Operationen in 356 Fällen (73,6%) Adhäsionen vorgefunden. Davon stellten 148 Fälle leichtgradige Adhäsionen, 73 mäßiggradige Adhäsionen und 135 schwergradige Adhäsionen dar.

4.3.5. Notwendigkeit an intraoperativen Bluttransfusionen

Bei 43 durchgeführten Operationen wurden Erythrozyten-Konzentrat-Transfusionen notwendig, entsprechend 8,9% des Gesamtkollektives (durchschnittlich 3,12 Einheiten pro Operation). Bei 21 Operationen (4,3%) musste Fresh Frozen Plasma (FFP) transfundiert werden (durchschnittlich 3,7 Einheiten pro Operation).

4.3.6. Operationsdauer

Die Operationsdauer schwankte zwischen 15 min (bei einer diagnostischen Laparoskopie) und 629 min. Die mediane Operationsdauer betrug 130 min (range 15-629). Bei 7 Operationen war die Operationsdauer nicht mehr zu eruieren.

4.4. Postoperative Daten

4.4.1. Histologische Auswertung

Grundsätzlich wurde jedes entnommene Resektat einer histopathologischen Begutachtung unterzogen. Dabei galt die Diagnose des Morbus Crohn histologisch als gesichert, wenn epitheloidzellige Granulome im histologischen Präparat nachgewiesen werden konnten.

Ein histologischer Befund lag bei 462 Operationen vor. Aussagen zu intraepithelialen Dysplasien lagen bei 460 der 462 Operationen vor.

Eine histologische Sicherung des Morbus Crohn anhand der epitheolidzelligen Granulome konnte bei 142 (30,7%, n=462) der Untersuchten nachgewiesen werden

Intraepitheliale Dysplasien wurden in 6 Fällen (2 low-grade- und 2 high-grade Dysplasien, 2 nicht weiter definierte Dysplasien) des Gesamtkollektivs nachgewiesen. Malignität wurde in 13 Fällen (2,8%, n=462) nachgewiesen.

4.4.2. Gesamtliegedauer und postoperativer stationärer Verlauf

Die mediane Liegedauer des gesamten Klinik-Aufenthaltes nach 484 durchgeführten Operationen betrug 15 Tage (range 2-251).

Auffällig ist, dass die mediane Gesamtliegedauer der Patienten aus Gruppe II (perioperative Immunsuppression) mit 17 Tagen (range 4-251) signifikant länger ist, als die der Patienten aus Gruppe I (ohne perioperative Immunsuppression), welche einen medianen Gesamtaufenthalt von 13 Tage (range 2-45) zeigte. Dies demonstriert Tabelle 6.

Tabelle 6: Liegedauer mit/ohne perioperative Immunsuppression und Gesamtliegedauer (:p=0,01 vs. Liegedauer in Gruppe I)*

	Liegedauer in Gruppe I	Liegedauer in Gruppe II	Gesamtliegedauer
Mediane Liegedauer	13 (range 2-45)	17* (range 4-251)	15 (range 2-251)

Nach 78 aller Operationen (16,1%) erfolgte die Verlegung auf die Intensivstation. Bei einem Patient war hierzu keine Angabe gemacht worden.

Vergleicht man diesbezüglich die Gruppen I und II, so fällt auf, dass 46 Patienten (59,0%, n=78) aus Gruppe II auf die Intensivstation verlegt wurden, während es aus Gruppe I nur 32 Patienten waren (41,0%, n=78).

Dies entspricht 13,2% (32/243) aller Operationen aus Gruppe I und 19,1% (46/241) aller Operationen aus Gruppe II. Daraus ist ersichtlich, dass die

Verlegung auf die Intensivstation bei Patienten, die unter laufender immunsuppressiver Therapie operiert wurden, tendenziell häufiger erfolgte, als bei Patienten, welche keine perioperative Immunsuppression hatten ($p=0,09$).

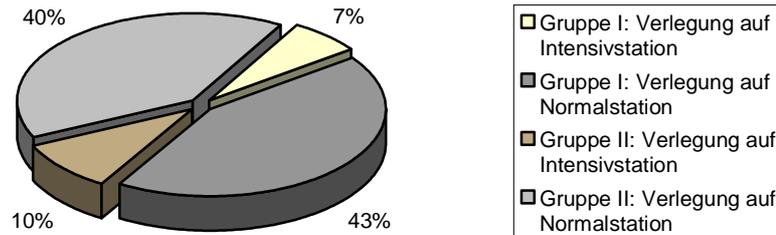


Abb. 14: postoperative Verlegung auf Intensivstation ($n=484$)

4.4.3. Analgesie

Bei den 484 Operationen wurde in 30 Fällen (6,2%) ein Periduralkatheter (PDK) gelegt, welcher im Durchschnitt nach 3,4 Tagen entfernt werden konnte. Da es sich um ein historisches Kollektiv handelt, ist die Anzahl der Operationen mit PDK sehr niedrig.

Eine patientengesteuerte Schmerzsteuerung (PCA) war bei 102 operierten Patienten angezeigt (21,1%) und es ergab sich eine mediane Gabe von 133 mg [range 3-3785] Piritramid (Dipidolor®) als Analgetikum, welche die Patienten sich selbst verabreichten.

362 Patienten (74,8%) bekamen nach der Operation Piritramid (Dipidolor®) als Analgetikum intravenös, 262 (54,1%) bekamen Metamizol (Novalgine® i.v. oder p.o.) und 99 Patienten (20,5%) wurde postoperativ Paracetamol p.o. verabreicht.

4.4.4. Postoperative Komplikationen

Die Gesamtkomplikationsrate (GKR) bei allen 484 Operationen betrug 18,6% (n=90). Die Anzahl der verschiedenen Komplikationen präsentiert Abbildung 15.

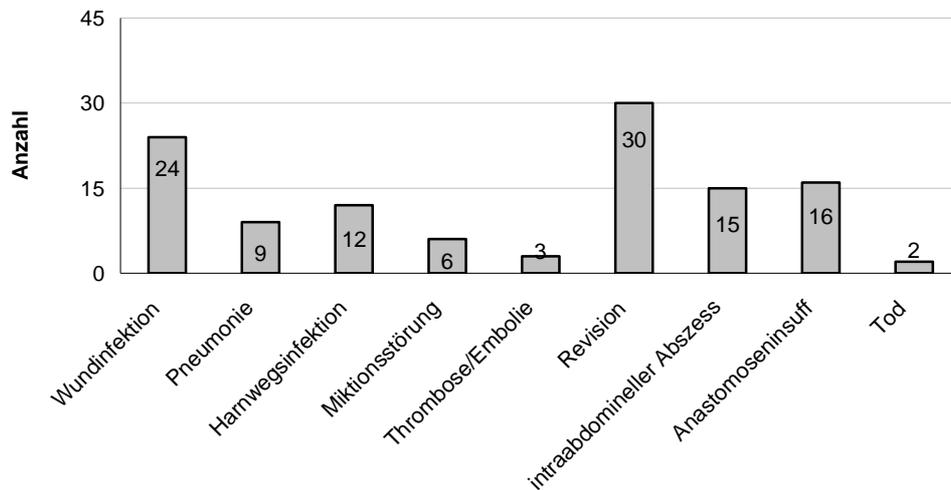


Abb. 15: Anzahl aller aufgetretenen Komplikationen (n=484, Mehrfachnennungen möglich)

Die Rate an schweren Komplikationen (SKR) betrug 8,7% (n=42). Zu diesen wurden in Anlehnung an Dindo et al. folgende gezählt: Thrombose, Revision, intraabdomineller Abszess, Anastomoseninsuffizienz und Tod.

Die Anastomoseninsuffizienzrate (AIR) und die Mortalitätsrate wurden noch mal gesondert analysiert und zeigten für die AIR einen Wert von 3,3% (n=16) für die Mortalitätsrate einen Wert von 0,4% (n=2) als Ergebnis. Eine Zusammenfassung der verschiedenen Komplikationsraten zeigt Tabelle 7.

Tabelle 7: Komplikationsraten aller abdominalchirurgischer Operationen (Mehrfachnennungen möglich)

	Häufigkeit (%)	Anzahl (n=484)
Keine Komplikationen	81,4	394
GKR	18,6	90
SKR	8,7	42
AIR	3,3	16
Mortalitätsrate	0,4	2

Einfluss der Immunsuppression auf die Komplikationsraten

Wie aus Abbildung 16 ersichtlich ist, war weder die Gesamtkomplikationsrate (Gruppe I: 17,7%, Gruppe II: 19,5%) noch die Rate schwerer Komplikationen (Gruppe I: 7,0%, Gruppe II: 10,4%) und auch nicht die Mortalitätsrate signifikant unterschiedlich zwischen den Patienten aus Gruppe I (keine perioperative Immunsuppression) und Gruppe II (perioperative Immunsuppression).

Allerdings war die Rate an Anastomoseninsuffizienzen tendenziell etwas höher in der Gruppe der immunsupprimierten Patienten, jedoch statistisch nicht signifikant unterschiedlich (Gruppe I: 2,1%, Gruppe II: 4,6%). Folgendes Säulendiagramm gibt hierüber einen Überblick.

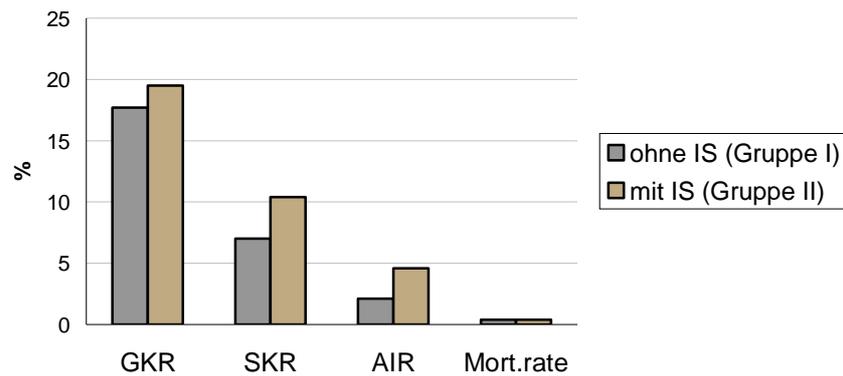


Abb. 16: Einfluss der Immunsuppression (IS) auf die Komplikationsraten

Analysiert man Gruppe II noch in ihren Subgruppen und vergleicht die verschiedenen Komplikationsraten fallen ebenso keine signifikanten Unterschiede auf. Weder Gruppe IIa (Kortikosteroide allein, K), auch nicht in hoher Dosierung der Gruppe II d ($K \geq 20 \text{ mg/d}$), noch Gruppe II b (Thiopurine, T) oder Gruppe II c (Kombination von K+T) zeigten einen Unterschied im Hinblick auf die verschiedenen Komplikationsraten. Wiederum zeigte sich in der Gruppe der Hochdosis-Kortikosteroide eine tendenziell höhere Anastomoseninsuffizienzrate (AIR). Außerdem ist die Gesamtkomplikationsrate (GKR) sowie die Rate an schweren Komplikationen (SKR) in der Gruppe II b (nur Thiopurine) tendenziell niedriger verglichen mit den GKR und SKR der anderen Subgruppen ($p=0,12$).

Die Ergebnisse stellen Tabelle 8 und Abbildung 17 dar.

Tabelle 8: Komplikationsraten in den Subgruppen der perioperativ immunsupprimierten Patienten

	Gruppe IIa (K)	Gruppe IIb (T)	Gruppe IIc (K+T)	Gruppe IId (K \geq 20mg/d)
GKR	20,9%	13,5%	19,6%	19,8%
SKR	11,8%	5,4%	9,8%	11,6%
AIR	4,6%	5,4%	3,9%	5,8%

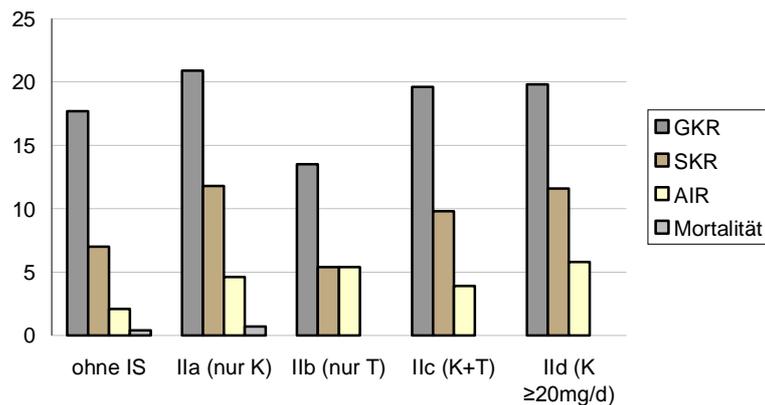


Abb. 17: Subgruppenanalyse der verschiedenen Immunsuppressiva hinsichtlich des Einflusses auf die Gesamtkomplikationsrate (GKR), die Rate schwerer Komplikationen (SKR) und die Anastomoseninsuffizienzrate (AIR)

Komplikationsraten bei unterschiedlichen Operationsverfahren

Vergleicht man die Gesamtkomplikationsrate bei den verschiedenen Operationsverfahren, so zeigen sich markante Unterschiede:

Während bei Dünndarmresektionen (Ileozökalresektionen eingeschlossen) die GKR 19,1% beträgt, ist diese für Kolon- und Rektumresektionen mit 26,3% bzw. 23,2% signifikant höher.

Hingegen sind sowohl die Raten schwerer Komplikationen (SKR), sowie die Anastomoseninsuffizienzraten (AIR) nicht signifikant unterschiedlich. Abbildung 18 veranschaulicht diese Ergebnisse.

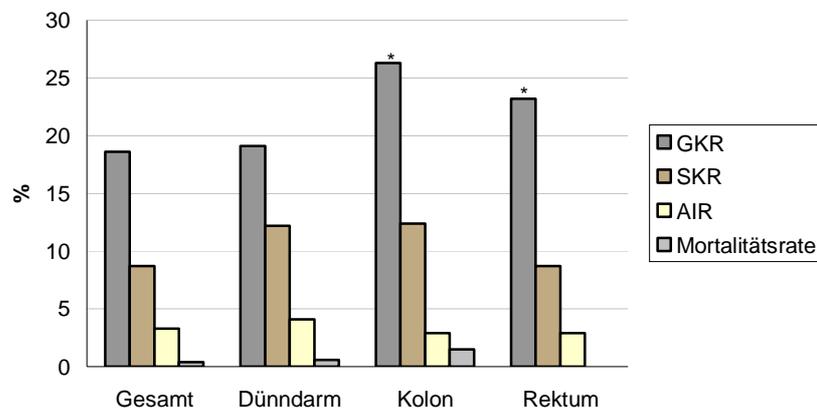


Abb. 18: Komplikationsraten aller abdominalchirurgischen Operationen sowie bei Dünndarm-, Kolon- und Rektumresektionen (:p<0.05 vs. Dünndarm)*

4.4.5. Postoperative Antibiotikagabe und Fieber

Nach 31,2% (n=151) aller Operationen erfolgte die postoperative Gabe von Antibiotika.

Die mediane postoperative Verabreichungsdauer betrug 8 Tage [range 1-223]. Im Vergleich zwischen Gruppe I und Gruppe II fällt kein Unterschied in der Notwendigkeit einer postoperativen Antibiotikagabe auf (Gruppe I: 29,9% (n=72), Gruppe II: 32,5% (n=79)). Betrachtet man die unterschiedlichen Resektionsverfahren, beträgt der prozentuale Anteil an Operationen, bei

welchen die Patienten eine Antibiotikagabe bekamen bei Kolonresektionen 40,1%, bei Rektumresektionen 42,0% (n=29) und bei Dünndarmresektionen (Ileozökalresektionen eingeschlossen) 32,0% (n=102).

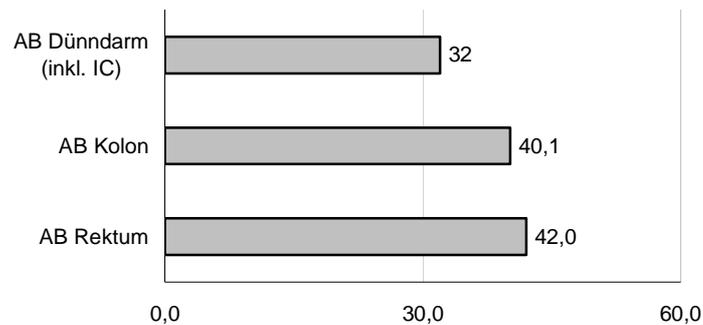
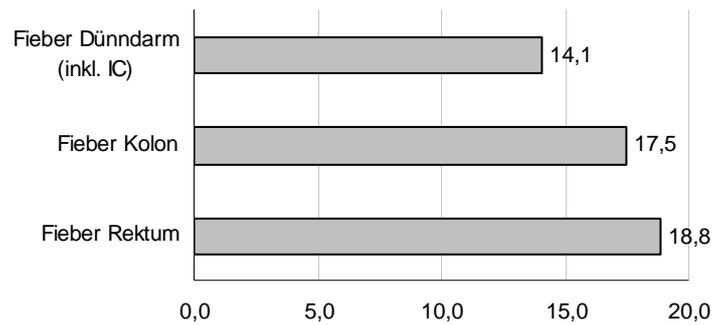


Abb. 19: Antibiotikagabe bei unterschiedlichen Operationsverfahren in % (Rektum n=69; Kolon n=137; Dünndarm (inkl. Ileozökal(IC)-Resektionen) n=319)

Fieber wurde definiert als Temperatur, welche über 38 °C erhöht ist. In dem Gesamtkollektiv kam postoperatives Fieber bei 63 Fällen vor (13,0%).

Betrachtet man wiederum das Fieberauftreten in Gruppe I und Gruppe II getrennt, fällt auch hier kein signifikanter Unterschied bezüglich des Vorhandenseins von Fieber auf (Gruppe I: 11,6%, Gruppe II 14,4%).

Abbildung 20 vergleicht das Fieberauftreten bei den verschiedenen Resektionsverfahren. Hierbei fällt auf, dass bei Kolon- und auch bei Rektumresektionen tendenziell häufiger Fieber auftrat als bei Dünndarmresektionen (Ileozökalresektionen eingeschlossen) (17,5% bzw. 18,8% vs. 14,1%).



*Abb. 20: Auftreten von Fieber bei verschiedenen Operationsverfahren in %
(Rektum n=69; Kolon n=137; Dünndarm (inkl. Ileozökal(IC)-Resektionen)
n=319)*

4.4.6. Medikamente bei Entlassung

Bei Entlassung aus dem Krankenhaus wurde nach 54,1% (n=262) aller Operationen den Patienten eine Einnahme von Crohn-spezifischen Medikamenten verordnet (Kortikosteroide, 5-ASA, Azathioprin. Bei zwei operierten Patienten konnte dies nicht eruiert werden.

5. Diskussion

Der Morbus Crohn ist eine chronische, entzündliche, schubweise verlaufende Erkrankung, dessen akuter Schub primär medikamentös behandelt werden sollte. Trotz verbesserten Therapiemöglichkeiten durch potentere, neuartige Medikamente bleibt die Zahl der Patienten, die wegen Morbus Crohn im Laufe ihres Lebens operiert werden müssen beständig hoch. Zahlen zur Operationswahrscheinlichkeit von 70-90% verdeutlichen dies [42, 48, 59].

Zum Zeitpunkt der Operation stehen die Patienten dabei häufig unter laufender immunsuppressiver Therapie.

Analysiert wurde daher der Einfluss der perioperativen Immunsuppression auf die postoperative Komplikationsrate und welche Rolle die Lokalisation des Morbus Crohn und das hierzu entsprechende Operationsverfahren diesbezüglich Einfluss nehmen.

Dazu wurden in der vorliegenden Arbeit 484 Operationen ausgewertet, welche im Zeitraum von 1995-2008 an der chirurgischen Universitätsklinik Tübingen durchgeführt wurden.

5.1. Das Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv bestand aus 374 Patienten, die teilweise mehrfach operiert wurden. Somit umfasste diese Studie 484 abdominalchirurgische Operationen. In anderen vergleichbaren Studien beträgt die Patientenzahl zwischen 100 und 566 operierten Patienten [54, 59-64]. Die in dieser Studie untersuchte Anzahl an Patienten soll somit ausreichend Grundlage für ein aussagekräftiges Ergebnis liefern.

5.1.1. Geschlechtverteilung

In der vorliegenden Arbeit waren Frauen mit 59% deutlich öfter betroffen als Männer mit 41%. Das Geschlechterverhältnis lag folglich bei 1:1,46. Der höhere Anteil an Frauen, welche an Morbus Crohn erkrankt sind, wird auch in der Literatur bestätigt, wenngleich auch das Geschlecht nicht als Risikofaktor für den postoperativen Verlauf und das Auftreten von Komplikationen gilt [5, 6, 54, 60, 63].

5.1.2. Alter der Patienten

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose zeigt der Morbus Crohn charakteristischerweise einen Altersgipfel zwischen der zweiten und dritten Lebensdekade [13, 14]. Das in der hier vorliegenden Arbeit durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose lag bei 26 ± 11 Jahren (range 7-74). Dies bestätigt somit die Werte der Literatur.

Da nach der Erstdiagnose meist primär medikamentös behandelt werden kann, liegt das Alter zum Operationszeitpunkt entsprechend höher. Zum Zeitpunkt der Operation waren die Patienten in dieser Kohorte durchschnittlich 39 ± 11 Jahre alt. Der jüngste Patient wurde im Alter von 16 Jahren, der älteste im Alter von 78 Jahren operiert. In vergleichbaren Studien von Colombel et al. [54] und Yamamoto et al. [64] lag das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Operation bei 40 Jahren [range 12-83] bzw. 33 Jahren [range 11-74]. Die Vermutung, dass sehr junge oder alte Patienten vermehrt Komplikationen nach Crohn-assoziierten Operationen aufweisen, konnte in keiner mit dieser Studie zu vergleichenden Literatur nachgewiesen werden [62-64].

5.1.3. Noxen

Dass Rauchen ein Risikofaktor auf die Entstehung des Morbus Crohn ist, ist hinreichend bekannt. Raucher haben außerdem eine größere Notwendigkeit an immunsuppressiver Medikation und bedürfen öfter chirurgischer Intervention als Nichtraucher. Zudem ist die Wahrscheinlichkeit eines Crohn-Rezidivs nach

erfolgter Operation deutlich erhöht, wenn auch nach der Operation nicht mit dem Rauchen aufgehört wird [14, 23, 24]. In dieser Kohorte waren 36% der operierten Patienten Raucher. Der Einfluss des Rauchens auf die postoperative Komplikationsrate wurde dabei nicht untersucht.

5.1.4. Voroperationen in der Vorgeschichte

In dem hier analysierten Patientengut wiesen 81,8% aller Fälle in der Vergangenheit Voroperationen auf. Diese beinhalteten 357 abdominelle Voroperationen (davon 18 mit einer Vorgeschichte von mehr als fünf abdominellen Operationen) und 177 perianalen Voroperationen (davon 38 mit mehr als fünf perianalen Operationen in der Vorgeschichte).

Das Vorhandensein einer hohen Anzahl an Voroperationen ist typisch für Patienten, welche an Morbus Crohn erkrankt sind. Die rezidivierende Natur und die fehlende kurative Heilungsmöglichkeit des Morbus Crohn führen dazu, dass die meisten der unter Morbus Crohn leidenden Patienten mehrmals in ihrem Leben operiert werden müssen [42].

Die Vermutung, dass ein langer Krankheitsverlauf mit Voroperationen in der Vergangenheit zu vermehrten postoperativen Komplikationen führen soll, wurde von einigen Autoren untersucht, konnte aber nicht nachgewiesen werden [54, 64].

5.1.5. Extraintestinale Manifestationen

Im Rahmen der Datenerhebung wurden auch die extraintestinalen Manifestationen mit einbezogen. Bei 3,9% der Operationen zeigten die Patienten entsprechende Begleiterkrankungen. In der Literatur schwanken die Werte für das Auftreten extraintestinaler Manifestationen bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen von 11% bis zu 36% [8, 38, 65, 66] und sind somit deutlich höher, als die in dieser Studie analysierten Werte.

Wie auch in der Literatur beschrieben, stellte die Arthritis mit 89,5% (n=17) in dem hier analysierten Patientengut das häufigste Beschwerdebild dar [9].

Ilesalnieks et al. konnten in ihrer Studie von 2008 zeigen, dass das Vorhandensein von Crohn-Manifestationen am Gelenk, nicht aber Augen- und Hautmanifestationen eines Morbus Crohn, potentielle Risikofaktoren für das Auftreten von postoperativen septischen Komplikationen darstellen [66].

5.2. Operative Daten

5.2.1. Operationsindikation und Operationsdringlichkeit

Die Indikation zur Operation bei Morbus Crohn ergibt sich grundsätzlich entweder aus dem Versagen der medikamentösen Therapie oder aus dem Vorhandensein von Crohn-spezifischen Komplikationen wie beispielsweise symptomatischen Stenosen, Fisteln, Abszessen und Perforationen [38].

In dieser Arbeit dominierten symptomatische Stenosen mit 51% als Hauptindikation zur chirurgischen Intervention. Das Versagen der medikamentösen Therapie wurde nicht separat analysiert. In vielen vergleichbaren Studien stand das Versagen der medikamentösen Therapie an erster Stelle der Liste der Operationsindikationen (65% bei Kunitake et al. [67] und 50% bei Aberra et al. [68]), wobei hier anzumerken ist, dass beide Autoren nicht ausschließlich Patienten mit Morbus Crohn analysierten, sondern auch Patienten mit Colitis ulcerosa mit in die Auswertung einbezogen. Andere Studien zeigen ebenso, dass die Stenose die häufigste Indikation zur Operation liefert [54, 62, 66, 69].

Intraabdominelle Fisteln und Abszesse stellten in dieser Arbeit (26% bzw. 12%), wie auch in anderen Publikationen weitere häufige Operationsindikationen dar [38, 64, 67-69]. In einigen Studien wurde zudem der Einfluss von Fisteln und Abszessen als Operationsindikation auf die postoperative Komplikationsrate untersucht. Sowohl Yamamoto, als auch Post et al. stellen dabei fest, dass Fisteln und intraabdominelle Abszesse zum Zeitpunkt der Operation die Entstehung von postoperativen (septischen) Komplikationen begünstigt [63, 64].

In der Studie von Colombel et al. konnte dies allerdings nicht nachgewiesen werden [54].

Weiterhin ist zu erwähnen, dass sowohl in dem hier analysierten Patientengut, als auch in der Literatur meist mehrere verschiedene Teilindikationen den Entschluss zur operativen Intervention geben.

73 % der gesamten 484 Operationen konnten elektiv erfolgen, 16% erfolgten frühelektiv. In 10% der Fälle musste notfallmäßig operiert werden. Colombel et al. [54] zeigen ähnliche Werte in Bezug auf die Operationsdringlichkeit (82% Elektivoperationen, 18% Notfalloperationen), wobei hier keine Unterscheidung zur frühelektiven Dringlichkeit erfolgte.

Indikationen für Notfalloperationen stellen unter anderem der mechanische Ileus, Perforationen und intraabdominelle Abszesse dar [59]. Dass nach Notoperationen als logische Konsequenz ein schlechterer chirurgischer Outcome zu erwarten ist, konnte in anderen Studien nicht gezeigt werden [54, 59].

5.2.2. Operationsverfahren

Da oft mehrere Teilindikationen zur Entscheidung für eine Operation beitragen und der Morbus Crohn außerdem oft verschiedene Bereiche des Intestinaltraktes befällt, mussten in einigen der 484 Operationen entsprechend auch Kombinationen der verschiedenen Operationsverfahren durchgeführt werden. Daher ergeben sich mehr durchgeführte Operationsverfahren als durchgeführte Operationen selbst.

Bei den analysierten Operationen dominierte die Dünndarmresektion (n=172) vor der Ileozökalresektion (n=147). Mit nur kleinem Abstand folgte die Kolonresektion (n=137). Rektumresektion (n=69) und Strikturoplastik (n=58) wurden vergleichsweise seltener durchgeführt.

Interessanterweise liegt die Anzahl der durchgeführten Dünndarmresektionen im Vergleich zu den Ileozökalresektionen relativ hoch (Verhältnis 1:0,8). Bei

einer vergleichbaren Anzahl an Operationen (566 bzw. 429) verzeichneten sowohl Yamamoto et al., als auch Post et al. relativ gesehen deutlich weniger Dünndarmresektionen und mehr Ileozökalresektionen. Hier liegt das Verhältnis von Dünndarmresektion zu Ileozökalresektion bei 1:4 bzw. 1:2 [63, 64]. Die Häufigkeit der Dünndarmlokalisation weicht somit von den in der Literatur gängigen Werten, welche die Ileozökalregion als häufigste Lokalisation angeben, ab [5, 6]. Eine Begründung hierfür kann möglicherweise in der Anzahl der Vor-Operationen liegen, da die Ileozökalresektion häufig die erste abdominelle Operation bei Morbus Crohn Patienten darstellt. In dem hier ausgewerteten Kollektiv wurde eine Anastomosenresektion nach erfolgter Ileozökalresektion als Dünndarmresektionen definiert.

Sowohl die Werte für den ausschließlichen Kolonbefall, als auch für die Beteiligung des Rektums liegen im normalen, mit der Literatur zu vereinbarem Bereich [6].

Die Anzahl der durchgeführten Strikturoplastiken in der Literatur sind großen Schwankungen unterworfen und abhängig vom Krankenhaus, dem Operateur, der Art der durchgeführten Studie und dem entsprechendem Ursprungsland der veröffentlichten Studie. Stellt man dennoch einen Vergleich an liegt die Zahl der in Tübingen durchgeführten 58 Strikturoplastiken im Vergleich zu anderen, vergleichbaren Studien deutlich niedriger (Yamamoto et al.: 560, Ozuner: 698, Post et al.: 70 Strikturoplastiken) [43, 63, 64].

Zur Stomaanlage lässt sich sagen, dass bei Kolonbefall des Morbus Crohn unter den Voraussetzungen eines guten Allgemeinzustandes, dem Fehlen einer perianalen Aktivität, einem geringem Rektumbefall und einer guter Sphinkterfunktion an der chirurgischen Klinik in Tübingen die Kontinuitätswiederherstellung im Vordergrund liegt. Gegebenenfalls wird ein Stoma vorübergehend vorgeschaltet. Dieses kann aber im Intervall wieder zurückverlagert werden; gerade dann, wenn die Lebensqualität des Patienten durch den künstlichen Darmausgang beeinträchtigt ist, was nicht selten der Fall ist [70].

5.3. Medikation und Komplikationen

5.3.1. Medikation zum Zeitpunkt der Operation

Da die Crohn-spezifische Medikation in der klinischen Praxis vielfältigen patientenspezifischen Faktoren (z.B. allgemeiner körperlicher Zustand, Enzymaktivität der Thiopurin-Methyltransferase, dosisabhängige Toxizität) unterworfen ist, war keine minimale Dosis der Medikation Voraussetzung, um in der Studie berücksichtigt zu werden. Allerdings musste die Medikation mindestens eine Woche präoperativ begonnen worden sein. Relativ wenige Patienten haben zum Zeitpunkt der Operation Infliximab erhalten, was in der Tatsache begründet liegt, dass der Beobachtungszeitraum dieses Kollektivs relativ lange zurück liegt

Von den 484 abdominalchirurgischen Operationen wurde in 62% der Operationen perioperativ medikamentös behandelt, in 38% der Operationen wurden die Patienten zum Zeitpunkt der Operation nicht medikamentös behandelt. Dass viele der Patienten zum Zeitpunkt der Operation Crohn-spezifische Medikamente einnehmen, wird in jeglicher Literatur bestätigt [54, 56, 59, 63, 64, 66, 68].

Betrachtet man nun alle Operationen unter immunsuppressiver Medikation (hierzu wurde die Therapie mit Kortikosteroiden und/oder Thiopurinen und Methotrexat gezählt) machen diese etwa die Hälfte der Operationen aus. Die Ausgewogenheit der Gruppen I und II (perioperative Immunsuppression bzw. keine perioperative Immunsuppression) stellt eine gute Basis für den späteren Vergleich bezüglich der Komplikationsraten dar.

Von den in Gruppe II (mit perioperativer Immunsuppression) weiter unterteilten Gruppen, wurden 31,6% aller durchgeführten 484 Operationen unter alleiniger Therapie mit Steroiden durchgeführt (Gruppe IIa). Die alleinige Therapie mit Azathioprin machte 7,6% der Gesamtoperationen aus (Gruppe IIb). 10,54% der Operationen wurde unter kombinierter Therapie von Steroiden und Azathioprin

durchgeführt (Gruppe IIc). In 17,8% fand die Operation unter Einnahme einer Steroidmedikation von $\geq 20\text{mg/d}$ statt.

Die perioperative Therapie mit 5-ASA wurde in 32,9% der 484 Operationen nachgewiesen, die Therapie mit Sulfasalazin erfolgte in 3,1% der Fälle. Nur bei insgesamt zwei Operationen wurde der Patient perioperativ mit Methotrexat behandelt. In einem Fall bestand die Medikation aus der Kombination von Methotrexat mit Kortikosteroiden, im zweiten Fall in einer Dreifachkombination mit Kortikosteroiden und 5-ASA. In nur einem einzigen Operationsfall wurde perioperativ mit Infliximab behandelt (in Kombination mit Azathioprin). Die äußerst seltene Anwendung von Methotrexat und Infliximab in diesem Kollektiv lässt keine aussagekräftige Analyse bezüglich der postoperativen Komplikationen unter dieser Medikation zu.

Betrachtet man die Crohn-spezifische Therapie zum Zeitpunkt der Operation in der einschlägigen Literatur, so zeigt sich je nach Studienziel, Therapiekonzept und Patientengut eine große Streubreite der entsprechenden Werte.

5.3.2. Postoperative Komplikationen

In der hier vorliegenden Studie wurden die verschiedenen Komplikationen in Anlehnung an einen modifizierten Vorschlag von Dindo et al. aus dem Jahr 2004 in leichtgradige (Grad I nach Dindo) und schwergradige Komplikationen (Grad II-IV nach Dindo) klassifiziert.

Nach Dindo et al. benötigen Grad I Komplikationen keine weitere Therapie (mit Ausnahme von Analgetika, Antipyretika, Antiemetika und Medikamente gegen Diarrhö, sowie zur Therapie von leichten Harnwegsinfekten). Grad II Komplikationen sind definiert als potentiell lebensbedrohliche Komplikationen, welche eine medikamentöse Intervention (außer den in Grad I genannten Medikamenten) notwendig machen. Grad III umfasst alle Komplikationen, welche eine invasive Intervention nötig machen und Grad IV beinhaltet alle lebensbedrohlichen Komplikationen. Zur Vereinfachung wurden in der Analyse Komplikationen aus Grad I zu „leichtgradige Komplikationen“ und

Komplikationen aus Grad II-IV zu „schwergradigen Komplikationen“ zusammengefasst, so dass sich für diese Studie folgende Einteilung ergibt:

Leichtgradige Komplikationen:

Wundinfekt

Pneumonie

Harnwegsinfekt

Schwergradige Komplikationen:

Thrombose/Embolie

Revision

intraabdomineller Abszess

Anastomoseninsuffizienz

Tod

In der Kohorte von 484 abdominalchirurgischen Operationen betrug die Gesamtkomplikationsrate (GKR) etwa 19%. Dies bewegt sich in einem Bereich, der auch sonst in der Literatur und vergleichbaren Studien angegeben wird. Werte der Gesamtkomplikationsrate liegen dabei zwischen 10% und 30% [54, 59, 62-64, 66].

Die Rate höhergradiger, schwerer Komplikationen (SKR) betrug etwa 9%. Sowohl die Rate an Anastomoseninsuffizienzen (AIR), als auch die Mortalitätsrate wurden aufgrund ihrer besonders wichtigen Bedeutung noch separat betrachtet und wiesen eine Häufigkeit von 3,3% für die Rate der klinisch apparenten Anastomoseninsuffizienzen und 0,4% für die Mortalitätsrate auf. Vergleicht man die zwei letztgenannten Werte mit den Werten in der Literatur, lässt sich eine weitgehende Übereinstimmung feststellen. So zeigen die meisten anderen Autoren ebenfalls Anastomoseninsuffizienzraten zwischen 1% und 6% [54, 59, 62-64, 67]. Auch die Mortalitätsraten liegen bei den anderen Autoren bei unter bzw. bei 1% (0,5% bei Post et al. [63] 0,3% Myrelid et al. [56], 1% bei Yamamoto et al. [64]). In weiteren vergleichbaren Studien werden überhaupt keine Todesfälle verzeichnet [54, 62].

Einfluss der Immunsuppression auf die Komplikationsrate

Es konnte kein Einfluss der Immunsuppression auf die postoperative Komplikationsrate nachgewiesen werden. Operationen an Patienten aus Gruppe I (keine perioperative Immunsuppression) und Operationen an Patienten aus Gruppe II (perioperative Immunsuppression) zeigten vergleichbare Werte ohne signifikante Unterschiede, sowohl bezüglich der Gesamtkomplikationsrate (GKR), als auch bezüglich der Rate schwerer Komplikationen (SKR) (GKR: I: 19,5%, II: 17,7%; SKR: I: 10,4%, II: 7,0%).

Allein die Anastomoseninsuffizienzrate (AIR) war in der Gruppe II im Vergleich zur Gruppe I erhöht (AIR: I: 2,1%, II: 4,6%), wobei der Unterschied nicht signifikant war

Der Vergleich innerhalb der Subgruppen der Gruppe II, also aller Operationen, während derer die Patienten unter verschiedener präoperativer Immunsuppression behandelt wurden, zeigte ebenso keine signifikanten Unterschiede. Weder Operationen, bei denen die Patienten unter alleiniger Therapie mit Kortikosteroiden (Gruppe IIa) standen, noch Operationen unter kombinierter Therapie mit Kortikosteroiden und Thiopurinen (Gruppe IIb) oder unter alleiniger Therapie mit Thiopurinen (Gruppe IIc) oder der Therapie mit hochdosierten Kortikosteroidgaben (Gruppe IId), wiesen aussagekräftige signifikante Differenzen bezüglich der GKR oder der SKR auf. Wiederum konnte in Bezug auf die Anastomoseninsuffizienzrate ein tendenziell erhöhter Wert in der Gruppe IId, der Gruppe der Hochdosis-Kortikosteroide, festgestellt werden. Dennoch kann dieser etwas erhöhte Trend zu Komplikationen bei Hochdosis-Kortikosteroidtherapie auch daher rühren, dass eine medikamentöse Behandlung dieser Art als Reflektion einer erhöhten Krankheitsaktivität bzw. einem erhöhtem Schweregrad der Krankheit zu sehen ist, und somit die tendenziell erhöhte AIR eher Ausdruck dessen ist als der erhöhten Steroidgabe selber.

Weiterhin fiel auf, dass nach Operationen aus Gruppe IIb, bei denen die Patienten unter alleiniger Azathioprinmedikation standen, sowohl die GKR als auch die SKR tendenziell niedriger waren, als die entsprechenden Werte der

anderen Subgruppen. Dies lässt vermuten, dass Thiopurine als Medikation sogar einen eher positiven Einfluss auf die Rate an Komplikationen haben. Inwieweit dies in der Literatur bestätigt werden kann, wird später im Text ausgeführt.

Von den beiden Fällen, in denen der Tod des Patienten eintrat, gehörte ein Patient in Gruppe II, ereignete sich also in der Gruppe mit perioperativer Immunsuppression, in diesem Fall in die Gruppe mit ausschließlicher präoperativer Kortikosteroidmedikation (Gruppe IIa). Im anderen Fall gehörte der Patient in die Gruppe I, erhielt also demnach keine perioperative Immunsuppression. Die Mortalitätsrate ist demnach in beiden Gruppen ausgewogen und unterstreicht das Ergebnis dieser Studie.

Aus der Transplantationschirurgie ist bekannt, dass die Immunsuppression einen negativen Einfluss auf den frühen postoperativen Verlauf hat. Hierfür gibt es sowohl gute klinische als auch experimentelle Daten, welche zeigen, dass sowohl unter Therapie mit Kortikosteroiden, als auch unter Therapie mit anderen Immunsuppressiva oder Immunmodulatoren die Wundheilung (sowohl die kutane, als auch die Anastomosenheilung) verschlechtert ist [49-51, 71] und außerdem häufiger infektiöse Komplikationen wie Pneumonien oder Harnwegsinfekte auftreten [52, 53].

Einige Autoren haben sich schon mit der Frage nach dem Einfluss der Immunsuppression auf die postoperative Komplikationsrate bei Morbus Crohn Patienten beschäftigt und weisen dabei heterogene Ergebnisse auf. Während einige Autoren berichten, dass kein Einfluss der perioperativen Immunsuppression auf den postoperativen Verlauf besteht [52, 54, 55, 67], kommen andere Autoren wiederum zur Ansicht, dass die perioperative Immunsuppression durchaus einen Einfluss (positiv oder negativ) auf den frühen postoperativen Verlauf hat [52, 56, 59, 60, 63, 64, 72]. Eine aktuelle und mit der vorliegenden Arbeit gut zu vergleichende Studie von Colombel et al. konnte in einer Kohorte von 270 Operationen bei an Morbus Crohn erkrankten Patienten keine erhöhte Komplikationsrate nachweisen (weder septische, noch nicht-septische Komplikationen oder Anastomoseninsuffizienzen), wenn die

Patienten perioperativ mit Kortikosteroiden, Infliximab oder anderen Immunsuppressiva, wie Azathioprin, Methotrexat oder 6-Mercaptopurin behandelt worden waren. Dabei bestand allerdings ab moderaten bis hohen Dosen von Kortikosteroiden (ab 20 mg/tag bis über 40 mg/tag) eine etwas erhöhte Tendenz in Richtung vermehrten postoperativen Komplikationen, welche aber ebenso wie in der vorliegenden Arbeit nicht signifikant war [54]. In einer Studie von Tay et al. konnte sogar ein positiver Effekt von bestimmten Immunmodulatoren (Methotrexat, Azathioprin, 6-MP und Infliximab) auf die Komplikationsrate beobachtet werden. Allerdings analysierte Tay in seiner Kohorte nur die intraabdominal septischen Komplikationen (IASC) und schloss außerdem nur solche Patienten in die Studie mit ein, die erstmalig wegen ihres Morbus Crohn operiert werden mussten und die daher bedingtermaßen auch einen kürzeren Krankheitsverlauf aufweisen. Patienten, welche unter den oben genannten Medikamenten operiert wurden, zeigten dabei erstaunlicherweise eine mehr als vierfach geringere Rate an intraabdominalen septischen Komplikationen (IASC: 5,6% mit Gabe von perioperativen Immunmodulatoren vs. IASC: 25% ohne perioperative Immunmodulatoren). Einen Einfluss (positiv oder negativ) der perioperativen Gabe von Kortikosteroiden auf eine erhöhte septische Komplikationsrate konnte auch in dieser Studie nicht gezeigt werden [59].

Auf der anderen Seite gibt es die schon etwas älteren Studien von Post et al. und Yamamoto et al. [63, 64], welche beide in ähnlicher Weise aufzeigen, dass die perioperative Gabe von Kortikosteroiden zu einer signifikant erhöhten Rate an postoperativen Komplikationen führt. Beide räumen jedoch auch ein, dass dieser Fakt auch Ausdruck einer schwereren Krankheitsform darstellen kann und somit gar nicht als direkte Folge der spezifischen Steroidnebenwirkung zu sehen ist. Außerdem könnte der Umstand, dass es sich bei beiden Arbeiten um ältere Studien handelt, welche aufgrund ihres frühen Publikationszeitpunktes nur Operationen zwischen 1981-1997 untersuchten, zu den eben erwähnten erhöhten Komplikationsraten geführt haben.

Myrelid et al. untersuchten spezifisch die Wirkung von Thiopurinen (z.B. Azathioprin) auf die postoperative Morbidität und stellten dabei fest, dass die

Thiopurintherapie einen potentiellen Risikofaktor für die Entstehung von postoperativen intraabdominellen septischen Komplikationen darstellt [56]. Wie weiter oben im Text erwähnt, konnte dies in dieser Arbeit nicht bestätigt werden. Die Werte für die GKR und die SKR sind tendenziell geringer in der Gruppe der Operationen unter alleiniger Thiopurintherapie. Allerdings werden in der Dindo-Klassifikation auch andere nicht septische Komplikationen berücksichtigt, was die unterschiedlichen Ergebnisse eventuell rechtfertigen kann. Zudem ist in der Studie von Myrelid nicht ersichtlich, ob die Patienten neben der Thiopurinmedikation noch weitere Crohn-spezifische Medikamente zum Zeitpunkt der Operation bekamen.

Abschließend soll noch eine Metaanalyse von Subramanian aus dem Jahr 2008 erwähnt werden, welche die Ergebnisse von elf Studien vor dem Hintergrund des Einflusses von Kortikosteroiden auf die postoperative Komplikationsrate bei einer gemischten Kohorte von Patienten mit Morbus Crohn und Colitis ulcerosa zusammenführend analysierte. Inbegriffen in diese Analyse sind die eben genannten Studien von Colombel, Tay, Post, Yamamoto, außerdem die Studie von Aberra und einige weitere Studien, welche teilweise auch nur Patienten mit Colitis ulcerosa untersuchten. Die Meta-Analyse von Subramanian ermittelte letztendlich ein erhöhtes Risiko an septischen und nicht-septischen Komplikationen bei Patienten mit Kortikosteroidanamnese während der Operation und weicht somit von den Ergebnissen der vorliegenden Studie ab [72].

Auch wenn in der letzten Zeit viele Fortschritte in der medikamentösen Therapie bei Patienten mit Morbus Crohn erzielt wurden (bspw. Infliximab, mTor-Inhibitoren), ist die Sicherheit dieser Medikamente in Bezug auf den postoperativen Outcome immer noch Gegenstand vieler Untersuchungen, da der Verdacht besteht, dass die präoperative Behandlung mit immunsuppressiven Medikamenten die Rate an postoperativen Komplikationen, insbesondere die Anastomoseninsuffizienzrate und Rate septischer Komplikationen erhöhen [54]. Dies könnte wiederum dazu führen, dass in diesen Fällen der optimale Zeitpunkt für den operativen Eingriff verpasst

werden könnte, bzw. der Eingriff verzögert wird, was ebenfalls negative Konsequenzen haben kann. So fordern Chirurgen beispielsweise weiterhin, die immunsuppressive Therapie einige Zeit vor der Operation (eine Woche bis drei Monate vor der Operation) zu unterbrechen, was letztendlich immer zur Verzögerung des operativen Zeitpunktes führt [54].

Gerade im Fall von fistulierenden oder perforierenden Verläufen kann es in der Folge zu langen Verzögerern des Operationszeitpunktes zu intraabdominellen Septitiden führen, die nachgewiesenermaßen selber einen erheblichen negativen Einfluss auf das chirurgische Outcome haben [64, 69, 73].

Einfluss des Operationsverfahren auf die Komplikationsrate

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Gesamtkomplikationsrate (GKR) abhängig von dem betroffenen Abschnitt des Gastrointestinaltraktes ist und folglich auch von dem damit einhergehenden jeweiligen Operationsverfahren.

Die Gesamtkomplikationsrate nach Kolonresektionen (GKR: 26%) und Rektumresektionen (GKR: 23%) war im Vergleich mit der Gesamtkomplikationsrate nach reinen Dünndarmresektionen (GKR: 19%) signifikant höher. Bei den schwergradigen Komplikationen (SKR) und den Anastomoseninsuffizienzraten (AIR) ergab sich kein signifikanter Unterschied. In beiden Fällen, in denen die Patienten verstarben, wurden Dickdarmresektionen durchgeführt.

Auch andere Autoren, wie beispielsweise Myrelid et al., konnten zeigen, dass Kolonanastomosen vergleichsweise häufiger zu intraabdominellen septischen Komplikationen führen als andere gastrointestinale Anastomosen [56]. Da hierbei aber nur die septischen Komplikationen analysiert wurden, welche in der Dindo-Klassifikation zu den schwerwiegenden Komplikationen zählen, kann hier nur bedingt ein direkter Vergleich angestellt werden. Ebenso verhält es sich mit anderen Studien, die zwar herausfanden, dass die Art des Operationsverfahren selber keinen Einfluss auf die Komplikationsrate hat [54, 59, 63, 64], die aber ihr Augenmerk auch nur auf die intraabdominellen septischen Komplikationen gelegt haben. Über Pneumonien und Harnwegsinfekte wurde dabei nicht

berichtet, so dass sich diese Ergebnisse auch nur hinsichtlich der schwerwiegenden Komplikationen mit denen der vorliegenden Arbeit vergleichen lassen.

Einige Studien untersuchten außerdem den Einfluss der Stomaanlage auf die postoperative Komplikationsrate und fanden unterschiedliche Ergebnisse. Die beiden Studien von Yamamoto et al. und Post et al. konnten keine signifikante Korrelation zwischen diesen beiden Faktoren erkennen [63, 64]. Im Gegensatz dazu konnten Ferrante et al. in ihrer Studie nachweisen, dass bei Proktokolektomien die postoperative Komplikationsrate erhöht ist, wenn kein Ileostoma zum Schutz der Anastomose vorangeschaltet wird [52]. Allerdings muss hierbei erwähnt werden, dass die Kohorte in der Studie von Ferrante et al. ausschließlich Patienten mit Colitis ulcerosa und keine Crohn-Patienten einschloss.

5.4. Liegedauer und postoperativer stationärer Verlauf

Die mediane Gesamtliegedauer in der analysierten Kohorte betrug 15 Tage. Dieser Wert liegt höher als der in der Literatur angegebenen Wert (Myrelid: 7 Tage [56], Yamamoto: 10 Tage [64]).

Aus den Ergebnissen geht zudem hervor, dass Patienten, welche perioperativ mit Immunsuppressiva (Gruppe II) behandelt wurden, eine signifikant längere Gesamtliegedauer hatten, als Patienten, die perioperativ nicht mit Immunsuppressiva (Gruppe I) behandelt wurden. Patienten aus Gruppe II hatten eine mediane Gesamtliegedauer von 17 Tagen, während es bei Patienten aus der Gruppe I nur 13 Tage waren.

Diese Tatsache kann durch die oben diskutierten Gründe erklärt werden: Zum Einen ist es denkbar, dass die Patienten unter laufender Immunsuppression einen schwereren Krankheitsverlauf haben. Andererseits ist es auch denkbar, dass die verantwortlichen Chirurgen bei den Patienten, die unter perioperativer Immunsuppression operiert wurden, größere Sorge haben, dass sich postoperativ Komplikationen entwickeln und daher diese Patienten länger unter stationärer Beobachtung wissen wollen.

Ein wichtiger Diskussionspunkt sind hierbei auch die erhöhten betriebswirtschaftlichen Einbußen, die mit einer ggf. unnötig verlängerten Liegdauer einhergehen. Ist also die Sorge seitens der Chirurgen um eine erhöhte Komplikationsrate bei immunsupprimierten Patienten unnötig und können dadurch entsprechend verlängerte Aufenthalte vermieden werden, ist dies auch mit einer erheblichen Kostenersparung der Krankenhäuser verbunden.

Zudem liegt es sicher auch im Interesse der Patienten, eine möglichst kurze stationäre Verweildauer zu haben, nicht zuletzt auch im Hinblick auf die immer gefährlicher werdenden und schwerer zu behandelnden nosokomialen Infektionen, welche bei langen Aufenthalten zusätzlich zu ernsthaften Komplikationen führen können und dann ihrerseits wieder in einem verlängertem Krankenhausaufenthalt und erhöhten Krankenhauskosten münden.

Das gleiche Phänomen zeigt sich im Hinblick auf den postoperativen Verlauf. Während nur 13% der Patienten aus Gruppe I im Laufe des postoperativen Aufenthaltes einer Verlegung auf die Intensivstation bedurften, sind es aus Gruppe II 19%. Auch dieser Umstand könnte darauf hindeuten, dass die behandelnden Ärzte im Falle einer perioperativen Immunsuppression des Patienten größere Vorsicht walten lassen und daher eventuell eine übertriebene intensivmedizinische Behandlung des Patienten vorziehen. Dennoch muss diese Aussage unter Vorsicht gemacht werden, da die Werte nicht signifikant erhöht waren. Somit kann der größere Wert für die postoperative Intensiv-Verlegung bei Patienten aus der Gruppe mit perioperativer Immunsuppression auch in einer tatsächlich erhöhten Notwendigkeit dessen entstanden sein.

5.5. Postoperative Antibiotikagabe und Auftreten von Fieber

Vergleicht man die Werte für die Antibiotikagabe und das Auftreten von Fieber in den Gruppen I (keine perioperative Immunsuppression) und II (mit perioperativer Immunsuppression), so zeigen sich keine Unterschiede (Antibiotika: Gr. I: 29,9% vs. Gr. II: 32,5%; Fieber: Gr. I: 11,5% vs. Gr. II: 14,4%). Die Vermutung, dass Chirurgen bei Patienten mit perioperativer Immunsuppression postoperativ eher Komplikationen erwarten und daher eventuell häufiger prophylaktisch Antibiotika verschreiben, kann diesbezüglich demnach nicht bestätigt werden. Zudem zeigt der Umstand, dass die Häufigkeit des Auftretens von Fieber in beiden Gruppen gleich hoch ist, noch einmal, dass die perioperative Immunsuppression keinen entscheidenden Einfluss auf den postoperativen Outcome, in diesem Fall auf das Auftreten von Fieber, hat.

Betrachtet man die unterschiedlichen Operationsverfahren zeigen sich hierbei folgende Auffälligkeiten: Sowohl bei der Gabe von Antibiotika, als auch im Auftreten von Fieber, sind die Werte nach Kolon- und Rektumresektionen höher, verglichen mit den Werten nach Dünndarmresektionen. Für die Antibiotikagabe ist dieser Wert mit 40,1% bzw. 42,0% für Kolon- bzw. Rektumresektionen ca. 10% höher als für Dünndarmresektionen (vergleiche: 32,0%). Dies wiederum spricht für die These, dass nach Operationen am Kolon oder Rektum die Komplikationsraten (im Hinblick auf infektiöse Komplikationen) und damit auch die Notwendigkeit von antibiotischen Therapien erhöht sind. Auch das häufigere Auftreten von Fieber nach Kolon- und Rektumresektionen spricht für diese These, auch wenn hier die Werte nicht so stark differieren (Fieber nach Kolon- und Rektumresektion: 17,5% bzw. 18,8% vs. Fieber nach Dünndarmresektionen: 14,1%)

Da in dieser Studie aber nicht unterschieden wurde, ob die Antibiotika als Therapie einer Infektion eingesetzt oder als Antibiotikaphylaxe verabreicht wurden, können diese Ergebnisse andererseits auch als Ausdruck des Wissens seitens der Chirurgen interpretiert werden, dass nach Kolon- und

Rektumresektionen häufiger Komplikationen zu erwarten sind und dass es in diesen Fällen dann auch durchaus sinnvoll ist, eine antibiotische Behandlung zu beginnen, auch wenn (noch) keine manifeste Infektion vorliegt.

5.6. Schlussfolgerung

Aus den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit kann geschlossen werden, dass Patienten mit Morbus Crohn relativ sicher abdominalchirurgisch operiert werden können, auch wenn sie zum Zeitpunkt der Operation unter immunsuppressiver Therapie stehen. Es ergab sich keine signifikante Zunahme der Komplikationsrate bei einer perioperativen Immunsuppression mit Kortikosteroiden oder Azathioprin. Jedoch ist im Fall einer Akut-Phase-Therapie mit Hochdosis-Kortikosteroiden von mehr als 20mg/d eine genaue Abwägung der Risiken erforderlich, da hierbei ein tendenziell erhöhtes Risiko der Anastomoseninsuffizienz in der vorliegenden Studie auftrat.

Grundsätzlich sollte eine präoperative Therapie mit Immunsuppressiva bei Patienten mit Morbus Crohn also weder als ausschlaggebende Entscheidungshilfe bei der Indikationsstellung zur Operation herangezogen werden, noch sollte die Liegedauer oder der postoperative stationäre Verlauf davon abhängig gemacht werden.

Bezüglich der Lokalisation des Morbus Crohn und dem damit einhergehenden Resektionsverfahren konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einer Dünndarmresektion eine signifikant niedrigere Gesamtkomplikationsrate haben im Vergleich zu Patienten mit einer Kolon- oder Rektumresektion. Somit sollte man bei Patienten mit Rektum- und/oder Kolonresektion postoperativ besondere Vorsicht walten lassen und die Gestaltung des postoperativen Verlaufs sollte entsprechend angepasst werden

6. Zusammenfassung

Nach wie vor haben Patienten mit Morbus Crohn ein 80-90% Risiko, im Laufe ihres Lebens operiert zu werden. Häufig stehen diese Patienten zum Zeitpunkt der Operation unter immunsuppressiver Medikation. Eine wesentliche Nebenwirkung immunsuppressiver Medikamente ist die negative Beeinflussung der Wundheilung, welche bereits in der Transplantationschirurgie nachgewiesen wurde.

Daher war es Ziel dieser Arbeit den Einfluss der perioperativen Immunsuppression bei abdominalchirurgischen Eingriffen bei Patienten mit Morbus Crohn auf die postoperative Komplikationsrate zu ermitteln und mit den Komplikationsraten von nicht immunsupprimierten Patienten zu vergleichen.

Retrospektiv analysiert wurden alle 484 viszeralchirurgischen Operationen bei 374 Patienten mit Morbus Crohn, die in einem Zeitraum von 14 Jahren (1995-2008) am Universitätsklinikum Tübingen operiert wurden. Erfasst wurden leichtgradige Komplikationen (Wundinfekt, Pneumonie, Harnwegsinfekt), schwergradige Komplikationen (Thrombose/Embolie, Revision, intraabdomineller Abszess, Anastomoseninsuffizienz, Tod), sowie die Liegedauer, die postoperative Antibiotikagabe, die Verlegung auf die Intensivstation und das Auftreten von Fieber nach der Operation. Außerdem wurde analysiert, welche Rolle die Lokalisation des Morbus Crohn und das damit einhergehende Operationsverfahren an Dünndarm, Kolon oder Rektum dabei einnimmt.

Die Gesamtkomplikationsrate (GKR) betrug 18,6% (2 Todesfälle, Letalität 0,4%), die Rate schwerer Komplikationen (SKR) betrug 8,7% und die Anastomoseninsuffizienzrate (AIR) betrug 3,3%.

Knapp die Hälfte der Operationen (49,8%) fand unter immunsuppressiver Medikation (Kortikosteroide [K], Azathioprin [A] oder Kombination [K+A]) statt.

50,2% aller Operationen fanden ohne perioperative Immunsuppression statt (IS-). Die GKR bei Operationen ohne Immunsuppression (IS-) betrug 17,7%, mit K 20,9%, mit A 13,5% und mit K+A 19,6 (nicht signifikant, ns). Schwere Komplikationen traten bei 7,0% (IS-), 11,8% (K), 5,4% (A) und 9,8% (K+A) auf (ns). Auch eine Kortikosteroiddosis ab 20 mg/d steigerte weder die GKR, noch die SKR oder die AIR signifikant.

Kolon- und Rektumresektionen hatten eine signifikant höhere Gesamtkomplikationsrate als Dünndarmresektionen (26,3% bzw. 23,2% vs. 19,1%), allerdings nahm die Komplikationsrate unter immunsuppressiver Therapie ebenfalls nicht zu.

Trotz gleicher Komplikationsraten war die Liegezeit bei Patienten unter immunsuppressiver Therapie signifikant länger als bei Patienten ohne immunsuppressive Therapie [17 Tage vs. 13 Tage]. Die postoperative Antibiotikagabe, die Verlegung auf Intensivstation, sowie das Auftreten von Fieber nach der Operation zeigten im Vergleich zwischen der Gruppe mit perioperativer Immunsuppression (IS+) und der Gruppe ohne perioperative Immunsuppression (IS-) keine signifikanten Unterschiede; auch nicht bezüglich des Operationsverfahren an Dünndarm, Kolon oder Rektum.

Resümierend hatten Crohn-Patienten, bei denen Kolon- oder Rektumresektionen durchgeführt wurden eine höhere Komplikationsrate als Crohn-Patienten, bei denen eine Dünndarmresektion durchgeführt wurde. Eine perioperative Immunsuppression mit Kortikosteroiden (auch nicht in hoher Dosierung) oder Azathioprin führte jedoch zu keiner signifikanten Zunahme der Komplikationsrate.

7. Literaturverzeichnis

1. Crohn B.B, G.L.O.G.D., *Regional ileitis: a pathological and clinical entity 1932*. Journal of the American Medical Association (JAMA 99): 1923-1929
2. Kirsner, J.B., *Historical aspects of inflammatory bowel disease*. J Clin Gastroenterol, 1988. **10**(3): p. 286-97.
3. Martini, G.A., [*History of chronic inflammatory bowel diseases (ulcerative colitis and Crohn disease)*]. Internist (Berl), 1991. **32**(9): p. 505-10.
4. Lockhart-Mummery, H.E. and B.C. Morson, *Crohn's disease (regional enteritis) of the large intestine and its distinction from ulcerative colitis*. Gut, 1960. **1**: p. 87-105.
5. Berchthold, *Chirurgie*. 5 ed. 2008. 1280. p 823-828.
6. E.F.Stange, *Colitis ulcerosa-Morbus Crohn*. 2 ed. 2004. 153.
7. Best, W.R., et al., *Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study*. Gastroenterology, 1976. **70**(3): p. 439-44.
8. Caprilli, R., et al., *European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations*. Gut, 2006. **55 Suppl 1**: p. i36-58.
9. Danese, S., et al., *Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease*. World J Gastroenterol, 2005. **11**(46): p. 7227-36.
10. Cosnes, J., et al., *Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease*. Inflamm Bowel Dis, 2002. **8**(4): p. 244-50.
11. Feldman, P.A., D. Wolfson, and J.S. Barkin, *Medical management of Crohn's disease*. Clin Colon Rectal Surg, 2007. **20**(4): p. 269-81.
12. Moum, B., et al., *Clinical course during the 1st year after diagnosis in ulcerative colitis and Crohn's disease. Results of a large, prospective population-based study in southeastern Norway, 1990-93*. Scand J Gastroenterol, 1997. **32**(10): p. 1005-12.
13. Timmer, A., B. Breuer-Katschinski, and H. Goebell, *Time trends in the incidence and disease location of Crohn's disease 1980-1995: a prospective analysis in an urban population in Germany*. Inflamm Bowel Dis, 1999. **5**(2): p. 79-84.

14. Loftus, E.V., Jr., *Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences*. *Gastroenterology*, 2004. **126**(6): p. 1504-17.
15. Mayberry, J.F., J. Rhodes, and R.G. Newcombe, *Familial prevalence of inflammatory bowel disease in relatives of patients with Crohn's disease*. *Br Med J*, 1980. **280**(6207): p. 84.
16. Orholm, M., et al., *Familial occurrence of inflammatory bowel disease*. *N Engl J Med*, 1991. **324**(2): p. 84-8.
17. Purrmann, J., et al., *Crohn's disease in four members of a family, two of whom are dizygotic twins*. *Hepatogastroenterology*, 1990. **37**(1): p. 81-2.
18. Tysk, C., et al., *Ulcerative colitis and Crohn's disease in an unselected population of monozygotic and dizygotic twins. A study of heritability and the influence of smoking*. *Gut*, 1988. **29**(7): p. 990-6.
19. Abreu, M.T., et al., *Mutations in NOD2 are associated with fibrostenosing disease in patients with Crohn's disease*. *Gastroenterology*, 2002. **123**(3): p. 679-88.
20. Brant, S.R., et al., *A population-based case-control study of CARD15 and other risk factors in Crohn's disease and ulcerative colitis*. *Am J Gastroenterol*, 2007. **102**(2): p. 313-23.
21. Cuthbert, A.P., et al., *The contribution of NOD2 gene mutations to the risk and site of disease in inflammatory bowel disease*. *Gastroenterology*, 2002. **122**(4): p. 867-74.
22. Hampe, J., et al., *Association of NOD2 (CARD 15) genotype with clinical course of Crohn's disease: a cohort study*. *Lancet*, 2002. **359**(9318): p. 1661-5.
23. Domenech, E., *Inflammatory bowel disease: current therapeutic options*. *Digestion*, 2006. **73 Suppl 1**: p. 67-76.
24. Bernstein, C.N., et al., *A population-based case control study of potential risk factors for IBD*. *Am J Gastroenterol*, 2006. **101**(5): p. 993-1002.
25. Schmidt, C. and A. Stallmach, *Etiology and pathogenesis of inflammatory bowel disease*. *Minerva Gastroenterol Dietol*, 2005. **51**(2): p. 127-45.
26. Lofberg, R., *Review article: medical treatment of mild to moderately active Crohn's disease*. *Aliment Pharmacol Ther*, 2003. **17 Suppl 2**: p. 18-22.
27. Gasche, C., et al., *A simple classification of Crohn's disease: report of the Working Party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998*. *Inflamm Bowel Dis*, 2000. **6**(1): p. 8-15.

28. Campieri, M., et al., *Oral budesonide is as effective as oral prednisolone in active Crohn's disease. The Global Budesonide Study Group.* Gut, 1997. **41**(2): p. 209-14.
29. Greenberg, G.R., et al., *Oral budesonide for active Crohn's disease. Canadian Inflammatory Bowel Disease Study Group.* N Engl J Med, 1994. **331**(13): p. 836-41.
30. Rutgeerts, P., et al., *A comparison of budesonide with prednisolone for active Crohn's disease.* N Engl J Med, 1994. **331**(13): p. 842-5.
31. Pearson, D.C., et al., *Azathioprine and 6-mercaptopurine in Crohn disease. A meta-analysis.* Ann Intern Med, 1995. **123**(2): p. 132-42.
32. Cohen, R.D., *Efficacy and safety of repeated infliximab infusions for Crohn's disease: 1-year clinical experience.* Inflamm Bowel Dis, 2001. **7 Suppl 1**: p. S17-22.
33. Ghosh, S., et al., *Natalizumab for active Crohn's disease.* N Engl J Med, 2003. **348**(1): p. 24-32.
34. Hanauer, S.B., et al., *Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial.* Gastroenterology, 2006. **130**(2): p. 323-33; quiz 591.
35. Schreiber, S., *[Crohn's disease--infliximab, adalimumab and certolizumab-pegol: clinical value of anti-TNF-alpha treatment].* Dtsch Med Wochenschr, 2007. **132**(34-35): p. 1770-4.
36. Massey, D.C., F. Bredin, and M. Parkes, *Use of sirolimus (rapamycin) to treat refractory Crohn's disease.* Gut, 2008. **57**(9): p. 1294-6.
37. Hanauer, S.B. and U. Stromberg, *Oral Pentasa in the treatment of active Crohn's disease: A meta-analysis of double-blind, placebo-controlled trials.* Clin Gastroenterol Hepatol, 2004. **2**(5): p. 379-88.
38. Hwang, J.M. and M.G. Varma, *Surgery for inflammatory bowel disease.* World J Gastroenterol, 2008. **14**(17): p. 2678-90.
39. Fazio, V.W., et al., *Effect of resection margins on the recurrence of Crohn's disease in the small bowel. A randomized controlled trial.* Ann Surg, 1996. **224**(4): p. 563-71; discussion 571-3.
40. Krause, U., S. Ejerblad, and L. Bergman, *Crohn's disease. A long-term study of the clinical course in 186 patients.* Scand J Gastroenterol, 1985. **20**(4): p. 516-24.

41. Heitland, W., [*Surgical therapy of Crohn disease and ulcerative colitis. What must the internist know?*]. *Internist (Berl)*, 2002. **43**(11): p. 1412-8.
42. Bernell, O., A. Lapidus, and G. Hellers, *Risk factors for surgery and postoperative recurrence in Crohn's disease*. *Ann Surg*, 2000. **231**(1): p. 38-45.
43. Ozuner, G., et al., *How safe is strictureplasty in the management of Crohn's disease?* *Am J Surg*, 1996. **171**(1): p. 57-60; discussion 60-1.
44. Fleshner, P.R., et al., *Anal fissure in Crohn's disease: a plea for aggressive management*. *Dis Colon Rectum*, 1995. **38**(11): p. 1137-43.
45. Lowney, J.K., et al., *Is there any difference in recurrence rates in laparoscopic ileocolic resection for Crohn's disease compared with conventional surgery? A long-term, follow-up study*. *Dis Colon Rectum*, 2006. **49**(1): p. 58-63.
46. Polle, S.W., et al., *Short-term outcomes after laparoscopic ileocolic resection for Crohn's disease. A systematic review*. *Dig Surg*, 2006. **23**(5-6): p. 346-57.
47. Cosnes, J., et al., *Impact of the increasing use of immunosuppressants in Crohn's disease on the need for intestinal surgery*. *Gut*, 2005. **54**(2): p. 237-41.
48. Mekhjian, H.S., et al., *National Cooperative Crohn's Disease Study: factors determining recurrence of Crohn's disease after surgery*. *Gastroenterology*, 1979. **77**(4 Pt 2): p. 907-13.
49. Flechner, S.M., et al., *The impact of sirolimus, mycophenolate mofetil, cyclosporine, azathioprine, and steroids on wound healing in 513 kidney-transplant recipients*. *Transplantation*, 2003. **76**(12): p. 1729-34.
50. Rogers, C.C., et al., *Corticosteroid avoidance ameliorates lymphocele formation and wound healing complications associated with sirolimus therapy*. *Transplant Proc*, 2005. **37**(2): p. 795-7.
51. Wicke, C., et al., *Effects of steroids and retinoids on wound healing*. *Arch Surg*, 2000. **135**(11): p. 1265-70.
52. Ferrante, M., et al., *Corticosteroids but not infliximab increase short-term postoperative infectious complications in patients with ulcerative colitis*. *Inflamm Bowel Dis*, 2009. **15**(7): p. 1062-70.
53. Kuper, M.A., et al., *Everolimus Interferes with the Inflammatory Phase of Healing in Experimental Colonic Anastomoses*. *J Surg Res*, 2009.
54. Colombel, J.F., et al., *Early postoperative complications are not increased in patients with Crohn's disease treated perioperatively with infliximab or immunosuppressive therapy*. *Am J Gastroenterol*, 2004. **99**(5): p. 878-83.

55. Indar, A.A., et al., *Effect of perioperative immunosuppressive medication on early outcome in Crohn's disease patients*. World J Surg, 2009. **33**(5): p. 1049-52.
56. Myrelid, P., et al., *Thiopurine therapy is associated with postoperative intra-abdominal septic complications in abdominal surgery for Crohn's disease*. Dis Colon Rectum, 2009. **52**(8): p. 1387-94.
57. Schnitzler, F., et al., *Long-term outcome of treatment with infliximab in 614 patients with Crohn's disease: results from a single-centre cohort*. Gut, 2009. **58**(4): p. 492-500.
58. Dindo, D., N. Demartines, and P.A. Clavien, *Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey*. Ann Surg, 2004. **240**(2): p. 205-13.
59. Tay, G.S., et al., *Multivariate analysis suggests improved perioperative outcome in Crohn's disease patients receiving immunomodulator therapy after segmental resection and/or strictureplasty*. Surgery, 2003. **134**(4): p. 565-72; discussion 572-3.
60. Appau, K.A., et al., *Use of infliximab within 3 months of ileocolonic resection is associated with adverse postoperative outcomes in Crohn's patients*. J Gastrointest Surg, 2008. **12**(10): p. 1738-44.
61. Bruewer, M., et al., *Preoperative steroid administration: effect on morbidity among patients undergoing intestinal bowel resection for Crohns disease*. World J Surg, 2003. **27**(12): p. 1306-10.
62. Heimann, T.M., et al., *Early complications following surgical treatment for Crohn's disease*. Ann Surg, 1985. **201**(4): p. 494-8.
63. Post, S., et al., *Risks of intestinal anastomoses in Crohn's disease*. Ann Surg, 1991. **213**(1): p. 37-42.
64. Yamamoto, T., R.N. Allan, and M.R. Keighley, *Risk factors for intra-abdominal sepsis after surgery in Crohn's disease*. Dis Colon Rectum, 2000. **43**(8): p. 1141-5.
65. Su, C.G., T.A. Judge, and G.R. Lichtenstein, *Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease*. Gastroenterol Clin North Am, 2002. **31**(1): p. 307-27.
66. Iesalnieks, I., et al., *Intraabdominal septic complications following bowel resection for Crohn's disease: detrimental influence on long-term outcome*. Int J Colorectal Dis, 2008. **23**(12): p. 1167-74.

67. Kunitake, H., et al., *Perioperative treatment with infliximab in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis is not associated with an increased rate of postoperative complications*. J Gastrointest Surg, 2008. **12**(10): p. 1730-6; discussion 1736-7.
68. Aberra, F.N., et al., *Corticosteroids and immunomodulators: postoperative infectious complication risk in inflammatory bowel disease patients*. Gastroenterology, 2003. **125**(2): p. 320-7.
69. Alves, A., et al., *Risk factors for intra-abdominal septic complications after a first ileocecal resection for Crohn's disease: a multivariate analysis in 161 consecutive patients*. Dis Colon Rectum, 2007. **50**(3): p. 331-6.
70. Kasparek, M.S., et al., *Long-term quality of life in patients with Crohn's disease and perianal fistulas: influence of fecal diversion*. Dis Colon Rectum, 2007. **50**(12): p. 2067-74.
71. van Dorp, W.T., et al., *Infections in renal transplant patients treated with cyclosporine or azathioprine*. Scand J Infect Dis, 1989. **21**(1): p. 75-80.
72. Subramanian, V., et al., *Preoperative steroid use and risk of postoperative complications in patients with inflammatory bowel disease undergoing abdominal surgery*. Am J Gastroenterol, 2008. **103**(9): p. 2373-81.
73. Alves, A., et al., *Factors that predict conversion in 69 consecutive patients undergoing laparoscopic ileocecal resection for Crohn's disease: a prospective study*. Dis Colon Rectum, 2005. **48**(12): p. 2302-8.
74. Gersemann, M., J. Wehkamp and E.F. Stange, *Innate immune dysfunction in inflammatory bowel disease*. J Intern Med., 2012. **271**(5): p. 421-8.
75. Gersemann, M., et al., *Crohn's disease--defect in innate defence*. World J Gastroenterol, 2008. **14**(36): p. 5499-503.

8. Abbildungsverzeichnis

<i>Abb. 1: Anzahl der Patienten und Geschlechtsverteilung in Prozent.....</i>	16
<i>Abb. 2: Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Operation</i>	17
<i>Abb. 3: Nikotinkonsum in der Kohorte in Prozent.....</i>	18
<i>Abb. 4: Anzahl weiterer Begleiterkrankungen in der Kohorte (n=484).....</i>	19
<i>Abb. 5: Anzahl der perianalen und abdominellen Voroperationen (n=484, Mehrfachnennungen möglich).....</i>	20
<i>Abb. 6: Anzahl von Fisteln in der Vorgeschichte (n=484, Mehrfachnennungen möglich).....</i>	21
<i>Abb. 7: Anzahl von Abszessen in der Vorgeschichte (n=484, Mehrfachnennungen möglich).....</i>	21
<i>Abb. 8: Anzahl der extraintestinalen Manifestationen (n=19, Mehrfachnennungen möglich).....</i>	22
<i>Abb. 9: Crohn-Schübe pro Jahr in Prozent (n=484)</i>	23
<i>Abb. 10: Crohn-spezifische Medikation zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme/Operation in Prozent (n=484).....</i>	23
<i>Abb. 11: Anzahl der Operationen mit perioperativer immunsuppressiver Medikation in den Subgruppen Ila-IId.....</i>	25
<i>Abb. 12: Indikationen für den operativen Eingriff (n=484, Mehrfachnennungen möglich).....</i>	27
<i>Abb. 13: Operationsdringlichkeit in Prozent.....</i>	28
<i>Abb. 14: postoperative Verlegung auf Intensivstation (n=484).....</i>	33
<i>Abb. 15: Anzahl aller aufgetretenen Komplikationen (n=484, Mehrfachnennungen möglich).....</i>	34
<i>Abb. 16: Einfluss der Immunsuppression (IS) auf die Komplikationsraten</i>	36
<i>Abb. 17: Subgruppenanalyse der verschiedenen Immunsuppressiva hinsichtlich des Einflusses auf die Gesamtkomplikationsrate (GKR), die Rate schwerer Komplikationen (SKR) und die Anastomosensuffizienzrate (AIR)</i>	37

<i>Abb. 18: Komplikationsraten aller abdominalchirurgischen Operationen sowie bei Dünndarm-, Kolon- und Rektumresektionen (*:p<0.05 vs. Dünndarm)</i>	38
<i>Abb. 19: Antibiotikagabe bei unterschiedlichen Operationsverfahren in % (n Rektum=69; n Kolon=137; n Dünndarm (inkl. Ileozökal(IC)-Resektionen)=319).....</i>	39
<i>Abb. 20: Auftreten von Fieber bei verschiedenen Operationsverfahren in % (n Rektum=69, n Kolon=137; n Dünndarm (inkl. Ileozökal(IC)-Resektionen)=319).....</i>	40

9. Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Ernährungszustand der Patienten</i>	<i>18</i>
<i>Tabelle 2: Einteilung und Häufigkeit der Operationen in den beiden Hauptgruppen (mit/ohne perioperativer Immunsuppression)</i>	<i>24</i>
<i>Tabelle 3: Anzahl der Operationen mit perioperativer immunsuppressiver Medikation in den Subgruppen Ila-Ild.....</i>	<i>25</i>
<i>Tabelle 4: Übersicht über die Crohn-spezifische Medikation zum Zeitpunkt der Operation</i>	<i>26</i>
<i>Tabelle 5: Anzahl der verschiedenen Operationsverfahren Gesamt und in den beiden Hauptgruppen I und II (Mehrfachnennungen möglich).....</i>	<i>30</i>
<i>Tabelle 6: Liegedauer mit/ohne perioperative Immunsuppression und Gesamtliegedauer (*:p=0,01 vs. Liegedauer in Gruppe I)</i>	<i>32</i>
<i>Tabelle 7: Komplikationsraten aller abdominalchirurgischer Operationen (Mehrfachnennungen möglich).....</i>	<i>35</i>
<i>Tabelle 8: Komplikationsraten in den Subgruppen der perioperativ immunsupprimierten Patienten.....</i>	<i>37</i>

10. Anhang

10.1. Erhebungsbogen

Abdominelle Operationen bei Morbus Crohn

Name: _____ Vorname: _____ Geburtsdatum: _____ OP-Datum: _____

♂ [1] ♀ [2] Alter: _____ Jahre Gewicht: _____ kg Größe: _____ cm

Versicherung: Kasse [1] privat [2]

Vorgeschichte

Erstdiagnose (Jahr) _____ Erstmanifestation (Jahr) _____

Erstmanifestation Jejunum [1] Ileum [2] Kolon [3] Perianal [4]
Unbekannt [5]

Voroperationen: nein [1] ja [2]
Voroperationen perianal: keine [1] 1-5 [2] mehr als 5 [3]
Voroperationen abdominell keine [1] 1-5 [2] mehr als 5 [3]
Voroperationen: Sonstige: _____

Fisteln: nein [1] ja [2]
Lokalisationen perianal [1] anovaginal [2] enteroenteral [3]
enterokutan [4] sonstige [5]

Abszesse: nein [1] ja [2]
Lokalisationen perianal [1] interenterisch [2] sonstige [3]

Begleiterkrankungen E. nodosum [1] Iridozyklitis [2] Arthritis [3] Akrodermatitis [4]

Schubfrequenz <1 / Jahr [1] ~1 / Jahr [2] >1 / Jahr [3]

Crohn-spezifische Medikation zum Zeitpunkt der Aufnahme nein [1] ja [2]

Steroide:	nein <input type="checkbox"/> [1]	ja <input type="checkbox"/> [2]	Anwendung: syst. <input type="checkbox"/> [1] topisch <input type="checkbox"/> [2]
	Präparat: _____		Dosierung: _____
Sulfasalazin:	nein <input type="checkbox"/> [1]	ja <input type="checkbox"/> [2]	Dosierung: _____
5-ASA:	nein <input type="checkbox"/> [1]	ja <input type="checkbox"/> [2]	Dosierung: _____
Azathioprin	nein <input type="checkbox"/> [1]	ja <input type="checkbox"/> [2]	Dosierung: _____
Methotrexat	nein <input type="checkbox"/> [1]	ja <input type="checkbox"/> [2]	Dosierung: _____
Infliximab	nein <input type="checkbox"/> [1]	ja <input type="checkbox"/> [2]	Dosierung: _____
Sonstige:	_____		

Stationärer Verlauf

Postoperativ Verlegung auf: Normalstation [1] Intensiv [2]

Beginn Kostaufbau (Suppe): Tag postop. : _____

Abschluß Kostaufbau (BK II / LK): Tag postop. : _____

präop. Liegedauer: Tage: _____

Liegedauer insgesamt: Tage: _____

OP-Indikation

Stenose (1) Abszess (2) Fistel interenterisch (3) Fistel enterokutan (4)
 Perianale Aktivität (5) Ileus (6) Perforation (7) Sepsis (8) Sonstige (9)

OP-Verfahren

Indikation	elektiv [1] <input type="checkbox"/>	frühelektiv [2]	Notfall [3]
Ileumresektion	nein <input type="checkbox"/> [1]	ja <input type="checkbox"/> [2] Länge:_____ Restdarm:_____	
Jejunumresektion	nein <input type="checkbox"/> [1]	ja <input type="checkbox"/> [2] Länge:_____ Restdarm:_____	
Ileocoecalresektion	nein <input type="checkbox"/> [1]	ja <input type="checkbox"/> [2] Länge:_____ Restdarm:_____	
Dickdarmresektion	nein <input type="checkbox"/> [1]	ja <input type="checkbox"/> [2]	
Rektumresektion	nein <input type="checkbox"/> [1]	ja <input type="checkbox"/> [2]	
Strikturoplastik	nein <input type="checkbox"/> [1]	ja <input type="checkbox"/> [2] Jejunum <input type="checkbox"/> [1] Ileum <input type="checkbox"/> [2] Kolon <input type="checkbox"/> [3]	
	Anzahl:_____		
Abszesseröffnung	nein <input type="checkbox"/> [1]	ja <input type="checkbox"/> [2] Lokalisation:_____	
Stoma	nein <input type="checkbox"/> [1]	ja <input type="checkbox"/> [2]	
Dünndarm	Endständig <input type="checkbox"/> [1]	Doppelläufig <input type="checkbox"/> [2]	
Dickdarm	Endständig <input type="checkbox"/> [1]	Doppelläufig <input type="checkbox"/> [2]	

Stoma beginnt zu fördern: Tag postop. : _____
 Stomavolumen bei Entlassung: _____

Besonderheiten: nein [1] ja [2] welche:_____

Operationsdauer: Minuten: _____

Bei Voroperationen:

Adhäsionen Gering [1] Mäßig [2] Schwer [3] Keine Angabe [4]

Intraop EK nein [1] ja [2] Menge: _____

Intraop FFP nein [1] ja [2] Menge: _____

Histologie

Histologische Diagnose M. Crohn	nein <input type="checkbox"/> [1]	ja <input type="checkbox"/> [2]
Granulome	nein <input type="checkbox"/> [1]	ja <input type="checkbox"/> [2]
Malignität nachgewiesen?	nein <input type="checkbox"/> [1]	ja <input type="checkbox"/> [2]
Tumorstadium:	pT____ pN____ M____ G____ R____	
Intraepitheliale Dysplasien	nein <input type="checkbox"/> [1]	ja <input type="checkbox"/> [2]
	Low-grade <input type="checkbox"/> [3]	High-grade <input type="checkbox"/> [4]

Postoperative Analgesie

PDK nein [1] ja [2] Letzter Tag: _____

PCA nein [1] ja [2] Gesamtdosis: _____ Gabe letzter Tag: _____

Piritramid (Dipi) nein [1] ja [2]
Gesamtdosis: _____ Gabe letzter Tag: _____

Metamizol nein [1] ja [2]

Paracetamol nein [1] ja [2]

Sonstige: _____

Komplikationen

Fieber > 38,5° C: nein [1] ja [2]

Wundinfekt nein [1] ja [2]

HWI: nein [1] ja [2]

Pneumonie: nein [1] ja [2]

Antibiotika postop.: nein [1] ja [2] Dauer: _____

Thromb/Embolie: nein [1] ja [2] Lokalisation: _____

Periop. verstorben: nein [1] ja [2]

Anastomoseninsuff. nein [1] ja [2]

Revision: nein [1] ja [2] Art: _____

Abszess: nein [1] ja [2] Lokalisation: _____

Miktionsstörungen nein [1] ja [2]
Omic / Dibenzzyran [3] DK ≥ 7 Tage [4] DK bei Entl. [5]

Risikofaktoren

kardial: nein [1] ja [2] Art: _____

pulmonal: nein [1] ja [2] Art: _____

renal: nein [1] ja [2] Art: _____

hepatisch: nein [1] ja [2] Art: _____

Alkoholabusus: nein [1] ja [2]

Nikotinabusus: nein [1] ja [2] PJ: _____

Sonstiges (Erkrankungen, ...): _____

Medi bei Entl nein [1] ja [2] Präparat: _____ Dosierung: _____

Reg d. Stomav. nein [1] ja [2] Präparat: _____ Dosierung: _____

10.2. Berechnungen

Bei Rückfragen zu Berechnungen der Werte kann die Autorin dieser Arbeit kontaktiert werden.

11. Danksagung

Zunächst einmal Danke ich Herrn Professor Dr. Königsrainer für die freundliche Überlassung des Themas dieser Dissertation.

Mein Dank gilt vor allem meinen beiden Betreuern Jörg Glatzle und Markus Küper für die Mühen und den großen Zeitaufwand, den es gekostet hat, diese Arbeit fertig zu stellen. Danke speziell an Dich, Markus, für die Hilfe bei den Berechnungen und der statistischen Auswertung.

Nicht zuletzt geht mein besonderer Dank an meine Familie und meine Freunde für die große Unterstützung und den Beistand während des gesamten Studiums.

Dir, Papa, soll diese Arbeit gewidmet sein, da du einfach immer an mich glaubst und mir zeigst, was im Leben wirklich wichtig ist.