

AUS DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG
PROF. DR. IGORS IESALNIEKS
VISZERALCHIRURGIE

RISIKO DER RÜCKVERLAGERUNG VON ENDSTÄNDIGEN ILEOSTOMATA BEI
PATIENTEN MIT MORBUS CROHN

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Theresa Bittermann

2020

AUS DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG
PROF. DR. IGORS IESALNIEKS
VISZERALCHIRURGIE

RISIKO DER RÜCKVERLAGERUNG VON ENDSTÄNDIGEN ILEOSTOMATA BEI
PATIENTEN MIT MORBUS CROHN

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Theresa Bittermann

2020

Dekan: Prof. Dr. Dirk Hellwig

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Igors Iesalnieks

2. Berichterstatter: PD Dr. med. Arne Kandulski

Tag der mündlichen Prüfung: 25.03.2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	6
1. Einleitung	8
1.1 Definition.....	8
1.2 Epidemiologie.....	8
1.2.1 Inzidenz und Prävalenz	8
1.2.2 Alters- und Geschlechterverteilung	9
1.2.3 Geographie und ethnische Aspekte.....	9
1.3 Geschichte	10
1.4 Ätiologie und Pathogenese	11
1.4.1 Genetik.....	11
1.4.2 Immunologische Faktoren	12
1.4.3 Mikrobiom	13
1.4.4 Rauchen und Appendektomie	13
1.4.5 Andere Einflüsse	13
1.4.6 Infektionen	14
1.5 Klassifikationen.....	15
1.5.1 Montreal-Klassifikation	16
1.5.2 Crohn Disease Activity Index (CDAI)	16
1.6 Klinische Manifestationen und Verlauf des Morbus Crohn.....	17
1.6.1 Allgemeine Symptome und Charakteristika	17
1.6.2 Endoskopiebefunde.....	18
1.6.3 Pathologiebefunde.....	19
1.6.4 Prädilektionsstellen	19
1.6.5 Alter	20
1.6.6 Extraintestinale Manifestationen	20
1.7 Krankheitsspezifische Komplikationen.....	21
1.8 Malignität.....	22
1.9 Mortalität	22
1.10 Prinzipien der Therapie	22
1.10.1 Medikamente.....	22
1.10.2 Chirurgie	25
1.11 Risiko der postoperativen Komplikationen	31
1.11.1 Definition und Vorkommen.....	31

1.11.2 Risikofaktoren.....	32
1.11.3 Prävention der postoperativen Morbidität	33
1.11.4 Zweizeitige ileokolische Resektion	35
1.11.5 Behandlung intraabdomineller Komplikationen (sekundär zweizeitiges Vorgehen)	37
1.11.6 Rückverlagerung eines endständigen Ileostomas	37
2. Patienten und Methoden.....	39
2.1 Einschlusskriterien.....	39
2.2 Ausschlusskriterien.....	39
2.3 Definition der postoperativen Komplikationen	39
2.4 Medikamenteneinnahme.....	40
2.5 Krankheitsphänotyp.....	40
2.6 Endpunkte.....	41
2.7 Statistik.....	41
3. Fragestellung	42
3.1 Ermittlung des Risikos der Rückverlagerung von endständigen Ileostomata	42
3.2 Berechnung der Risikofaktoren für die Entwicklung postoperativer Anastomosenkomplikationen nach Rückverlagerung eines endständigen Ileostomas.....	42
3.3 Ermittlung der Langzeitverläufe nach Rückverlagerung der endständigen Ileostomata	42
3.4 Ermittlung postoperativer Komplikationen und Möglichkeiten zur Prävention	42
4. Ergebnisse	43
4.1 Allgemein	43
4.2 Intervall zwischen der Stomaanlage und –rückverlagerung.....	44
4.3 Wiederherstellung der Darmpassage	46
4.4 Nachsorge	51
5. Diskussion	52
5.1 Postoperatives Komplikationsrisiko nach Stomarückverlagerung.....	52
5.1.1 Daten aus der Literatur.....	52
5.1.2 Stationäre Wiederaufnahme nach Anlage des endständigen Ileostomas als Risikofaktor der späteren Anastomosenkomplikationen	53
5.1.3 Risikofaktor Steroideinnahme	57
5.2 Stomakomplikationen.....	59
5.2.1 Frühe Komplikationen	59
5.2.2 Späte Komplikationen.....	61
5.2.3 Risikofaktoren der Stomakomplikationen	63
5.2.4 Prävention der Stomakomplikationen.....	65

5.2.5 Prävention der Anastomosenkomplikationen nach Rückverlagerung des endständigen Ileostomas bei Patienten mit M. Crohn	67
5.3 Lebensqualität von Patienten mit endständigem Ileostoma	70
5.4 Endständiges Ileostoma oder Anastomosenstoma?	73
5.4.1 Studien zum Anastomosenstoma	75
5.4.2 Vergleichende Studien	75
5.5 Postoperatives Rezidivrisiko nach ileokolischen Resektionen.....	77
5.5.1 Risikofaktoren.....	78
5.6 Postoperatives Rezidivrisiko nach Stomarückverlagerung	81
6. Zusammenfassung	84
7. Abbildungsverzeichnis	85
8. Tabellenverzeichnis.....	85
9. Quellenverzeichnis	86

Abkürzungsverzeichnis

ASA	Klassifikation der American Society of Anesthesiologists bzgl. des körperlichen Zustandes eines Patienten
AZ	Allgemeinzustand
AZA	Azathioprin
BMI	Body-Mass-Index
CED	chronisch-entzündliche Darmerkrankungen
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
CU	Colitis ulcerosa
ECCO	European Crohn's and Colitis Organisation
EN	enterale Ernährung
HR	Hazard Ratio
IASK	Intraabdominell septische Komplikationen
i.m.	intramuskulär
IPAA	ileopouchanale Anastomose
i.v.	intravenös
JAMA	Journal of the American Medical Association
KM	Kontrastmittel
MC	Morbus Crohn
MMP	Metall-Matrix-Proteinase
MTX	Methotrexat
NOD2 /CARD15	nucleotide-binding oligomerization domain 2, Genlokus
o.Ä.	oder Ähnliches
OR	Odds Ratio
PN	parenterale Ernährung
p.o.	per os
PSC	primär sklerosierende Cholangitis
RCT	randomisiert kontrollierte Studien
sog.	Sogenannt
sc.	subkutan
SQOL	Stoma Quality of Life Index
TNF	Tumornekrosefaktor

TPN	totale parenterale Ernährung
v.a.	vor allem
vs.	versus
z.B.	zum Beispiel
6-MP	6-Mercaptopurin

1. Einleitung

1.1 Definition

Morbus Crohn zählt, wie die Colitis ulcerosa, zum Formenkreis der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED). Eine weitere Untergruppe ist die indeterminante Colitis, wobei hier vor allem die Fälle gruppiert werden, die keiner der o.g. Diagnosen eindeutig zugeteilt werden können. (1) Auch bekannt unter den Synonymen regionale Enteritis, Enterocolitis regionalis oder Ileitis terminalis, kann Morbus Crohn den gesamten Verdauungstrakt betreffen. Die Entzündung ist diskontinuierlich und umfasst alle Schichten der Darmwand. Abszesse und Fisteln können vorkommen. Häufig sind es Symptome wie anhaltende Durchfälle, Bauchschmerzen, Fieber, Gewichtsverlust und rektale Blutungen, die richtungsweisend für die Diagnostik sind. Der Verlauf der Erkrankung ist schubweise und ist gekennzeichnet von Rezidiven und Remissionen unterschiedlicher Stärke und Länge. (2) Histologisch können oftmals sogenannte epitheloide Granulome nachgewiesen werden, welche charakteristisch bei ca. 70% der Crohn-Patienten vorkommen, jedoch nicht zwingend für die Diagnose sind. (1) Morbus Crohn befällt zu 45,1% nur das Ileum, zu 32,0% nur das Kolon und zu 18,6% weist es einen kombinierten ileokolischen Befall auf. (3)

1.2 Epidemiologie

1.2.1 Inzidenz und Prävalenz

Morbus Crohn und Colitis ulcerosa stellen eine weltweit zunehmende Entität chronischer Erkrankungen dar. Hinsichtlich der Inzidenz und Prävalenz wurde in den vergangenen Jahren eine Vielzahl von Studien weltweit durchgeführt, deren Ergebnisse große Unterschiede bezüglich des Auftretens zeigen.

Für Deutschland wurde in einer prospektiven und populationsbasierten Studie zwischen 2004-2006 in der Oberpfalz eine jährliche Inzidenz von 6,6/100.000 Einwohner errechnet, was in der Gesamtschau etwa im mittleren Inzidenzbereich liegt. (4) In einer Metaanalyse von 2012 fand man Inzidenzraten des Morbus Crohn von 0,3-12,7/100.000 Einwohner in Europa, bis 20,2/100.000 Einwohner in Nord-Amerika. (5) Die Prävalenzdaten reichen mit steigender Tendenz von 0,6 bis 322/100.000 Einwohner in Europa und von 16,7 bis 318,5/100.000 Einwohner in Nord-Amerika. (5,6) Die höchsten Inzidenzen und Prävalenzen werden in

westlichen Regionen wie Kanada 20,2, Nord-Europa 10,6 (UK) und Australien 29,3 gefunden. Die höchste Prävalenz in Europa war mit 322 pro 100.000 Einwohner in Italien zu finden. (5)

1.2.2 Alters- und Geschlechterverteilung

Das durchschnittliche Erkrankungsalter der Patienten liegt zwischen 20 und 30 Jahren, außerdem gibt es einen zweiten, etwas späteren und niedrigeren Erkrankungs-Peak, um das 70. Lebensjahr. (5) In einer neueren deutschen Studie zeigt sich ein deutlicher Gipfel bei den 15-25-jährigen Patienten mit einer jährlichen Inzidenzrate von 16,3/100.000 Einwohner. Eine Tendenz für eine steigende Inzidenz im Kindesalter scheint bewiesen. Auffallend ist gerade bei letzteren Patienten, dass häufig eine positive Familienanamnese vorliegt, was wiederum für eine genetische Determinante spricht. (7)

Hinsichtlich der Geschlechterverteilung ist die Datenlage uneinheitlich. Einige Studien besagen, dass beide Geschlechter etwa gleich häufig betroffen sind. (5) Die letzte Untersuchung in Deutschland wiederum zeigte, wie auch andere, ein geringfügig erhöhtes Risiko für das weibliche Geschlecht. (8)(4,8) Dies ist überwiegend in Regionen mit hohen Inzidenzraten der Fall. Andererseits gibt es auch in Gebieten mit niedriger Inzidenz scheinbar ein erhöhtes Risiko für Männer an Morbus Crohn zu erkranken. (9) Bei Kindern ist in einigen Studien die Diagnose eines MC häufiger bei männlichen Patienten gestellt worden. (7)

1.2.3 Geographie und ethnische Aspekte

Wie bereits dargestellt, finden sich die weltweit höchsten Inzidenzraten in Europa und Nordamerika. Es bestehen dennoch erhebliche interregionale Unterschiede. Relativ früh zeigte sich innerhalb Europas ein Nord-Süd-Gradient (5,10,11) und zu einem geringeren Maße auch ein Ost-West-Gefälle. In einer europäischen Studie aus dem Jahr 2014 konnte eine 1,9-fach erhöhte Rate für Morbus Crohn in den westlichen Regionen Europas gefunden werden. Dieses könnte mit den unterschiedlichen Lebensstandards von westlichen -zumeist Industrienationen- und östlichen Gebieten zusammenhängen. (12,13)

Einige Studien haben gezeigt, dass eine höhere Inzidenz bei der hellhäutigen Bevölkerung, darunter vor allem bei der jüdischen Population vorliegt. Weiterhin wurde herausgefunden, dass

Emigration aus Niedrig-Inzidenzgebieten in Hoch-Inzidenzgebiete ein höheres Risiko für entzündlichen Darmerkrankungen bedeutet. (5). Interessanterweise finden sich in Israel selbst relativ niedrige Inzidenzen. (7) Außerhalb Israels lebende Juden weisen hingegen ein erhöhtes Erkrankungsrisiko auf, welches dem der lokalen Bevölkerung ähnelt. Auch diese Beobachtung weist auf eine multifaktorielle Genese hin. Weiterhin gibt es Hinweise, dass chronisch entzündliche Darmerkrankungen häufiger in Städten als in ländlichen Gebieten vorkommen. (5,14)

1.3 Geschichte

Crohn beschrieb 1932 in seinem Artikel „Regionale Ileitis“ eine Krankheit, welche das terminale Ileum befällt. In seinen Berichten geht es vornehmlich um junge Erwachsene, die von einer subakuten oder chronisch nekrotisierenden und vernarbenden Entzündung betroffen sind. Die Ulcera der Mukosa werden begleitet von einer übermäßigen "Bindegewebszellantwort" der betroffenen Darmwand. Das Krankheitsbild geht oft mit Stenosen und Fisteln einher. (15)

Bereits weit früher beschrieben Morgagni (1769), Combe und Saunders (1813) sowie Abercrombie (1828) ähnliche Fälle wie Crohn. Lesniowski, ein polnischer Chirurg, beschrieb ab 1892 mehrere vergleichbare Fälle, weshalb das Krankheitsbild in Polen bis heute als Lesniowski-Crohn-Krankheit bezeichnet wird (16). Der wichtigste aller Artikel war aber von T.K. Dalziel, einem Chirurgen aus Glasgow. Der Artikel mit dem Titel "chronic interstitial enteritis" erschien 1913. Hauptunterschied zum Artikel von Crohn war, dass Dalziel auch eine Kolonbeteiligung fand, während Crohn lediglich das distale Ileum betroffen sah. Dalziel befand sich somit aus heutiger Sicht sogar näher am klinischen Bild des Morbus Crohn. (17,18) 1920 berichtete Tietze in einen Artikel, der im JAMA veröffentlicht wurde, über eine heterogene Gruppe von tumorähnlichen inflammatorischen Massen. 1923 beschrieben Moschowitz und Wilenski vom Mount Sinai Hospital in New York vier Fälle von benignen intestinalen Granulomen; einer davon hatte Ähnlichkeit mit dem Originalreport der regionalen Ileitis. (18)

Die Namensgebung des Morbus Crohn ist kontrovers diskutiert und es scheint, dass er wegen zwei Umständen zum Namensgeber wurde. Der erste war die Politik des JAMA, die Autoren von Artikeln alphabetisch zu ordnen. Die zweite Tücke war, dass der Chirurg Berg, welcher die meisten Patienten operiert hatte, es ablehnte, auf einem Artikel als Autor genannt zu werden, wenn er diesen nicht auch selbst verfasst hatte. Eine andere Geschichte hierzu berichtet, dass

Ginzburg und Oppenheimer den Großteil der Arbeit schrieben, und Crohn die Beschreibung der 12 Fälle nur auslieh. Sie sahen diese erst in der Veröffentlichung unter Crohns Autorenschaft wieder. (19,20)

1.4 Ätiologie und Pathogenese

In den letzten Jahrzehnten hat sich ein deutlicher Wandel im Verständnis um die Pathogenese der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen vollzogen. Das Konzept der klassischen Autoimmunerkrankung ist längst überholt. Auch wenn die Ätiologie und Pathogenese des Morbus Crohn bis heute noch nicht aufgeklärt werden konnte, wird eine multifaktorielle Genese angenommen. Wahrscheinlich führen hierbei eine genetische Prädisposition, sowie das Vorhandensein bestimmter Umweltfaktoren zu einer Fehlregulation des Immunsystems der Darmmukosa. Außerdem ist bekannt, dass es beim Morbus Crohn zu einer Dysbalance zwischen pro- und antiinflammatorischen Mediatoren kommt. Hierbei nimmt der TNF eine wesentliche Schlüsselrolle ein. Im Folgenden sollen einige Aspekte genauer beschrieben werden.

1.4.1 Genetik

Verschiedene klinische Beobachtungen, wie die Unterschiede in Inzidenz und Prävalenz sowie familiäre Häufung, haben eine genetische Beteiligung bei der Entstehung nahe gelegt. Das Erkrankungsrisiko bei Verwandten 1. Grades ist 15-fach erhöht, und bei monozygoten Zwillingen sind in mehr als zwei Drittel der Fälle beide Zwillinge erkrankt. Es wurde eine höhere Konkordanz bei Eineiigen als bei Zweieiigen gefunden. (21) Jedoch zeigen Studien zu eineiigen Zwillingen auch nur eine Konkordanz von etwa 45%, was die Beteiligung weiterer Faktoren und eine nicht ausschließlich genetische Genese begründet. (10,21,22) Man muss an dieser Stelle zwischen Genen unterscheiden, die die Anfälligkeit für MC erhöhen und genetischen Syndromen, welche häufig damit vergesellschaftet sind (z.B. Turner-Syndrom). (23)

Bis heute haben genetische Studien etwa 200 Suszeptibilitäts-Genloci für die chronisch entzündlichen Darmerkrankungen gefunden und die meisten werden sowohl mit Morbus Crohn als auch mit Colitis Ulcerosa in Verbindung gebracht. (24) Unter anderem werden Regionen,

die für TNF α kodieren, das NOD2/CARD 15 Gen und ein Genlocus, der den HLAB27-Komplex kodiert, für die Entstehung von Morbus Crohn verantwortlich gemacht. (12,22) NOD2 wird zudem besonders mit der Notwendigkeit von operativen Eingriffen und einem komplizierten Verlauf in Verbindung gebracht. (25) Insgesamt sind vor allem Gene betroffen, die für die Bakterienerkennung, die Lymphozytenaktivierung, die Autophagie und Monozytenfunktion, die Zytokinsignalgebung und den Epithelschutz (Defensine) wichtig sind. (26,27) Allerdings haben über 85% der Crohn Patienten keinen familiären Hintergrund im Sinne einer genetischen Genese. (23)

1.4.2 Immunologische Faktoren

Insgesamt geht man von einem Ungleichgewicht zwischen pro- und antientzündlichen Mediatoren aus. Hierbei scheint ein Überwiegen der entzündlichen Botenstoffe (IL1, 6, 23, TH 17 und TNF α) gegenüber den antientzündlichen (IL-1ra, IL-10, IL-4) vorzuliegen, was zu einer dauerhaften Entzündung führt.

Es wird vermutet, dass es unter dem Einfluss verschiedener Triggerfaktoren zu einer Störung der Immunregulation kommt. Beispielsweise führen Defekte im angeborenen Immunsystem zu einer verminderten Defensinproduktion und zu einer Störung der Abwehrvorgänge gegen intrazelluläre Pathogene. Jene Defekte führen auch zu einem veränderten Umgang des Immunsystems mit der körpereigenen intestinalen Flora. Weiterhin wird die Problematik durch eine Barrierestörung erschwert. Letztere erleichtert das Eindringen von Bakterien- auch der natürlichen Darmflora- und anderen Antigenen in die Mukosa. Die Folge ist eine Immunreaktion (Entzündung), bei der das angeborene Immunsystem (Granulozyten, Makrophagen, dendritische Zellen) und auch das erworbene Immunsystem (T-Zellen) eine entscheidende Rolle einnehmen. Darüber hinaus reagieren die T-Zellen von Betroffenen besonders empfindlich auf Darmflorabestandteile. Umgekehrt beeinflusst eine veränderte Darmflora auch die Immunregulation in der Mukosa und bricht die Barrierefunktion weiter auf. (26–28)

1.4.3 Mikrobiom

Viele Studien bestätigten bereits die Wichtigkeit und den Einfluss der intestinalen Mikroflora als Mitauslöser und Unterhalter der Entzündungen im Rahmen der Crohn Erkrankung. Eine sogenannte Dysbiose, d.h. eine geringere Diversität als in der Normalflora, liegt beim Crohn wahrscheinlich vor. Zudem zeigt sich gerade im Kolon und Ileum der Erkrankten eine besonders hohe Bakterienkolonisation. Interessanterweise sind dies genau die Prädilektionsstellen der Erkrankung. Insbesondere bei Dünndarmbeteiligung scheint zudem eine Störung der Panethzellen von Bedeutung zu sein. Auch die oben genannten genetischen Defekte führen zu einer Störung der antimikrobiellen Abwehr und darüber hinaus zu einer Veränderung des Mikrobioms selbst. (27,29–31)

1.4.4 Rauchen und Appendektomie

Es konnte klar gezeigt werden, dass ein aktiver Nikotinkonsum das Auftreten und auch den Verlauf der Erkrankung negativ beeinflusst. Raucher haben ein ca. zweifach erhöhtes Risiko an Morbus Crohn zu erkranken. (10,32) Zudem haben aktive Raucher häufiger Rezidive und sind oftmals von einem komplizierten Verlauf betroffen. (33) Als weiterer Risikofaktor gilt die Appendektomie. Jedoch erkranken Patienten, welche vor dem 10. Lebensjahr appendektomiert wurden, sogar weniger häufig. Weiterhin tritt in Folge einer Operation mit perforierender Appendizitis häufiger eine aggressivere Form des Crohn auf. (10,34) Eine Metaanalyse aus 2008 vermutet allerdings diesen scheinbaren Zusammenhang in der Fehldiagnostik einer Appendizitis statt eines beginnenden Morbus Crohn. (35)

1.4.5 Andere Einflüsse

Unklar ist hingegen der Einfluss des Stillens, der Einnahme oraler Kontrazeptiva (32,36) und perinataler Infektionen, wie z.B. Masern, Mumps oder Tuberkulose (10,32). Die Einnahme von Medikamenten während der Schwangerschaft sowie häufiger Antibiotikagebrauch führen scheinbar zu einem erhöhtem Risiko für MC. (32)

Als weiterer Punkt fehlt noch die Betrachtung der Ernährung. Raffinierte Kohlenhydrate, Alkohol und sogar Margarine werden oft als Risikofaktoren genannt, konnten aber bisher nicht sicher als solche bestätigt werden. (12) Übergewicht wird zudem in einigen Studien als Risikofaktor beschrieben. Möglicherweise führt eine intraabdominelle Fettakkumulation zu einem Entzündungsanschub, was erklären würde, dass Übergewicht in einigen Studien zu einer gesteigerten Krankheitsaktivität und häufigeren stationären Aufenthalten, ja sogar zu vermehrter Operationsbedürftigkeit, führt. (37–39)

Auch werden Veränderungen der intestinalen Flora z.B. durch Besiedelung mit kommensalen oder pathogenen Keimen sowohl als möglicher Verursacher wie auch als Folge der Erkrankung gehandelt; s.o. (28)

Ebenso gilt das Stillen häufig als positiver Einflussfaktor. Bekanntermaßen fördert es die Entwicklung und den Reifeprozess der gastrointestinalen Mukosa von Neugeborenen und bietet darüber hinaus Schutz vor Infektionen in diesem Bereich. (40,41) Weiterhin wurde mehrfach die sogenannte Hygiene-Hypothese untersucht. Diese besagt, dass durch verbesserte hygienische Bedingungen ein Auftreten von Infektionskrankheiten im Kindesalter zwar reduziert wird, das Auftreten der CED dagegen begünstigt wird, da unser Immunsystem mit immer weniger Antigenen von viralen, bakteriellen und parasitären Erregern konfrontiert ist. Damit einhergehend zeigt sich auch ein vermehrtes Auftreten von Allergien, Autoimmunerkrankungen und auch chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. (42,43)

1.4.6 Infektionen

Eine große Zahl von Bakterien und Viren wurde als Verursacher gehandelt, darunter Mykobakterien, Yersinien, Campylobakter, Masernviren etc., jedoch konnte keiner als Auslöser bestätigt werden. (12) Ein möglicher Kandidat war z.B. das Mykobakterium paratuberculosis. Dieses wurde zwar in Granulomen von Crohn-Patienten nachgewiesen, jedoch auch bei Gesunden entdeckt (10) und somit nicht sicher als Genesefaktor identifiziert.

1.5 Klassifikationen

Ganz allgemein kann die Klassifizierung des Morbus Crohn anhand des Phänotyps, der Aktivität oder des Ansprechens auf Medikamente erfolgen. (44)

Ein Überblick über die derzeit existierenden Indexsysteme bieten Rentsch et al. im Folgenden:

Klinische Klassifikationen	Crohn's disease activity index Harvey Bradshax Index Van Hees Index Oxford Index Cape Town Index Montreal Klassifikation Vienna Klassifikation Perianal Disease Activity Index
Endoskopisch bzw. histologische Klassifikationen	Crohn's disease endoscopic index of Severity Simple endoscopic Crohn's disease index Scoring Sheet for endoscopic Crohn's disease Index Rutgeerts Index Fistulae Drainage Assesment

Abbildung 1: Rentsch, Angele et al. (45)

Die am häufigsten verwandten Klassifikationen werden im Folgenden näher erläutert.

1.5.1 Montreal-Klassifikation

Tabelle 1: Montreal Klassifikation nach Satsangi, Silverberg et al. (47)

Typ nach Montreal	Beschreibung
A1	< 16 Jahre bei Diagnosestellung
A2	> 17-40 Jahre bei Diagnosestellung
A3	> 40 Jahre bei Diagnosestellung
L1	Terminales Ileum
L2	Kolon
L3	Ileum und Kolon
L4	Oberer Gastrointestinaltrakt
L4+	Unterer Gastrointestinaltrakt und weiter distale Erkrankung, Additivum zum L1, L2, L3
B1	Nicht strikturierend, nicht penetrierend
B2	Strikturierend
B3	Penetrierend
B3p	Perianal penetrierend

Nach diesem Klassifikationssystem wird die Krankheit anhand des Alters (A= age) bei Symptombeginn, Lokalisation (L=localisation) und Befallsmuster (B=behaviour) eingeteilt. Dieses ist das momentane Standard-Klassifikationssystem. (44,46)

1.5.2 Crohn Disease Activity Index (CDAI)

Der CDAI kommt insbesondere in Studien vor, wird aber wegen der aufwändigen Berechnung in der alltäglichen Praxis nahezu nicht verwendet. (28,47) Acht Variablen, darunter z.B. Vorhandensein und Grad von Bauchschmerzen, Körpergewicht und Allgemeinbefinden, werden über 7 Tage hinweg erhoben. Die sich daraus ergebenden Punkte werden mit unterschiedlichen Gewichtungsfaktoren multipliziert und anschließend zusammengezählt. Einziger laborchemischer Parameter ist der Hämatokritwert. (47) Wegen der überwiegend subjektiven Parameter geriet der CDAI allerdings in Kritik. (48,49) Die Skala reicht von 0-600 Punkten. (50) Ein CDAI von 150-220 Punkten entspricht hierbei einem milden, 220-450

Punkten einem moderaten und > 450 Punkten einem schweren Schub. (44) Der HBI und CDAI entsprechen sich weitgehend. (50)

Tabelle 2: CDAI in Anlehnung an (54)

1. Anzahl flüssiger Stühle /d	Summe über 7 Tage	x 2
2. Bauchschmerzen	0=keine, 1=mild, 2=moderat, 3=schwer	x 5
3. Allgemeinbefinden	0= gut bis 4= unerträglich	x 7
4. Extraintestinale Manifestationen	Arthritis/Arthralgie, Iritis/Uveitis, Erythema nodosum, Pyoderma gangraenosum, Stomatitis aphthosa, Analfissur/Fistel/Abszess, Fieber > 37,8°C	X20
5. Medikamente gegen Durchfall	0=nein, 1=ja	X30
6. Konglomerattumor	0=nein, 1=fraglich, 2=definitiv	X10
7. Hämatokrit	Männlich 47-Hkt =... Weiblich 42-Hkt =...	X6
8. Gewicht	(1-Idealgewicht/Körpergewicht)x100	X1

1.6 Klinische Manifestationen und Verlauf des Morbus Crohn

1.6.1 Allgemeine Symptome und Charakteristika

Der Morbus Crohn ist eine schubweise verlaufende Erkrankung, d.h. es wechseln sich Phasen hoher entzündlicher Aktivität mit Phasen ohne Krankheitsaktivität (Remission) ab. Es gibt jedoch auch Fälle, in denen ein chronischer Verlauf eintritt. Die Symptomatik ist vielfältig, sogar asymptomatische Verläufe sind möglich. Bei Befall des terminalen Ileums finden sich beispielsweise häufig Schmerzen im rechten Unterbauch. Bei Stenosen sind die Beschwerden häufig abhängig von der Nahrungsaufnahme. Stuhlgangsveränderungen und Beimengungen von Blut, Pus oder Schleim werden oft beobachtet. Mangelsymptome sowie Gewichtsverlust und Wachstumsverzögerung werden als Leitsymptome beschrieben. (28)

Die für den MC typische Trias aus Bauchschmerzen, Gewichtsstillstand/-verlust und chronischen Durchfällen ist heutzutage seltener. Demgegenüber treten häufiger maskierte Verläufe mit Anorexie, Leistungsknick sowie Wachstumsstillstand und verzögerter Pubertät bei bis zu 65 % der betroffenen Kinder und Jugendlichen auf. Die genannten Symptome können der definitiven Diagnose MC um Jahre vorausgehen. (26) Bauchschmerzen sind häufig und entstehen durch die kontinuierliche Entzündung in der Darmwand. Diese wiederum führt zu einem fibrotischen Umbau und im weiteren Verlauf zu Obstruktionen bzw. Stenosen des betroffenen Darmabschnitts. (51)

1.6.2 Endoskopiebefunde

Charakteristische Veränderungen bei der endoskopischen Untersuchung sind das segmentale Befallsmuster, ein Pflastersteinrelief, aphtöse Ulcera, fehlende Rektumbeteiligung sowie häufig eine perianale Beteiligung. (26,52)

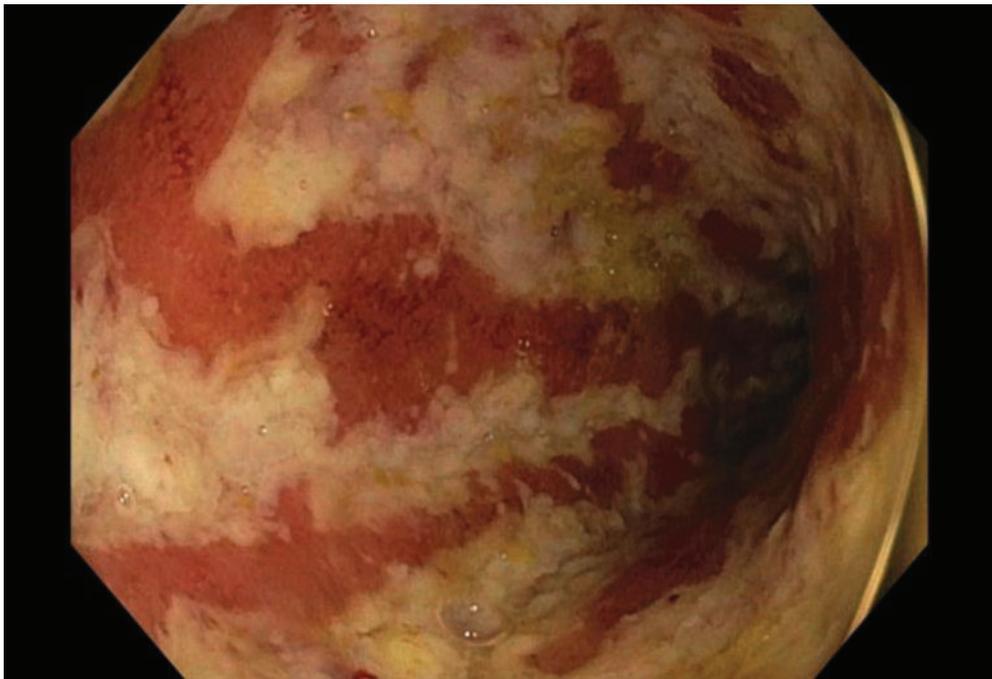


Abbildung 2: Endoskopisches Bild eines Morbus Crohn im Kolon

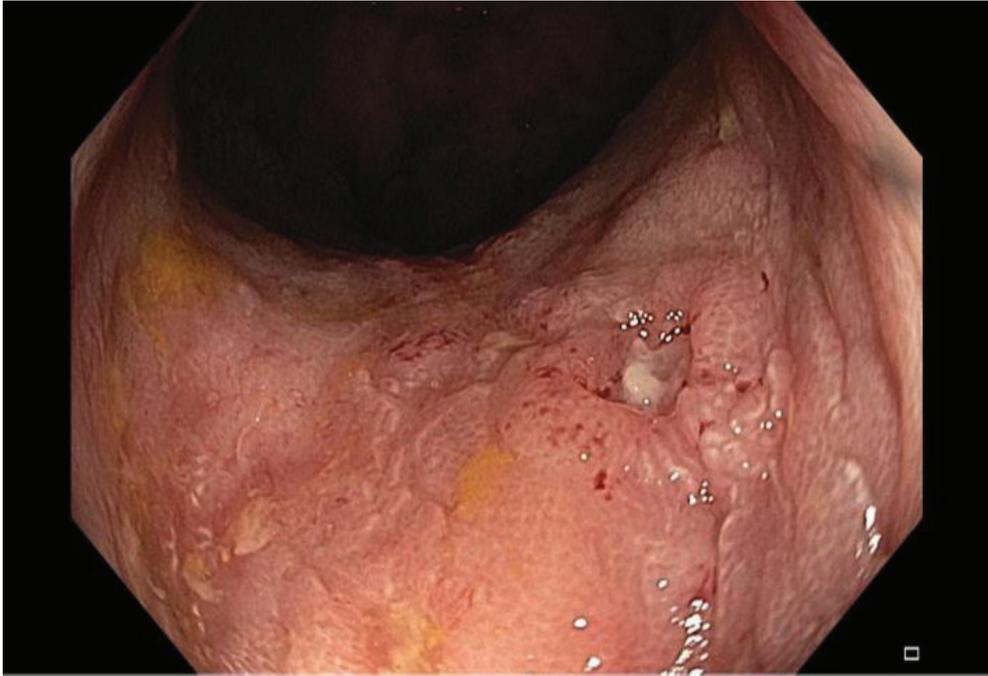


Abbildung 3: Aphthöses Ulkus bei Patienten mit Morbus Crohn des Kolon

1.6.3 Pathologiebefunde

Die transmurale Entzündung führt zu Fibrosierung, Strikturen sowie Perforationen (Penetrationen, Fisteln). Häufig zeigen sich Sinus, die wiederum zu Fisteln und Mikroperforationen führen können. (33)

1.6.4 Prädilektionsstellen

Morbus Crohn kann grundsätzlich den gesamten Verdauungstrakt vom Mund bis zum After betreffen, befällt jedoch zu 45,1% nur das Ileum, zu 32,0% nur das Kolon und zu 18,6% weist es einen kombinierten ileokolischen Befall auf. (3)

Die anatomische Lokalisation bleibt weitestgehend über die Zeit hinweg konstant, wohingegen sich das Krankheitsverhalten ändern kann. (53) Zu etwa 20% verändert sich das Krankheitsbild von einem anfänglich inflammatorischen (B1) zu einem stenosierenden (stikturierenden, B2) oder penetrierenden (perforierenden, B3) Typ. (54) Ein Übergang vom strikturierenden zu einem penetrierenden Phänotyp entwickelt sich dagegen nicht. Nur 10 % der Betroffenen

gelangen laut einer Studie in eine stabile Remission und ein steroidabhängiger Verlauf entwickelt sich in einem Drittel der Fälle. (53)

Weiterhin treten bei Krankheitsverläufen mit isolierter ilealer Beteiligung in ca. 20% der Fälle doch noch Kolonläsionen auf. (55) Umgekehrt zeigen sich in etwa der gleichen Anzahl auch Dünndarmläsionen bei Patienten, die anfänglich nur eine Kolonbeteiligung aufwiesen. (56)

Das Risiko von Fisteln nach 10-20 Jahren Erkrankungsdauer liegt zwischen 30 und 50%. (57,58)

Bei 30-50% kommt es außerdem zu Stenosebildungen. (58) Das kumulative Risiko eine perianale Beteiligung zu entwickeln, liegt bei etwa 50%. (59) Grundsätzlich treten bei Patienten mit Ileitis wesentlich häufiger Stenosen und Penetrationen auf, während bei Patienten mit Dickdarmbefall viel häufiger perianale Fisteln auftreten. Faktoren, welche mit einem schweren Verlauf assoziiert sind, sind die ileale und perianale Beteiligung sowie eine Erkrankung des oberen GI-Trakts. (3)

1.6.5 Alter

Im Gegensatz zum Erwachsenenalter betrifft der Morbus Crohn im Kindesalter in der Regel beides - Kolon und Dünndarm. In >50 % der Fälle ist auch der obere Gastrointestinaltrakt mit beteiligt. (26,60) Bei späterem Erkrankungsbeginn (bei A2 oder A3) findet sich öfter eine isolierte Kolonbeteiligung. Demgegenüber treten bei diesen Patienten aber seltener ein penetrierendes Verhalten oder eine perianale Beteiligung auf. (61)

1.6.6 Extraintestinale Manifestationen

Neben den gastrointestinalen Manifestationen können auch extraintestinale Beteiligungen gefunden werden. Sie treten mit einer Prävalenz von ca. 24% auf (58) Folgende Formen sind hierbei zu beobachten:

Tabelle 3: Extraintestinale Manifestationen nach Rogler et al. (68)

Extraintestinale Manifestation	Häufigkeit
Gelenkmanifestationen (Arthritis, Arthropathien)	39,8%
Augenbeteiligung (Uveitis, Episkleritis, Iritis, Konjunktivitis)	9,3%
Hautbeteiligung: Erythema nodosum, Pyoderma gangränosum/ Schleimhautbeteiligung (z.B. Aphthen)	9,2%
Leber und Pankreasbeteiligung	4,3%
	9,3%

Weitere, jedoch sehr seltene, extaintestinale Manifestationen sind: Cheilitis granulomatosa, Vulvitis granulomatosa, granulomatöse Pneumonitis etc.

1.7 Krankheitsspezifische Komplikationen

Komplikationen des Morbus Crohn lassen sich nach ihrer Lokalisation einteilen. Als sogenannte „lokale Komplikationen“ werden Fisteln jeglicher Art (z.B. anorektal, interenterisch, enterokutan, enterovesikal, enterovaginal), Abszesse (z.B. ischiorektal, pelvin, intraperitoneal, subphrenisch), Hämorrhagie, eine Obstruktion (Ileus, Stenose) sowie eine Perforation oder akute Kolondilatation (toxisches Megakolon) bezeichnet. Als eine weitere gefürchtete Komplikation, v.a. im Rahmen ausgedehnter Dünndarmresektionen (mehr als 50-60 cm des Ileums) oder auch als Folge einer gestörten Dünndarmphysiologie, kann eine Malabsorption auftreten. Darüber hinaus kann es in diesem Zusammenhang auch häufig zu Nieren- oder Gallensteinen, chologener Diarrhö und zu einem enteralen Eiweißverlustsyndrom kommen. Unter dem Begriff der unspezifischen Folgen und Komplikationen werden außerdem Lebererkrankungen (Amyloid, PSC etc.), Minderwuchs und verzögerte Pubertät, Hypophysenvorderlappeninsuffizienz, Osteoporose, Amyloidose, Polyarteriitis nodosa und granulomatöse Myositis verstanden. (51,62)

1.8 Malignität

Das Risiko an einem kolorektalen Karzinom oder Dünndarmkrebs zu erkranken ist erhöht. (63) Insgesamt fand man ein bis zu 55% erhöhtes Risiko für eine maligne Entartung, dabei zeigten sich ein junges Alter, Kolonbeteiligung, Rauchen und Thiopurineinnahme als Risikofaktoren. (64,65)

1.9 Mortalität

Die Mortalität im Vergleich zur gesunden Bevölkerung scheint leicht erhöht. (66–68) Jess et al. fanden sogar eine um 50% erhöhte Mortalitätsrate in einer Kohorte über einen Beobachtungszeitraum von 30 Jahren. (69)

1.10 Prinzipien der Therapie

1.10.1 Medikamente

1.10.1.1 Glukokortikoide

Glukokortikoide werden zumeist im akuten Schub eingesetzt und eignen sich nicht zur Langzeitbehandlung, weil sie sehr nebenwirkungsreich sind. Meist wird Prednisolon als systemisch wirkendes Steroid in einer Dosierung bis 1mg pro kg Körpergewicht pro Tag im akuten schweren Schub eingesetzt. Bei leichten bis mittelschweren Schüben sollte eine Prednisolondosis von bis zu 0,75 mg/kg/Tag oral verwendet werden. (70) Es sollte dann eine wöchentliche Dosisreduktion erfolgen und bei Remissionseintritt ein Ausschleichen über Monate eingeleitet werden. Weiterhin existiert noch das topisch wirkende Budesonid, welches bei leichteren Schüben im Bereich des terminalen Ileums zum Einsatz kommt. Es sollte zunächst in einer Dosierung von 9mg/d verwendet werden. (71)

1.10.1.2 Aminosalicylate

Die bekanntesten Medikamente in dieser Gruppe sind Mesalazin und Sulfalazin, welche oral verabreicht werden. Die 5-Aminosalicylsäurepräparate entfalten ihre Wirkung erst im Dickdarm. Sie werden deshalb vor allem bei Dickdarmbefall zur Induktionstherapie bei

leichten bis mittelschweren Schüben eingesetzt. Die Dosierung liegt bei 3-6 g/d. (71) Einige Studien zeigen eine vergleichbare Wirksamkeit wie für systemische Glukokortikoide, andere wiederum fanden keinen deutlich signifikanten Effekt gegenüber Placebogabe. (72,73) Zudem erscheint die Datenlage bezüglich der Remissionserhaltung uneinheitlich. (74–76)

1.10.1.3 Thiopurine (AZA/6-Mercaptopurin)

Das Prodrug Azathioprin wird durch Verstoffwechselung in der Leber fast vollständig zu 6-Mercaptopurin, einem Purinanalogen abgebaut, welches anstatt Guanin und Purin in die DNA eingebaut wird und diese folglich funktionslos macht. In erster Linie kommt zunächst Azathioprin zur Remissionserhaltung bei steroidrefraktärem Verlauf und bei perianalem Befall in einer Dosierung von 2-3mg/kgKG pro Tag zum Einsatz. 6-Mercaptopurin wird mit 1,5mg/kgKG in Tablettenform zur Erhaltung verwendet. Die Medikamente entfalten jedoch frühestens nach ca. 3 Monaten ihre volle Wirkung. (52,77)

1.10.1.4 Methotrexat

Dieses Folsäure-Analogon wirkt über den Einbau falscher Substrate in die DNA. Es gilt als Second-Line Medikament bei Nichtansprechen auf AZA/6-Mercaptopurin oder bei Non-Compliance und nicht zuletzt deswegen, weil teils ernsthafte Nebenwirkungen, wie beispielsweise eine Leberfibrose, auftreten können. Es kann zur Induktion mit einer Dosis von 25mg/Woche i.m. oder zur Erhaltung mit 15-25mg/Woche i.m. eingesetzt werden. Auch hier besteht ein verlängerter Wirkungseintritt, der ebenso die Eignung zur Remissionsinduktion im Falle eines akuten Schubs vermindert. (70)

1.10.1.5 Biologika (Anti-TNF- α Antikörper)

1.10.1.5.1 Infliximab

Mit Infliximab kam in den 90er Jahren ein monoklonaler Antikörper gegen den Tumornekrosefaktor α , ein entzündungsförderndes Zytokin, das bei Morbus Crohn Patienten eine erhöhte Aktivität aufweist, auf den Markt. Es kann sowohl zur Induktionstherapie mit 5-10mg/kgKG in der Woche 0, 2 und 6 als auch zur Erhaltungstherapie mit der gleichen Dosierung alle 8 Wochen eingesetzt werden. Es wird intravenös verabreicht und kommt vor allem bei schweren Schüben als auch bei Fistelleiden zum Einsatz. (70,78,79)

1.10.1.5.2 Adalimumab

Ein weiterer TNF- α Antikörper (vollständig human) kam mit Adalimumab 2007 auf den Markt. Es wird sowohl bei schwerem Crohn, als auch bei Fistelleiden eingesetzt und in Fällen, bei denen Infliximab und eine immunsuppressive Therapie keine ausreichende Wirkung erzielen können. Adalimumab kann sowohl als Induktions- (80-160mg/Woche in Woche 0 und 40-80mg/Woche in Woche 2), sowie als Erhaltungstherapie (40mg alle 2 Wochen) eingesetzt werden. Es wird subkutan verabreicht.

Insgesamt ist bei den Biologika ein erhöhtes Infektionsrisiko bekannt. Vor allem besteht dieses Risiko bei Kombination der Biologika mit Immunsuppressiva und Steroiden (Triple-Therapie). Zudem ist es wichtig vor Therapiebeginn latente Infektionen, wie Hepatitis B, HIV oder Tuberkulose auszuschließen. (70)

1.10.1.5.3 Ustekinumab

Ustekinumab ist ein künstlicher Antikörper gegen die proinflammatorischen Interleukine 12 und 23, der seit 2009 zur Behandlung der Psoriasis-Arthritis zugelassen ist. Seit 2016 ist es nun auch zur Therapie von anti-TNF- α refraktären Verläufen des M. Crohn zugelassen. Zur Induktionstherapie wird es, je nach Körpergewicht, zunächst intravenös in einer Dosierung von 260-520mg verabreicht. Nach 8 Wochen erfolgt die Therapie mit 90mg subkutan, dann alle 4-

12 Wochen 90mg. (80) Nach 12 Wochen befanden sich 51% der Patienten in Remission. Die Remissionsraten nach 92 Wochen lagen bei 84,7%. (81,82)

1.10.1.5.4 Vedolizumab

Eine weitere Möglichkeit bietet der Anti(α 4/ β 7)-Integrin-Antikörper Vedolizumab, der spezifisch die Einwanderung von Lymphozyten-Subpopulationen blockiert. Er wird intravenös mit 300mg über 30min in der Woche 0, 2 und 6 angewendet. Danach alle 8 Wochen. In Studien konnte er nachweislich eine Remission induzieren und (wenn auch nur zu geringem Teil von 29% nach 10 Wochen) erhalten. (83,84)

Vedolizumab stellt eine Alternative zur Behandlung mit anti-TNF- α Antikörpern dar, bringt aber laut gemeinsamem Bundesausschlussurteil, darüber hinaus keinen Zusatznutzen. Zudem entstehen sehr hohe Kosten. Bei Vorläuferprodukten von Vedolizumab konnte eine PML (= progressiven multifokalen Leukoenzephalopathie, seltene und oft tödlich verlaufende opportunistische Infektion des zentralen Nervensystems) beobachtet werden und es ist fraglich, ob auch ein erhöhtes Risiko bei diesem Medikament besteht. In jedem Fall ist bei entsprechender Symptomatik eine neurologische Abklärung und demnach auch ein Absetzen des Medikaments geboten. (85)

1.10.2 Chirurgie

1.10.2.1 Allgemein

Bei fast 80% der MC Patienten wird im Krankheitsverlauf eine operative Intervention notwendig. (6) Vor diesem Hintergrund sollte die Entscheidung zur Operation interdisziplinär zwischen Chirurgen, Gastroenterologen und den anderen involvierten Fachgebieten getroffen werden. (71) Etwa die Hälfte der am Darm operierten Patienten benötigen im Verlauf einen erneuten operativen Eingriff aufgrund eines Rezidivs.

1.10.2.2 Häufige Techniken und Indikationen

Betrachtet man die Tatsache, dass die Mehrzahl der Crohn-Patienten mindestens einmal in ihrem Leben operiert werden müssen vor dem Hintergrund, dass die Crohn-Krankheit häufig rezidiert, so hat sich im Laufe der Jahre das Prinzip der sparsamen Resektionsmethode durchgesetzt. Grundsätzlich gilt es, so sparsam wie möglich zu reseziieren. Es sollten dabei lediglich die makroskopisch erkennbaren Läsionen entfernt werden. (86) Außerdem sollte eine darmwandnahe Skelettierung erfolgen, um eine möglichst geringe Traumatisierung zu verursachen, auch wenn dieses Prinzip in den letzten ein bis-zwei Jahren hinterfragt wird. Hierbei sind die häufigsten Indikationen Stenosierungen, gefolgt von Fisteln und Abszessen (d.h. penetrierende Entzündungen). (28) In abnehmender Häufigkeit werden Ileozökalresektion, Dünndarmresektion und schließlich Kolonsegmentresektionen durchgeführt. (62)

Es besteht Uneinigkeit, wann genau ein operatives Eingreifen indiziert ist. Klar sind jedoch Notfallindikationen wie eine Darmperforation mit diffuser Peritonitis. Doch selbst bei einem akuten Ileus herrscht Unstimmigkeit bezüglich der OP-Indikation, können doch ein Teil akuter Krankheitsbilder durch konservative Maßnahmen (z.B. Magensonde, Steroide, Antibiotika) in eine elektive Situation konvertiert werden. Zwar wird die Therapierefraktärität grundsätzlich als OP-Indikation gesehen, es gibt jedoch keine klare Definition hierfür. Abszesse und Fisteln werden zwar allgemein als großzügig zu stellende Operationsindikationen gesehen, jedoch wird nicht jede penetrierende Entzündung als grundsätzliche Operationsindikation festgeschrieben, obwohl ja Fisteln und Abszesse Manifestationen des penetrierenden Phänotyps darstellen. Auch sollte laut deutscher Leitlinie ein „frühzeitiges“ operatives Eingreifen bei Kindern mit Wachstumsretardierung bei Steroidrefraktärität erwogen werden. Die Wahl der richtigen Technik hängt neben der Dringlichkeit (Notfall/elektiver Eingriff) auch von der Lokalisation ab. Es stehen grundsätzlich mehrere Verfahren zur Wahl: Resektion mit oder ohne Stoma (protektiv vs. Hartmann), Strikturoplastik oder auch die endoskopische Ballondilatation. (87)

Insgesamt gelten als Risikofaktoren für die Notwendigkeit einer Resektion ein stenosierendes sowie penetrierendes Befallsmuster und auch die Krankheitslokalisierung im terminalen Ileum. Als einziger beeinflussbarer Faktor gilt auch hier das Rauchen. (88,89)

1.10.2.3 Ileokolische Resektionen

Die Tatsache, dass die Ileozökalresektion die häufigste Operation ist, hängt damit zusammen, dass die terminale Ileitis im Gegensatz zur Colitis besonders häufig zu penetrierenden und stenosierenden Komplikationen führt. (90)

Bei einem Ileozökalbefall mit stenosierenden oder penetrierenden Komplikationen sollte ein frühes chirurgisches Eingreifen mit dem Patienten diskutiert werden. Kann doch eine OP in den meisten Fällen eine schnelle Remission herbeiführen. (71,91)

In einer retrospektiven Studie zeigte sich, dass eine über mehr als 5 Monate nicht beherrschbare Symptomatik (vor allem Schmerzen) mit einem höheren postoperativen Risiko vergesellschaftet ist. (92) Weiterhin konnte gezeigt werden, dass möglicherweise eine frühe chirurgische Behandlung das rezidivfreie Intervall verlängern kann. (93) Es sei dazu erwähnt, dass etwa 20% der Patienten innerhalb von 3 Jahren und bereits 10% der Patienten in den ersten 6 Monaten nach Diagnosestellung operativ versorgt werden müssen. (94)

Nach einer Studie entwickelten im 10 Jahres Follow-up nach einer Ileozökalresektion etwa 17% der Patienten ein operationsbedürftiges Rezidiv und 40% der Patienten hatten ein klinisches Rezidiv. (93) In einer früheren Studie konnten chirurgische Rezidive im 15 Jahres-Verlauf in bis zu 50% der Fälle beobachtet werden. (95) Die Resektionen der ileokolischen Anastomose bezeichnet man in der Literatur als „ileokolische Resektionen“. Dieser Begriff wird auch als Überbegriff sowohl für die (primäre) Iloezökalresektion als auch für operationswürdige Rezidive an der ileokolischen Anastomose verwendet. In dieser Promotionsarbeit wird regelmäßig von „ileokolischen Resektionen“ gesprochen.

Die Rezidivraten nach Segmentresektion des Dünndarms lagen nach einer Studie von Whelan et al. bei etwa 44% und die für ein Rezidiv nach Segmentresektion des Colons mit 45% etwa genauso hoch. (96)

Die ileokolische Anastomose kann prinzipiell Seit-zu-Seit, End-zu-End oder End-zu-Seit erfolgen, auch kann zwischen der Stapler- und der handgenähten Variante unterschieden werden.

1.10.2.4 Strikturoplastik

Papaiannou und Lee verwendeten diese Technik zum ersten Mal 1982 bei Morbus-Crohn Patienten mit Stenosen. (97) Bei diesem Verfahren werden kurzstreckige Stenosen mittels Inzision und Quervernähung des Darmes operiert. Die Strikturoplastik kommt immer dann zum Einsatz, wenn durch mehrere hintereinandergeschaltete Stenosen eine relativ große Resektion nötig wäre. Durch dieses nichtresezierende Verfahren ist also die Erweiterung von Stenosen ohne großen Darmverlust möglich. (62) Laut einer Metaanalyse besteht kein signifikanter Unterschied zwischen Strikturoplastik und Resektion hinsichtlich der Rezidivwahrscheinlichkeit. (98) Auch wenn von den meisten Spezialisten die Strikturoplastik bei kurzstreckigen Stenosen befürwortet wird, regt sich auch Kritik: bleibt doch stets der irreversibel geschädigte Darmabschnitt in situ.

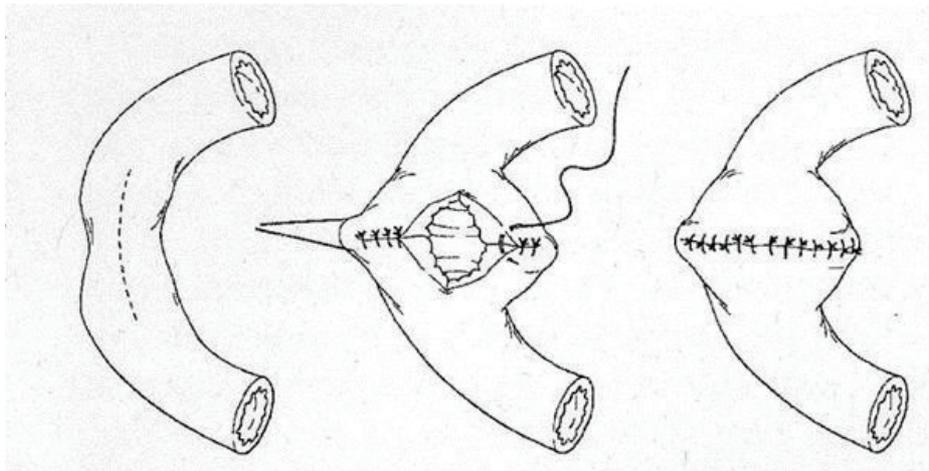


Abbildung 4: schematische Darstellung der Strikturoplastik

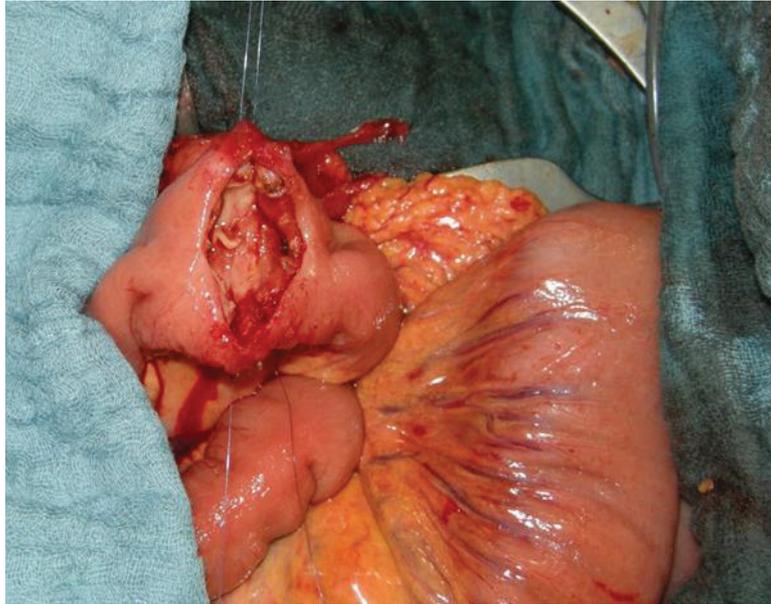


Abbildung 5: Strikturoplastik nach Heineke-Mikulicz bei einer Dünndarmstenose Teil 1

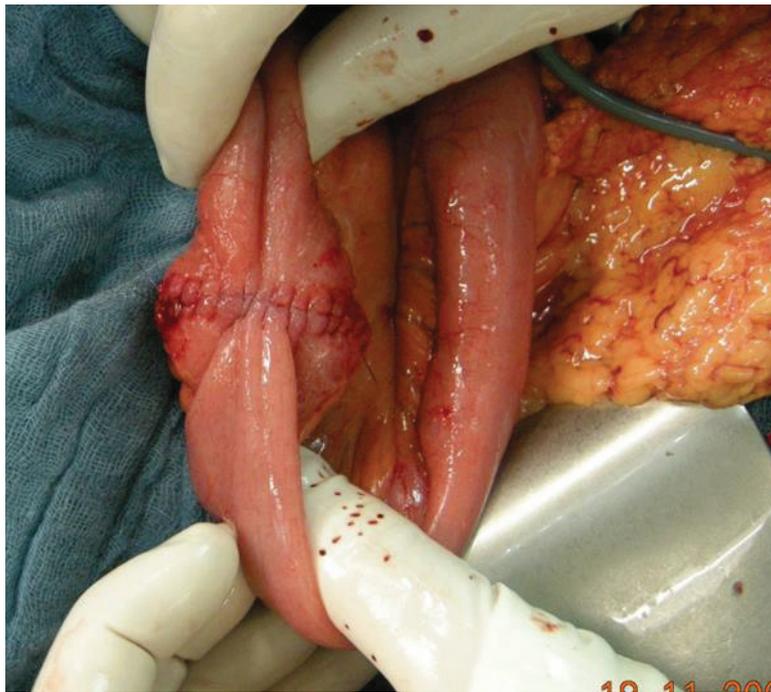


Abbildung 6 Strikturoplastik nach Heineke Mikulicz bei einer Dünndarmstenose Teil 2

1.10.2.5 Perianale Fistel

Die S3-Leitlinie besagt: „Transphinktäre Fisteln sollen (aufgrund des hohen Stuhlinkontinenzrisikos) nicht gespalten werden. Vor einer konservativen Therapie sollten perianale Abszesse ausgeschlossen oder drainiert werden, bei sezernierenden Fisteln sollte eine Fadendrainage durchgeführt werden“. Bei einem fehlgeschlagenen Versuch der konservativen Therapie sowie eingeschränkter Lebensqualität muss die Anlage eines Deviationsstomas erwogen werden. (71) Eine Studie fand hierzu heraus, dass die Lebensqualität bei Patienten mit schwerem perianalem MC nach der Stomaanlage signifikant besser war. (99)

1.10.2.6 Operation bei Crohn Colitis

Bei dieser Lokalisation des Morbus Crohn unterscheidet man zwei Verläufe, nach denen sich die Operationsindikation richtet:

1. Schwere nicht beherrschbare Proktitis: in diesem Fall ist zu ca. 50% eine Proktokolektomie mit einem permanenten Stoma erforderlich.
2. Schwere Kolitis ohne Proktitis: hier kann eine Kolektomie indiziert sein, ggf. nach Hartmann.

Die Rezidivwahrscheinlichkeit liegt bei der Proktokolektomie bei etwa 10-25% und ist zu 90% in den letzten 25cm des Ileums lokalisiert. Abhängig vom Ausmaß der Kolonbeteiligung kann auch eine subtotaler Kolektomie mit ileorektaler oder ileosigmoidaler Anastomose durchgeführt werden. Dies ist v.a. bei Verläufen ohne wesentliche rektale Beteiligung möglich. Zwar wird bei diesem Verfahren meist ein Stoma vermieden, jedoch geht es, verglichen mit einer Proktokolektomie, auch mit einer höheren klinischen und chirurgischen Rezidivwahrscheinlichkeit einher. Auch müssen Patienten nach Kolektomie meist weitertherapiert werden. Yamamoto fand in einer Studie heraus, dass ein Alter < 30 Jahren und männliches Geschlecht prädiktive Faktoren für ein Rezidiv nach Proktokolektomie sind. (100) In einer Studie war die Lebensqualität 3 Monate nach einer Darmresektion signifikant besser als präoperativ. (101)

Ferner gibt es die Möglichkeit bei Patienten mit Colitis Crohn zu proktokolektomieren und eine Ileoanale-Pouch-Anastomose (IPAA) anzulegen, wenn kein perianaler oder Dünndarbefall vorliegt. Die Anlage eines solchen Pouches ist jedoch mit einem hohen Risiko von etwa 35%

für ein Pouchversagen oder postoperative Komplikationen verbunden. Das Risiko muss mit dem Patienten besprochen und abgewogen werden. (102)

Es gilt bei Patienten mit segmentalem Befall möglichst sparsam zu reseziieren, da eine radikale Resektion im Sinne einer subtotalen Kolektomie bzw. einer Proktokolektomie keinen Vorteil bei benignen Ursachen hat. (91,103)

Im Gegensatz dazu ist bei Vorliegen einer Dysplasie oder eines Karzinoms radikal im Sinne einer Proktokolektomie zu operieren, weil sonst das Risiko eines metachronen Karzinoms im Kolonrest unverhältnismäßig hoch ist. (91,98)

Tekkis et al. konnten in einer Metaanalyse eine ähnliche Rezidivwahrscheinlichkeit nach subtotaler Kolektomie oder Proktokolektomie im Vergleich zur segmentalen Resektion nachweisen. (103)

1.11 Risiko der postoperativen Komplikationen

1.11.1 Definition und Vorkommen

Es muss zwischen operations- bzw. krankheitsspezifischen Komplikationen und unspezifischen Komplikationen, wie Wundinfektion oder Nachblutung, unterschieden werden. Unter dem Begriff IASK (=intraabdominell septische Komplikationen) sind die schwerwiegendsten Komplikationen nach einer OP bei Morbus Crohn Patienten zusammengefasst. Diese umfassen: Anastomoseleckage, Peritonitis, intraabdominelle Abszesse oder intraabdominelle Fisteln. (104) Die Häufigkeit für eine IASK liegt zwischen 2,7% (105) und 16%. (106) Die Mortalitätsrate liegt bei 0% bis 2,8%, wobei mindestens die Hälfte der Todesfälle auf die IASK selbst entfallen. (107,108). Diese Komplikationen sind also mit einer höheren Mortalität, einer längeren Liegedauer, höheren Kosten und mit höheren Rezidivraten sowie einem hohen persönlichen Leidensdruck vergesellschaftet. (106,109,110) Die Vorhersage und Identifikation der Risikofaktoren gestaltet sich schwierig aufgrund der uneinheitlichen Datenlage in der Literatur. In dieser Arbeit werden vor allem die IASK erfasst und analysiert.

1.11.2 Risikofaktoren

Zahlreiche Publikationen beschäftigten sich in den letzten 3 Jahrzehnten mit dieser Fragestellung. Die Ergebnisse sind uneinheitlich.

Die präoperative Steroideinnahme steht im Verdacht das Risiko für eine IASK zu erhöhen, unklar ist jedoch, ob dieser Effekt von einer bestimmten Dosis abhängt. Aus demselben Grund wird auch in den nationalen und internationalen Leitlinien von der präoperativen Einnahme von Azathioprin/6-Mercaptopurin gewarnt. Ebenso sollen anti-TNF- α -Medikamente das Risiko für ein IASK erhöhen. MTX scheint hingegen keinen merklichen Einfluss auf das postoperative Komplikationsrisiko zu haben. (80,104–107,109–124)

Der Ernährungsstatus hat laut vielen Autoren einen maßgeblichen Einfluss auf das Outcome der Operation. Erhöhte CRP-Werte und niedrige Albuminwerte gelten als Risikofaktoren für einen komplizierten postoperativen Verlauf, wenn bisher auch keine einheitlichen Cutt-off-Werte vorliegen. Ein niedriger BMI oder präoperativer Gewichtsverlust verschlechtern den postoperativen Verlauf, weshalb bei diesen Risikopatienten eine Ernährungsoptimierung erfolgen sollte. Eine genaue Vorgabe oder Grenzwerte, ab denen eine Therapie eingeleitet werden sollte, existieren bis jetzt nicht. Es bestehen teils Trends zur totalen parenteralen Ernährung (ohne Signifikanz). In anderen Arbeiten war die enterale Zusatzernährung ein probates Mittel zur Verbesserung der Konstitution. Beispielsweise würde sich eine tägliche Kalorienzufuhr von ca. 600 kcal über 10-14 Tage als präoperative Zusatzernährung bei Mangelzustand anbieten. (104–106,108,109,111,115,118,125–135)

Der penetrierende Phänotyp ist einer der wichtigsten Risikofaktoren für postoperative Komplikationen, nicht nur, weil er der am häufigsten Vorkommende ist (41%). (136) Viele Studien konnten auch eine Korrelation zwischen diesem Phänotypen und dem Auftreten von klinischen Rezidiven finden. (137) Nicht nur das postoperative Komplikationsrisiko wird hierdurch erhöht, auch der Krankenhausaufenthalt wird länger und im Verlauf sind häufiger Ileostomaanlagen notwendig. (105,124,138,139)

Der intraabdominelle Abszess ist eine Manifestation des penetrierenden Phänotyps. Er findet sich bei 10-30% der Patienten, die sich Resektionen unterziehen müssen. Gleich mehrere Autoren heben den Abszess als einen unabhängigen Risikofaktor für postoperative IASK hervor (108,109,111,140), doch auch hier ist die Datenlage nicht einheitlich und es ist unklar,

ob der Abszess von anderen Manifestationen des penetrierenden Phänotyps getrennt gesehen werden sollte.

Auch vorausgegangene Operationen gelten laut einer Metaanalyse aus dem Jahr 2015 als Risikofaktor für postoperative IASK. (104)

Bzgl. der Anastomosierungstechnik gibt es Studien, welche eine Gleichwertigkeit von gestaplerten und handgenähten Anastomosen belegen, ebenso gibt es aber auch Arbeiten, die jeweils nur eine Methode favorisieren. (104,105,132,141–144) Zwei neuere Studien demonstrierten dann jedoch überraschend eine erhebliche erhöhte IASK Rate nach einer Stapler-Anastomose im Vergleich zur Handnahtanastomose. (145,146)

Die Krankheitsdauer, Notfallindikation, der perioperative Blutverlust und das Rauchen scheinen eher keine Risikofaktoren für ein schlechtes Outcome zu sein. (105,109–111,114,115,128,147)

1.11.3 Prävention der postoperativen Morbidität

Das Wissen über die Risikofaktoren ist vor allem wichtig, um entsprechende Präventionsstrategien zu entwickeln. Bei Patienten mit MC richten sich die meisten veröffentlichten präoperativen Präventionsstrategien gegen Unterernährung, Sepsis sowie gegen eine vermeintlich negative Rolle der Medikation. Diese Strategien werden auch oft unter dem Begriff „*preoperative optimization*“ zusammengefasst.

Zahlreiche Arbeitsgruppen versuchten eine Art Risiko-Score auszuarbeiten, um die Hochrisikogruppen präoperativ zu identifizieren und diese dann nach oben genannten Optimierungsstrategien auf die OP vorzubereiten. Zhu et al. veröffentlichten 2018 beispielsweise den sogenannten „Glasgow prognostic score“. Retrospektiv wurden 163 elektive Resektionen bei Crohn-Patienten untersucht. Die Population wurde anhand von präoperativem CRP-Wert und Albuminkonzentration in zwei Gruppen eingeteilt. Die IASK Rate in der Gesamtgruppe betrug 15,3%. Die Patienten in der Hochrisikogruppe hatten eine höhere Rate an IASK (39% vs. 10%) und lagen länger im Krankenhaus. Die Aussagekraft eines jeden Scores hängt aber von den eingefügten Parametern ab. Es besteht leider (s.o.) eine große Uneinigkeit bezüglich der Kenngrößen, die in diese Scores eingeschlossen werden sollten. (138)

1.11.3.1 Ernährungsoptimierung

Wann immer möglich, sollte die enterale Ernährung bevorzugt werden. Es gibt sogenannte monomere, oligomere oder polymere Präparate, die sich in ihrer Zusammensetzung (Proteine/Fett) unterscheiden. Man kann sie als Trinknahrung oder per nasogastraler bzw. -enteraler Sonde oder PEG verabreichen, jedoch kommt es auch zu unerwünschten Nebenwirkungen wie Diarrhoen, Übelkeit, Erbrechen, Sondendislokationen oder Aspirationen. Die Akzeptanz bzgl. der Diäten (insbesondere der polymeren oralen Präparate) ist aufgrund der wenigen Geschmacksrichtungen und teils minderen Qualität oft eingeschränkt. In einer Studie von Wang et al. zeigte sich, dass durch die Anwendung einer präoperativen 4-wöchigen Elementardiät die Serum-Entzündungsmarker und proinflammatorische Zytokine reduziert und eine Remission induziert werden kann. Dies konnte durch Yamamoto et al. 2019 bestätigt werden. 24 Patienten wurden untersucht, die für 2 Wochen eine tägliche Kalorienzufuhr von 1800-2400kcal erhielten, hier gab es signifikant weniger IASK. Zudem zeigte sich ein positiver Einfluss auf die postoperative Rezidivrate. Die totale parenterale Ernährung (TPN) sollte nur dann eingesetzt werden, wenn die notwendige Kalorienzufuhr nicht auf enteralem Wege möglich ist (z.B. Ileus, Obstruktion, Erbrechen). Sie erfolgt zumeist über einen ZVK oder Port. Es wurde keine Überlegenheit der PN nachgewiesen, die meisten Komplikationen treten in Zusammenhang mit dem ZVK (Infektionen, Thrombosen etc.) auf. In mehr als 90% der Fälle treten Blutzuckeranomalien auf, zudem sind Leberkomplikationen wie Steatose oder Hepatomegalien häufig zu beobachten. Hypervolämien, Elektrolytentgleisungen, Osteoporose und Gallen(wegs)komplikationen können auftreten, was eine besonders engmaschige Überwachung dieser Therapie notwendig macht. (148–156)

1.11.3.2 Präoperative Abszessdrainage

Alves et al. zeigten in ihrer Studie eine Reduktion der postoperativen IASK Rate von 40% auf 10%, wenn präoperativ eine perkutane Abszessdrainage erfolgte. (109) Jedoch ist eine Drainage oft technisch nicht möglich, da sich der Abszess an einer schwer zugänglichen Lokalisation befindet oder zu klein für eine Drainage ist. Bei Zerbib waren es, vergleichbar mit anderen Studien, gerade einmal 30%, die eine Drainierung erhielten. (131) Insgesamt fehlen größere Studien, die den präventiven Effekt der präoperativen Abszessdrainage belegen. Nichtsdestotrotz gilt die präoperative Abszessdrainage als „Muss“ und wird einheitlich in allen

Leitlinien empfohlen. Man ist sich allerdings auf Grund mangelnder Daten uneinig, wie lange präoperativ die Drainage gelegt werden sollte, ob sie von Antibiose begleitet werden soll, und ob sie vor der Operation noch entfernt werden sollte.

1.11.3 Absetzen von Medikamenten

Die aktuelle Leitlinie aus 2014 rät trotz uneinheitlicher Datenlage zur präoperativen Dosisreduktion von Prednisolon auf unter 20mg, sofern es klinisch möglich ist. (71) Obwohl von den meisten Ärzten wegen oben beschriebener Datenlage ein präoperatives Absetzen der Steroidmedikation versucht wird, gelingt dies nur in etwa 30% der Fälle. (157) Ebenso schwierig scheint die Handhabung der restlichen Medikamente. Da die meisten der Medikamente eine lange Wirkdauer haben, sollte v.a. bei elektiven Eingriffen geprüft werden, ob ein Absetzen sinnvoll erscheint, insbesondere, wenn mehrere Risikofaktoren für IASK vorliegen. (71) Ebenso rät die Leitlinie zu einem Absetzen von Immunsuppressiva und Biologika.

1.11.4 Zweizeitige ileokolische Resektion

Da sich hinter den IASK meist anastomosenbezogene Komplikationen verbergen, kann durch die Vermeidung einer Anastomosierung per se eine Risikoreduktion erreicht werden.

Das Prinzip der temporären Stomaanlage zur Prävention von Komplikationen ist vor allem aus der Divertikulitis- und Rektumkarzinomchirurgie gut bekannt. Zwei grundsätzliche Strategien werden verwendet:

- 1) Anlage eines protektiven, proximal der Risikoanastomose vorgeschalteten Stomas bzw.
- 2) vollständiger Verzicht auf die Risikoanastomose mit Resektion des Befundes und Ausleiten eines endständigen Stomas (sog. Hartmannoperation bzw. „Hartmannsituation“; im deutschsprachigen Raum auch Diskontinuitätsresektion genannt.).

Zu einem späteren Zeitpunkt - in der Regel nach vollständiger Rekonvaleszenz des Patienten - kann das Stoma zurückverlagert werden. Weil es sich hier also um zwei geplante Operationen handelt, wird dieses Vorgehen weiter im Text als „zweizeitiges“ Vorgehen bezeichnet. Der

Hauptnachteil einer zweizeitigen Resektion ist zweifelsohne die Tatsache, dass dem Patienten zwei Operationen und das Tragen eines Stomas über mehrere Monate zugemutet werden. (158–162)

Es gibt verschiedene Aussagen zu den Stomaraten nach Crohn-bedingten Ileozökalresektionen. Sie reichen von 0% über 7,7% in der o.g. Studie von Zerbib et al. (131) bis 39% bei Goyer et al. (163)

Wie bereits oben erwähnt, hängt die Bereitschaft zu diskontinuierender Resektion vor allem vom geschätzten Risiko der Anastomoseninsuffizienz ab. Hier bestehen erhebliche Diskrepanzen zwischen Institutionen und einzelnen Chirurgen. Alves et al. schlugen z.B. dieses Vorgehen bei Vorliegen von drei oder mehreren Risikofaktoren für postoperative Komplikationen vor. (109)

Mege fand in einer Fallserie von 80 temporären Stomaanlagen (sowohl Loop- als auch Split-Stoma) eine Komplikationsrate von 19% nach der Anlage-OP (Stomaanlage mit Ileozökalresektion). (164) Hier wurde eine Diskontinuitätsresektion bei Hochrisikopatienten mit mindestens drei Risikofaktoren für IASK durchgeführt. Die Autoren schlussfolgern, dass es sich auch bei einer temporären Stomaanlage um eine risikobehaftete Operationsmethode handelt. Alle Rückverlagerungen verliefen komplikationslos. 92,5 % der Stomata konnten im nachbeobachteten Verlauf wieder rückverlagert werden.

Momentan existiert nur eine retrospektive Untersuchung, die Studie von Myrelid et al., welche die zweizeitige mit der einzeitigen Ileozökalresektion vergleicht. Die zweizeitig operierten Patienten hatten in dieser Studie nach Wiederanschluss eine Anastomoseninsuffizienzrate von 0% gegenüber 19% bei einzeitig Operierten. Eine Wiederherstellung der Darmkontinuität gelang bei 95% der Patienten innerhalb von 2-3 Monaten. (106,165) Morar et al. (118) kam in seiner Arbeit zu diesem Thema allerdings zu einer anderen Schlussfolgerung. Mehr Patienten hatten Anastomosenkomplikationen nach dem Wiederanschluss als nach primärer Anastomose (s.u.). Die Wertigkeit des zweizeitigen Vorgehens hängt daher vor allem von der Sicherheit der Wiederanastomosierung ab.

1.11.5 Behandlung intraabdomineller Komplikationen (sekundär zweizeitiges Vorgehen)

Tritt eine IASK nach primärer Anastomosierung auf, hat der Chirurg unterschiedliche Möglichkeiten zur Behandlung:

- Die Anastomose kann entweder erhalten und aufgetretene Komplikationen können mittels Antibiose, Abszessdrainage oder Übernähung der Leckage oder Neuanlage der Anastomose (mit oder ohne protektivem Stoma) behandelt werden

oder

- es kann eine Diskontinuitätssituation geschaffen werden (Hartmannsituation).

Iesalnieks et al. zeigten, dass die Anlage eines endständigen Ileostomas bei Patienten mit Anastomosekomplikationen nach ileokolischen Resektionen zu einem besseren Outcome führt als bei Patienten, deren insuffiziente Anastomose erhalten wurde. In die Studie wurden nur Patienten eingeschlossen, welche postoperativ anastomosennahe IASK nach ileokolischen Resektionen erlitten (n=56). Die Mortalität, die Reoperationsrate und die Stomarate 1-2 Jahre nach der Operation waren allesamt signifikant besser in der Gruppe der Patienten, deren insuffiziente Anastomose nicht erhalten wurde. (166) Wir sprechen in diesem Zusammenhang vom „sekundär zweizeitigen Vorgehen“.

1.11.6 Rückverlagerung eines endständigen Ileostomas

Wie bereits weiter oben angesprochen, hängt die Wertigkeit des zweizeitigen Vorgehens vor allem vom dem Risiko der Rückverlagerung ab. Ist das Risiko der Rückverlagerung so hoch wie das der primären Anastomose, so verkommt das Vorgehen zum *non-sense*. Die Schaffung der Diskontinuität wäre dann nur noch („sekundär“) bei Patienten mit Anastomosenkomplikationen sinnvoll. Ist das Risiko der Rückverlagerung jedoch niedrig, wird es bei Hochrisikopatienten - wie auch immer diese definiert werden - sinnvoll. Die Datenlage bezüglich der Komplikationsrate nach Rückverlagerung eines endständigen Ileostomas nach Resektion bei Crohn Patienten ist sehr rar. Nur wenige Studien haben sich bisher mit dieser Fragestellung befasst.

Iesalnieks et al. konnten eine Rückverlagerungsrate von endständigen Ileostomata bei 17 von 18 Patienten, die vorher Anastomosenkomplikationen erlitten und ein endständiges Ileostoma

zu deren Behandlung erhalten hatten, demonstrieren (s.o.). Die Rückverlagerungen wurden 2-10 Monate nach Anlage durchgeführt. (166)

In den oben erwähnten Arbeiten von Morar et al. konnten 65% der Ileostomata zurückverlagert werden, bei Myrelid et al. waren es 100% und alle bis auf einen Fall konnten ohne eine Laparotomie erfolgen.

Uneinigkeit herrscht allerdings über den optimalen Zeitpunkt der Rückverlagerung.

Bei Iesalnieks et al. gab es in 17 Fällen keine einzige postoperative Komplikation nach dem Wiederanschluss der endständigen Ileostomata. (166) Die Nachbeobachtungszeit betrug hier 28 Monate. Es handelt sich hier um eine sehr kleine Kohorte und kann demnach schwerlich als repräsentativ angesehen werden. Bei Myrelid et al. entwickelten 5% der Patienten (1 von 19) nach Rückverlagerung des endständigen Ileostomas Komplikationen an der Anastomose, bei Morar et al. waren es dagegen 23% (3 von 13). Beide Studien waren jedoch sehr klein.

In der aktuellen Promotionsarbeit wurde eine wesentlich höhere Anzahl von Rückverlagerungsoperationen bei Patienten mit endständigem Ileostoma untersucht.

2. Patienten und Methoden

Die Datenerhebung zu dieser Arbeit erfolgte durch prospektive perioperative Datenerfassung (seit 2005), retrospektive Analyse der Patientenakten sowie direkten telefonischen Kontakt mit den Patienten oder deren Hausärzten.

2.1 Einschlusskriterien

Die Berechnungsgrundlage bildeten 135 Rückverlagerungen eines endständigen Ileostomas:

- a) nach vorausgegangener ileokolischer Resektion mit Anlage eines endständigen Ileostomas (primär zweizeitiges Vorgehen) und
- b) nach Auflösen einer insuffizienten ileokolischen Anastomose (sekundär zweizeitiges Vorgehen).

2.2 Ausschlusskriterien

Patienten mit Karzinom wurden ausgeschlossen.

2.3 Definition der postoperativen Komplikationen

Intraabdominelle septische Komplikationen (IASK) erfassten (109):

- Anastomoseninsuffizienzen
- abdominelle und enterokutane Fisteln
- intraabdominelle Abszesse
- Leckagen der blind abgesetzten Darmstümpfe
- Leckagen im Bereich der Darmübernähtungen (z.B. Sigmaübernähtung bei ileosigmoidaler Fistel)
- iatrogene Darmverletzungen

Als **Anastomosenkomplikationen** galten: Anastomoseninsuffizienz, Anastomosenfistel, anastomosennahe Abszess, anastomosennahe Peritonitis. In den letzten 10 Jahren des erfassten

Zeitraums wurden die Anastomosenkomplikationen stets durch Resektion der Anastomose und Anlage eines endständigen Ileostomas behandelt.

Andere (unspezifische) Komplikationen, wie Pneumonie, Nachblutungen, Wundinfektionen etc. wurden in dieser Arbeit zwar erfasst, jedoch nicht ausgewertet.

2.4 Medikamenteneinnahme

Eine Einnahme von Medikamenten wurde nur dann als gegeben erfasst, falls deren Wirksamkeit zum Zeitpunkt der Operation noch zu erwarten war. Bei Steroiden bedeutete dies eine Einnahme noch am Tag vor der Operation, bei Azathioprin und 6-Merkaptopurin die Einnahme binnen der letzten 3 Monate, bei Infliximab binnen der letzten 2 Monate, bei Adalimumab binnen der letzten 2 Wochen, bei Methotrexat binnen der letzten Woche vor der Operation.

2.5 Krankheitsphänotyp

Die Einteilung des Krankheitsphänotyps („*clinical behaviour*“) wurde entsprechend der Montreal-Klassifikation in:

- a) nicht stenosierende/nicht perforierende Entzündung
- b) stenosierende Entzündung und
- c) penetrierende Entzündung vorgenommen.

Eine penetrierende Entzündung liegt vor, wenn ein Patient intraabdominelle Fisteln, Abszesse oder entzündliche Konglomerattumore aufwies. Lag zugleich eine Stenose und Penetration vor, wurde der Phänotyp als „penetrierend“ gewertet, eine doppelte Nennung wurde also nicht zugelassen.

Vorliegen einer perianalen Fistelung wurde wie in der Montreal-Klassifikation nicht als penetrierende Entzündung gewertet, sondern separat erfasst.

2.6 Endpunkte

Den primären Endpunkt der Studie stellten die postoperativen Anastomosekomplikationen nach Wiederanschluss eines endständigen Ileostomas dar.

Die sekundären Endpunkte waren:

- **postoperative IASK**
- **Tod**, als Folge von Morbus Crohn, postoperativer Komplikationen, Crohn-assoziiierter Malignitäten oder anderer Ursachen.
- **chirurgisches Rezidiv**: die Notwendigkeit einer erneuten Darmresektion wegen Morbus Crohn.

2.7 Statistik

Für die Berechnung der perioperativen Risikofaktoren wurden die kontinuierlichen Variablen entsprechend deren medianem Wert dichotomisiert.

Für die univariate Analyse kategorischer Variablen wurde ein exakter Test nach Fischer verwendet. Die Variablen, die in der univariaten Analyse einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Therapieergebnis hatten, wurden in eine multivariate logistische Regressionsanalyse eingeschlossen. Eine schrittweise rückwärtige Elimination wurde durchgeführt. Für den Vergleich der kontinuierlichen Variablen, die einer nicht-normalen Verteilung unterworfen waren, wurde der Mann-Whitney Test verwendet. Für die kumulative Häufigkeit der chirurgischen Rezidivrate wurde die Methode von Kaplan und Meier verwendet. Für die univariate Analyse einzelner Risikofaktoren wurde ein Log-Rank-Test eingesetzt. Für die multivariate Analyse der Prognosefaktoren wurden die statistisch signifikanten Einflussfaktoren aus der univariaten Analyse in die Cox-Regressionsanalyse eingeschlossen.

3. Fragestellung

3.1 Ermittlung des Risikos der Rückverlagerung von endständigen Ileostomata

3.2 Berechnung der Risikofaktoren für die Entwicklung postoperativer Anastomosenkomplikationen nach Rückverlagerung eines endständigen Ileostomas

3.3 Ermittlung der Langzeitverläufe nach Rückverlagerung der endständigen Ileostomata

3.4 Ermittlung postoperativer Komplikationen und Möglichkeiten zur Prävention

4. Ergebnisse

4.1 Allgemein

Zwischen 1/1994 und 11/2016 wurden bei 130 Patienten 135 Wiederherstellungen der Darmpassage nach vorheriger Anlage eines endständigen Ileostomas durchgeführt (81 weiblich, 49 männlich, Alter zum Zeitpunkt der Wiederherstellung der Darmpassage im Schnitt 36,3 Jahre -Spannbreite 12 bis 78 Jahre). Das endständige Ileostoma nach einer ileokolischen Resektion wurde bei 89 Patienten primär und bei 45 Patienten als Folge einer Komplikationsbehandlung (sekundär) angelegt (bei einem Patienten unklar). 50 von 132 Fällen mit kompletter Datenlage (34%) waren im Vorfeld bereits mindestens einmal ileokolisch reseziert worden, bei den restlichen 87 Operationen war die Ileozökalresektion, in deren Folge das endständige Ileostoma angelegt wurde, die erste intestinale Resektion. Die Primäroperation wurde in 11 Fällen (8%) laparoskopisch durchgeführt, einer davon wurde konvertiert.

Der Krankheitsphänotyp zum Zeitpunkt der Stomaanlage kann der Tabelle 4 entnommen werden. Die Mehrzahl der Patienten erkrankte im Alter zwischen 17 und 40 Jahren an M. Crohn und litt an penetrierenden Komplikationen im Bereich des terminalen Ileums.

Tabelle 4: Krankheitsphänotyp zum Zeitpunkt der Anlage des endständigen Ileostomas (n=135)

Merkmal	N(%)
Alter zum Zeitpunkt der Diagnose	
- A1 (0-16 Jahre)	22 (18%)
- A2 (17-40 Jahre)	88 (73%)
- A3 (>40 Jahre)	10 (8%)
- unbekannt	15
Lokalisation des Crohn-Befalls	
- L1 (terminales Ileum)	108 (83%)
- L2 (Colon)	3 (2%)
- L3 (Ileum + Colon)	20 (15%)
- L4 (zusätzlicher Befall des proximalen Dünndarms)	8 (6%)
- unbekannt	3
Befallsmuster	
- B1 (nicht stenosierend/nicht penetrierend)	6 (5%)
- B2 (stenosierend)	10 (8%)
- B3 (penetrierend)	114 (88%)
- unbekannt	5
Perianaler Befall	
- 0 – nein	82 (67%)
- 1 – ja	40 (33%)
- unbekannt	13

4.2 Intervall zwischen der Stomaanlage und –rückverlagerung

Das Intervall zwischen der Stomaanlage und der Rückverlagerung betrug median 4,2 Monate (Spannbreite 2,2-26 Monate). Es fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit primärer und sekundärer Stomaanlage (median 4,2 Monate bei primär zweizeitig operierten Patienten vs. 4,0 Monate bei sekundär zweizeitig operierten Patienten). Zwischen den Operationen hatten 62 Patienten (46%) Crohn-spezifische Medikamente eingenommen: Steroide systemisch: 13 (10%), Budesonid 5 (4%), Azathioprin 31 (24%), Methotrexat 1 (1%),

Anti-TNF: 14 (11%). (Die Einnahme von 5-ASA Präparaten wurde nicht berücksichtigt, weil deren Unbedenklichkeit bezüglich der postoperativen Morbidität hinreichend erwiesen ist)

100 von 126 Patienten mit vorliegender Information hatten in der Zeit zwischen den beiden Operationen an Gewicht zugenommen (79%), bei 107 von 125 (86%) kam es zum Anstieg des Hämoglobin-Wertes. Die Patienten nahmen median 5 kg an Gewicht zu (-10 bis +31 kg) und median 1,8 g/dl an Hb zu (-3 bis +8 g/dl). Stomakomplikationen hatten in der Zwischenzeit 16 Patienten (12%) erlitten - 8 Abszesse/Fisteln, 6 Retraktionen, 2 Prolaps, 1 Pyoderma gangraenosum, 1 Ulkus.

Zwischen der Stomaanlage und -rückverlagerung wurden 40 (30%) Patienten stationär wiederaufgenommen. Die häufigsten Gründe für die stationäre Wiederaufnahme waren: Exsikkose 21 (16%), infektiöse Komplikationen 15 (11%), Stomakomplikationen 4 (3%), Thrombembolien 2, anderes 4 (Mehrfachnennung möglich). Zehn Patienten wurden mehr als einmal wieder aufgenommen. Eine Patientin mit High-output Stoma wurde zwischen den beiden Eingriffen nicht entlassen.

Tabelle 5 demonstriert die Eigenschaften der Patienten, die zwischen den beiden Eingriffen wieder stationär aufgenommen wurden im Vergleich zu denen, welche nicht wieder aufgenommen werden mussten. Fehlende Gewichtszunahme zwischen den beiden Eingriffen korrelierte als einziger Faktor signifikant mit stationärer Wiederaufnahme. Die stationäre Wiederaufnahme führte zur signifikanten Verlängerung des Intervalls bis zur Stomarückverlagerung um etwa 2,4 Monate.

Tabelle 5: Eigenschaften der Patienten mit zwischenzeitlicher Wiederaufnahme im Vergleich zu denen, die nicht wiederaufgenommen wurden (Daten von 134 Fällen ausgewertet)

Variable*	Stationär wieder aufgenommene Patienten (n=40)	Stationär nicht wiederaufgenommene Patienten (n=94)	p
Durchschnittsalter	38,7 Jahre	35 Jahre	0,13
Notfallmäßige Primäroperation	8 (21%)	21 (23%)	1,0

Penetrierender Phänotyp zum Zeitpunkt der Primäroperation (B3)	31 (83%)	82 (89%)	0,49
Fehlende Gewichtszunahme zwischen den Operationen	15 (40,5%)	10 (11,5%)	<0,001
Intervall zwischen der Stomaanlage und -rückverlagerung	6,9 Monate	4,5 Monate	0,005
Primäroperation bei L1-Phänotyp	30 (79%)	7 (83%)	0,47
Primäroperation laparoskopisch	6 (15%)	5 (5%)	0,08
Einnahme einer Crohnspezifischen-Medikation zwischen den Operationen	17 (42%)	45 (48%)	0,70
Perianaler Befall	12 (34%)	28 (32%)	0,83
Stomaanlage wegen Komplikation (d.h. sekundär)	18 (45%)	27 (29%)	0,11
Raucher	17 (49%)	30 (36%)	0,22
Weibliches Geschlecht	29 (72%)	54 (57%)	0,12
Mehr als 1 vorausgegangene ileokolische Resektion	16 (42%)	28 (30%)	0,22

* - die Informationen zu einzelnen Variablen waren nicht in allen Fällen vollständig

17 Patienten (13%) erhielten zwischen den OPs bei zu erwartendem (n=6) oder tatsächlichem (n=11) funktionellen Kurzdarmsyndrom regelmäßig parenterale Flüssigkeits- und/oder Ernährungsgaben.

4.3 Wiederherstellung der Darmpassage

Die durchschnittliche OP-Dauer bei Stomarückverlagerung betrug 161min (70min-461min). Die postoperative Mortalität lag bei 0. Postoperative Komplikationen erlitten 41 Patienten

(30%), davon traten 14 (10,4%) an der Anastomose auf. Zwei der Anastomosenkomplikationen wurden erst ca. 1 Monat nach der Entlassung diagnostiziert. Die Anastomosenkomplikationen führten in 9 Fällen erneut zur unmittelbaren Anlage eines endständigen Ileostomas. Folgende Komplikationen traten außer Anastomosenkomplikationen auf: Wundinfektionen 19 (14%), 4 intraabdominelle Abszesse, 1 Fistel am blinden Schenkel des Dünndarms im Bereich der Seit-zu-Seit-Ileotransversostomie, 2 Nachblutungen, 1 Sigmaperforation, 1 Portinfektion, 1 Analabszess, 4 Ileus, 1 Darmläsion in Folge der Adhäsiolyse, 1 Anastomosenblutung. Insgesamt wurde 23 Mal (17%) wegen postoperativer Komplikationen operativ revidiert. Die postoperative Liegedauer betrug median 8 Tage (Spannbreite 3 bis 30 Tage).

Die Faktoren, welche mit Anastomosenkomplikationen assoziiert waren sind in Tabelle 6 aufgeführt. In der univariaten Analyse waren stationäre Wiederaufnahme und Einnahme systemischer Steroide mit einem erhöhten Risiko für Anastomosenkomplikationen assoziiert.

Tabelle 6: Faktoren, die mit dem Risiko der postoperativen Anastomosenkomplikationen nach Rückverlagerung des endständigen Ileostomas assoziiert waren

Variable*	Anzahl der Patienten	Anastomosenkomplikationen (%)	p
Alter bei Primärmanifestation			
- < 17 Jahre	22	9%	0.25
- ≥ 17 Jahre	98	18%	
Notfall- Primäroperation			
- ja	30	17%	0.31
- nein	102	9%	
Alter zum Zeitpunkt der Rückverlagerung			
- < 35 Jahre	67	11%	1.0
- > 35 Jahre	69	10%	
Perianale Fisteln			
- ja	40	15%	0.35
- nein	82	8,5%	

Azathioprin-Einnahme			
- ja	31	16%	
- nein	100	9%	0.32
Rauchen			
- ja	47	13%	
- nein	71	11%	1.0
Geschlecht			
- männlich	51	6%	
- weiblich	84	13%	0.25
OP-Dauer			
- < 150 Minuten	73	13%	
- > 150 Minuten	55	7,5%	0.39
Fehlende Gewichtszunahme			
- ja	26	15%	
- nein	99	7%	0.24
Fehlender Hb-Anstieg			
- ja	18	17%	
- nein	107	78%	0.38
Intervall zwischen Stomaanlage und - rückverlagerung			
- ≤ 4 Monate	67	10%	
- > 4 Monate	68	10%	1.0
Beteiligung des Kolons			
- nein	111	11%	
- ja	23	9%	1.0
Befallsmuster bei Primäroperation			
- B1	6	17%	
- B2	10	20%	
- B3	114	10%	0,53

Crohn-Medikamenteneinnahme während Stomaphase**			
- ja	62	14.5%	
- nein	73	7%	0.17
Parenterale Flüssigkeitssubstitution zwischen den Eingriffen			
- nein	117	12%	
- ja	18	0%	0.21
Grund der Ileostomaanlage			
- primär	89	9%	
- sekundär	45	13%	0.55
Anti-TNF-α- Einnahme während der Stomaphase			
- nein	117	12%	
- ja	14	0%	0.36
Steroideinnahme während der Stomaphase			
- nein	118	8,5%	0.03
- ja	13	31%	4
Stationäre Wiederaufnahme während der Stomaphase			
- nein	94	5%	0.00
- ja	40	22,5%	5
laparoskopische Primäroperation			
- ja	11	10%	
- nein	123	11%	0.94
Stomakomplikationen			
- ja	16	12.5%	
- nein	119	10%	0.67

> 1 vorausgegangene ileokolische Resektion			
- ja	45	11%	
- nein	87	10%	1.0

* - die Informationen zu einzelnen Variablen waren nicht in allen Fällen vollständig

** - Steroide, Immunsuppressiva oder Anti-TNF α

In die multivariate Analyse wurden Faktoren eingeschlossen, die in der univariaten Analyse mit einem Signifikanzniveau von $p < 0,2$ mit einem erhöhten Anastomosenkomplikationsrisiko assoziiert waren. In der multivariaten Regressionsanalyse waren folgende Faktoren mit dem erhöhten Risiko assoziiert, postoperative Anastomosenkomplikationen nach Stomarückverlagerung zu entwickeln: **stationäre Wiederaufnahme** während der Stomaphase (Hazard Ratio 5,5; 95% CI: 1,6 – 18,4, $p = 0,005$) und **Steroideinnahme** während der Stomaphase (Hazard Ratio 4,5; 95% CI: 1,1 – 19,2, $p = 0,040$).

Unterscheidet man die Gründe für die stationäre Wiederaufnahme, so zeigt sich, dass bei Patienten, die wegen infektiöser Komplikationen wiederaufgenommen wurden, das höchste Risiko für spätere Anastomosenkomplikationen bestand - im Gegensatz zu Patienten, die z.B. wegen Exsikkose oder Stomakomplikationen wieder aufgenommen wurden. Das Risiko für Anastomosenkomplikationen betrug nach Wiederaufnahme wegen infektiöser Komplikationen 27% (4 von 15), nach Komplikationen am Stoma 25% (1 von 5) und nach Wiederaufnahme wegen Exsikkose 14% (3 von 21). Schloss man in die multivariate Analyse die einzelnen Ursachen für die stationäre Wiederaufnahme ein, so zeigte sich, dass lediglich die stationäre Wiederaufnahme wegen infektiöser Komplikationen mit einem erhöhten Risiko für Anastomosenkomplikationen assoziiert war (Hazard Ratio 4,3; 95% CI: 1,1 – 16,7, $p = 0,041$).

Steroideinnahme (77% vs. 25%, $p < 0,001$), stationäre Wiederaufnahme (45% vs. 23%, $p = 0,022$) und parenterale Flüssigkeitsgaben zwischen den Operationen (55% vs. 27%, $p = 0,025$) waren in der univariaten Analyse mit erhöhtem gesamten Komplikationsrisiko assoziiert. In der multivariaten Analyse waren erneut Steroideinnahme (Hazard Ratio 10,7; 95% CI: 2,7 – 43,2, $p = 0,001$) und stationäre Wiederaufnahme (Hazard Ratio 2,9; 95% CI: 1,2 – 7,0, $p = 0,014$) mit erhöhtem gesamten Komplikationsrisiko assoziiert.

4.4 Nachsorge

Nachsorgedaten lagen für 111 von 135 Operationen vor, die mediane Nachsorgezeit betrug 61,4 Monate (Spannbreite 0,2 bis 209 Monate). Während der Nachsorgezeit verstarben 2 Patienten (2%). Eine erneute intestinale Resektion wegen M. Crohn (chirurgisches Rezidiv) wurde bei 11 Patienten durchgeführt. Die chirurgisch-rezidivfreie 5-Jahres Überlebensrate betrug 94%. Postoperative Anastomosenkomplikationen ($p=0,011$), Dauer der Operation $>150\text{min}$ ($p=0,045$), extraintestinale Krankheitsmanifestationen ($p=0,039$), fehlende Gewichtszunahme zwischen den Operationen ($p=0,024$) und postoperative Komplikationen nach Stomarückverlagerung ($p=0,040$) waren in der univariaten Analyse mit einem erhöhten Risiko für ein chirurgisches Rezidiv assoziiert. In der multivariaten Analyse war die fehlende Gewichtszunahme zwischen den Operationen mit einem erhöhten Risiko des späteren chirurgischen Rezidivs assoziiert (Hazard Ratio 13,5; 95% CI: 1,5 – 158,1, $p=0,038$, Abb. 7).

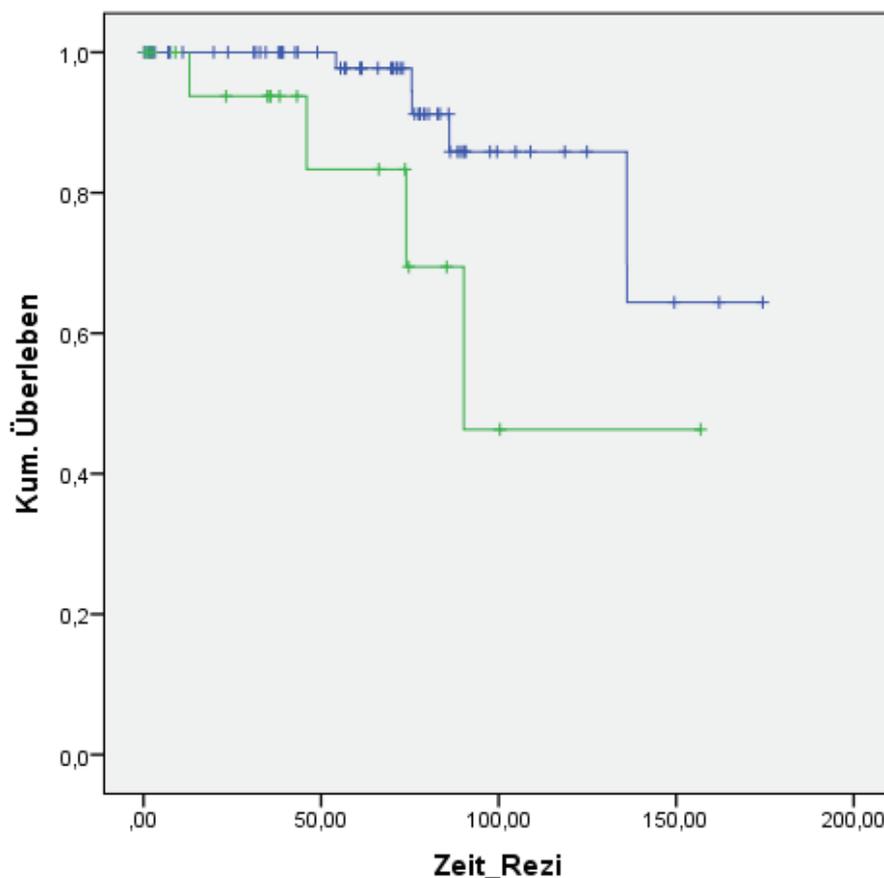


Abbildung 7: Einfluss fehlender Gewichtszunahme auf das chirurgisch rezidivfreie Überleben (grüne Linie: fehlende Gewichtszunahme, blaue Linie: Vergleichsgruppe)

5. Diskussion

5.1 Postoperatives Komplikationsrisiko nach Stomarückverlagerung

5.1.1 Daten aus der Literatur

In der Literaturrecherche fand sich ein Komplikationsrisiko nach Stomarückverlagerung zwischen 3-33%, es wurden jedoch verschiedene Krankheitsentitäten untersucht (kolorektales Karzinom, MC, CU). (167–169) Dabei ist die Komplikationsrate bei Kolostomarückverlagerung höher als bei der Rückverlagerung von Ileostomata. (170,171) Das Vorliegen von perianalen Fisteln als auch die Stomaanlage wegen perianaler Fisteln scheint mit einer schlechteren Prognose bzw. dem Auftreten von IASK verbunden zu sein. (172)

Bei Weindl et al. wurden insgesamt 594 ileokolische Resektionen untersucht. Bei 34 Patienten wurde nach vorausgegangener rechtsseitig diskonnektierender Kolonresektion eine Wiederherstellung der Darmpassage durchgeführt. Zur Diskonnektion wurde jeweils ein endständiges Ileostoma angelegt. Patienten mit Morbus Crohn wurden bei dieser Untersuchung ausgeschlossen und es bestand meistens eine Notfallindikation (14 Anastomoseninsuffizienzen, 11 Ischämien, 9 andere Gründe wie z.B. Perforationen). Nach 24 Operationen (70%) traten Komplikationen auf und bei 6 (18%) entstand nach Wiederherstellung der Darmpassage eine Anastomoseninsuffizienz. Die Mortalität betrug in dieser Studie 12% und war mit 36% am höchsten, wenn die Stomaanlage aufgrund einer Kolonischämie erfolgen musste. (173) Die betroffenen Patienten waren jedoch wesentlich älter und wurden vorher meist wegen postoperativen Komplikationen nach Karzinomchirurgie oder wegen Kolonischämie operiert.

Myrelid et al. verglichen die zweizeitige mit der einzeitigen ileokolischen Resektion, wobei die gesamte Studienpopulation mit 76 Patienten, davon nur 19 zweizeitig operiert, recht klein war. Nach der Rückverlagerung des Split-Stomas, das in dieser Studie statt eines endständigen Ileostomas angewendet wurde, traten in 5% der Fälle IASK auf. (165) Bei Morar et al. dagegen konnten nach 13 Rückverlagerungen eines endständigen Ileostomas in 23% der Fälle intraabdominelle septische Komplikationen beobachtet werden. (118)

In unserer Studie erlitten 30% der Patienten postoperative Komplikationen nach Rückverlagerung des endständigen Ileostomas, davon traten 10% an der Anastomose auf. Damit liegen unsere Ergebnisse zwischen denen von Myrelid (5%) und Morar (23%). Die Gesamtkomplikationsrate war mit 30% jedoch hoch. In 14% handelte es sich um Wundinfektionen, weiterhin gab es 4 Abszesse, 2 Nachblutungen, 1 Ileus und 1

Anastomosensblutung. 23 Mal musste revidiert werden (17%) - auch dies ist ein signifikanter Wert. Unsere Daten, die sicherlich die größte veröffentlichte Patientenzahl umfassen, zeigen daher deutlich, dass die Rückverlagerung eines endständigen Ileostomas bei Patienten mit M. Crohn keineswegs einen risikoarmen Eingriff darstellt.

Die stationäre Wiederaufnahme zwischen der Stomaanlage und der -rückverlagerung lag bei 30% - auch dies ein hoher Wert. Die Hauptgründe für die stationäre Wiederaufnahme in unserer Kohorte waren Exsikkose 19 (15%), infektiöse Komplikationen 14 (11%), Stomakomplikationen 4 (3%) und Thrombembolien 2 (5%). Sicherlich handelt es sich hier um eine vulnerable Patientenpopulation - das Ileostoma wurde entweder wegen Operationskomplikationen oder wegen des zu hohen Risikos postoperativer Komplikationen angelegt. Nichtsdestotrotz stellt die Wiederaufnahmerate von 30% einen besorgniserregenden Wert dar.

5.1.2 Stationäre Wiederaufnahme nach Anlage des endständigen Ileostomas als Risikofaktor der späteren Anastomosenkomplikationen

Im Folgenden werden zunächst die Gründe für eine stationäre Wiederaufnahme diskutiert.

5.1.2.1 Exsikkose

Die Exsikkose stellt ein bekanntes und bis jetzt nicht effektiv gelöstes Problem der Ileostomata dar. Auch bereits in anderen Studien, die sowohl Crohn-Patienten (30%) als auch Nicht-Crohn-Patienten (43%) mit Ileostoma einschlossen, waren Störungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes eine der Hauptgründe für eine erneute stationäre Aufnahme. (174) Bei einem Drittel der endständigen Ileostoma-Fälle kommt es zu einem sogenannten High-output-Stoma, d.h. die Fördermenge des Ileostomas liegt über 2000ml/d. (175)

Malnutrition bzw. Gewichtsverlust sind die Folge des High-output Ileostomas. Dies könnte mit ein Grund für die fehlende Gewichtszunahme bei einem Teil unserer Patienten sein. Es ist daher darauf zu achten, dass Patienten mit Ileostoma, auch Crohn-Patienten mit endständigem Ileostoma, nicht an High-output Symptomatik leiden. Sollten konservative Maßnahmen - hier wären vor allem Loperamid-Gaben zu nennen - die Problematik nicht lösen, so ist zwischen

den Operationen an parenterale Flüssigkeitsgaben zu denken. Dies betrifft vor allem die Patienten, die zwischen den Operationen wegen Exsikkose stationär wieder aufgenommen werden müssen.

Der positive Zusammenhang von regelmäßigen parenteralen Flüssigkeitsgaben und erniedrigtem postoperativem Komplikationsrisiko bestätigt sich auch in unserer Studie. Keiner der Patienten, die parenteral infundiert wurden (13%, n=17), erlitt postoperativ nach Rückverlagerung eine Anastomosenkomplikation.

In diesem Zusammenhang ist jedoch zu diskutieren, ob die betroffenen Patienten mit High-output Ileostoma lediglich Elektrolytlösungen oder eine parenterale Ernährung erhalten sollten. Weil die meisten dieser Patienten stark an Gewicht verlieren, neigen die Behandler dazu, eine parenterale Ernährung über einen venösen Port zu verordnen. Bei parenteraler Gabe von Nahrung treten allerdings vermehrt Katheterkomplikationen, bis hin zur Sepsis auf. (176) Die Gabe von parenteraler Nahrung über das Kathetersystem stellt ein ideales Nährmedium für Pilze und Bakterien dar. Zudem schützt der sogenannte Biofilm, der v.a. an der Katheterspitze zu finden ist, die Erreger vor der Antibiose und bildet ein optimales Milieu für deren Wachstum. (177) Die Infektionen können nicht nur lokal begrenzt auftreten, sondern sich auch systemisch manifestieren. Vor allem eine Sepsis verursacht eine hohe Morbidität und Mortalität und erhöht die Krankenhauskosten. (178) Es ist also festzuhalten, dass nicht nur das Einbringen von verunreinigten Lösungen oder parenterale hochkalorische Ernährung eine mögliche Infektionsquelle darstellen, sondern auch das Einbringen der Portnadel, aber auch das Portsystem per se potentielle Faktoren für das Auftreten einer Infektion sind. (179–181) Insgesamt finden sich am häufigsten Erreger, die zur Hautflora gehören. Hierunter z.B. koagulase negative Staphylokokken wie *Staph epidermidis*, *Staph aureus*, aber auch gramnegative Erreger und *Candida albicans*. (177,182)

So beobachteten wir auch in unserer Kohorte häufig Portinfektionen. In unserer Studienpopulation wurden 17 Patienten parenteral infundiert. 3 Patienten entwickelten Portinfektionen (17,6%), alle 3 erhielten Nahrung über das Portsystem. 1 Patient entwickelte im Verlauf eine Sepsis (6%).

Es sollte also bei Patienten mit High-output Ileostoma stets kritisch hinterfragt werden, ob in der Tat eine parenterale Ernährung erforderlich ist und ob nicht eine alleinige Flüssigkeitsgabe zur Verbesserung des Zustandes ausreichen würde.

5.1.2.2 Stomakomplikationen

Stomakomplikationen im Vorfeld der Rückverlagerung könnten Ausdruck einer erhöhten Krankheitsaktivität des Morbus Crohn oder auch die Folge eines Anlagefehlers während der Stoma-OP sein. (183)

In unserer Kohorte erlitten insgesamt 12% (n=14) der Patienten eine Stomakomplikation. Von diesen 14 Patienten entwickelten 29% (n=4) nach Rückverlagerung des Ileostomas postoperative Komplikationen. Die Stomakomplikationen korrelierten jedoch nicht mit späteren Anastomosenkomplikationen, vielleicht auch wegen der niedrigen Patientenzahlen.

5.1.2.3 Thrombembolie

Thrombosen zählen zu den extraintestinalen Manifestationen bei Morbus Crohn. Patienten haben gegenüber der Normalbevölkerung ein 2 bis 3-fach erhöhtes Risiko eine venöse Thrombose zu erleiden. Hierdurch wird die Morbidität und Mortalität erhöht. (184)(184–186) Studien belegen, dass die Thrombembolien in bis zu 80% mit einem akuten Schub zusammenhängen. Auch fanden sich Steroideinnahme und vorausgehende Operationen als mögliche prädiktive Faktoren für ein thrombembolisches Ereignis. (187,188) Venöse und pulmonale Embolien treten dabei häufiger auf als arterielle. (188) Gründe für die Entwicklung der Thrombembolien liegen wahrscheinlich in einer veränderten Blutzusammensetzung und der erhöhten Freisetzung von Zytokinen und prokoagulatorischen Komponenten (beispielsweise Fibrinogen und Prothrombin) im Zuge eines akuten Schubs, genauso wie die oft krankheitsbedingte Dehydratation (erhöhte Blutviskosität). (188) Selbstverständlich darf auch die postoperative Immobilität nicht unbeachtet bleiben. Man hat herausgefunden, dass das Risiko einer Thrombose nach Operation bei Crohn-Patienten bis zu 6 Monate lang stark erhöht bleibt und trotz bestehender Leitlinien zur Thromboseprophylaxe, diese nur inkonsequent umgesetzt werden. So erhalten nach Entlassung aus dem Krankenhaus nur etwa 17% der Patienten weiterhin eine Prophylaxe. Jedoch sei erwähnt, dass die meisten Ereignisse bereits vorher eintreten. (188)

Bernstein et al. untersuchten CED Patienten und fanden heraus, dass hospitalisierte im Vergleich zu nicht-stationären Patienten per se ein erhöhtes Risiko für eine Thrombose haben.

Dieses Risiko war besonders in der Gruppe der unter 40-jährigen erhöht. (185) Diese Beobachtung konnte in anderen Studien von Nguyen und Sam bestätigt werden. (184,189)

In einer Studie von Wallaert et al. wurden 5430 Crohn-Patienten nach intestinalem Eingriff für 30 Tage nachbeobachtet. Bei diesen Patienten trat in 1,4% der Fälle postoperativ eine Thrombose auf. Ein Peak zeigte sich nach 10 Tagen postoperativ. (190)

5.1.2.4 Infektiöse Komplikationen

Das Risiko für Anastomosenkomplikationen betrug 27% (4 von 15), wenn Patienten wegen infektiöser Komplikationen nach dem ersten Eingriff wieder stationär aufgenommen wurden. Dies wurde als Risikofaktor in der multivarianten Analyse bestätigt. Es handelte sich hierbei um intraabdominelle, perianale oder subkutane Abszesse, ZVK-Infektionen und enterokutane Fisteln. Interessanterweise waren es durchgehend keine schwerwiegenden Komplikationen, die allesamt konservativ oder mit perkutaner Drainage behandelt werden konnten. Man könnte also vermuten, dass diese infektiösen Komplikationen Ausdruck eines ungünstigen Mikrobioms sind, welches wiederum ein Risiko für Anastomosenkomplikationen darstellt. Eine Auswertung, der im Abstrich gefunden Keimarten erfolgte nicht.

Aus einem Review geht hervor, dass bei viszeralchirurgischen Patienten meist Enterokokken oder E.coli Spezies in den postoperativen Wunden nachgewiesen werden. (191)

Betrachtet man Daten aus der Literatur, so sind es vor allem Infektionen mit Enterokokken-Spezies, die im Verdacht stehen einen negativen Einfluss auf die Heilung der späteren Anastomose zu haben. Eine Studie von Keighley et al. fand bei der Untersuchung von spontanen Abszessen am ileozökalen Übergang zu 54% E. coli und zu 41% Enterokokken. (192) Zudem zeigten Tierversuchsstudien, dass Enterokokken - bei Vorhandensein anderer Bakterienstämme - eine Bauchfellentzündung oder Infektion sogar verschlimmern können. (193–195) Insbesondere bei schwerkranken viszeralchirurgischen Patienten, zu denen unser Patientenkollektiv zählt, erhöht eine Enterokokkeninfektion nicht nur die Morbidität sondern auch die Letalität, v.a. wenn es zu Bakteriämien kommt. (196) Auch scheint die Wundheilung bei Hautinfekten mit Enterokokkenstämmen verzögert zu sein. (197)

Unklar ist bisher, ob durch eine gezielte Therapie der Enterokokkeninfekte auch die Zahl der Anastomoseninsuffizienzen gemindert werden könnte. Shogan et al. zeigten im

Rattenexperiment, dass *E. faecalis* zur Entstehung von Anastomoseninsuffizienzen führt. Es wurde ein übermäßiger Kollagenabbau an den insuffizienten Nahtstellen nachgewiesen, vermutlich verursacht durch *E. faecalis*, welcher die Membranmetalloproteinase (MMP 9) induziert. Man wies auch eine unzureichende Wirksamkeit von parenteralem Cefotaxim nach. Nur eine topische Antibiose (als Einlauf) mit Ciprofloxacin, Neomycin und Metronidazol war mit einem besseren Outcome verbunden. Auch die Inhibition der MMP 9 führte zu einem Rückgang der Komplikationen. (198,199) Es scheint, als ob durch die perioperative Antibiotikaprophylaxe die Enterokokken häufig nicht ausreichend mit erfasst werden. Auch ist die längere Anwendung von Antibiotika mit Enterokokkenlücke (z.B. Cephalosporine) möglicherweise ein Risiko für die Selektion dieser Erreger und das Entstehen von späteren Wundinfektionen. (200) Möglicherweise sind es aber auch nicht nur die medikamentösen Therapien, sondern auch rein mechanische Maßnahmen, welche zu einer positiven Beeinflussung des Mikrobioms führen.

Beltzer et al. demonstrierten, dass bei elektiven Kolonresektionen ein kombiniertes Vorbereitungsschema (Antibiose und orthograde Darmspülung), zur Reduktion der postoperativen Wundinfektionen vorteilhaft ist. In der multivarianten Analyse war die Darmvorbereitung einziger Einflussfaktor auf die Wundinfektionsrate. Die Rate an Anastomoseninsuffizienzen konnte hierdurch jedoch nicht gemindert werden. (201)

Eine weitere Untersuchung der Keime, die sich bei Anastomoseninsuffizienzen im Darm befinden, ist notwendig, um gezielte therapeutische und diagnostische Empfehlungen für die Zukunft zu erarbeiten und eine entsprechende Prophylaxe einleiten zu können.

5.1.3 Risikofaktor Steroideinnahme

Auch die präoperative Einnahme von Steroiden vor der geplanten Wiederherstellung der Darmkontinuität erhöhte in unserer Studie das Risiko der Anastomosenkomplikationen um mehr als das 10-fache (HR=10,7).

Regadas et al. untersuchten 249 Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, bei denen die Rückverlagerung eines Loop-Ileostomas durchgeführt wurde. Dabei wurden drei Untergruppen gebildet: Gruppe 1: Einnahme von Infliximab oder andere Immunsuppressiva (AZA bzw. 6 Mercaptopurin), Gruppe 2: Einnahme von Glukokortikoiden, Gruppe 3: Einnahme von Infliximab und Steroiden. Diese Gruppen wurden dann mit einer Kontrollgruppe

verglichen, deren Mitglieder keinerlei Medikamente innerhalb von 2 Monaten vor der Operation erhielten. Die Komplikationsrate nach Rückverlagerung betrug: Gruppe 1: 4%, Gruppe 2: 12%, Gruppe 3: 14%, Kontrollgruppe: 17%. Drei Patienten aus der Steroidgruppe und zwei aus Gruppe 3 mussten innerhalb von 30 Tagen noch einmal operiert werden (Adhäsionslyse, Resektion wegen Obstruktion, Anastomosenleakage). Es ergab sich allerdings keine signifikant erhöhte postoperative Komplikationsrate durch die Einnahme von Immunsuppressiva oder Steroiden. (167) Dies wurde auch durch weitere Studien bestätigt. (174) Die Rückverlagerung eines doppelläufigen Ileostomas gilt jedoch grundsätzlich als ein sicherer Eingriff. Auch führt die Rückverlagerung der doppelläufigen Ileostomie zur Bildung einer reinen Dünndarmanastomose, im Gegensatz zu einer ileokolischen Anastomose nach Rückverlagerung eines endständigen Ileostomas. Die Risikofaktoren postoperativer Komplikationen, insbesondere der Anastomosenkomplikationen, dürften sich daher unterscheiden.

Viele andere Studien identifizierten allerdings die Steroideinnahme als Risikofaktor für die Entwicklung postoperativer IASK nach Darmresektionen wegen M. Crohn. (108,109,111,140) Die ileokolischen Resektionen mit Bildung einer ileokolischen Anastomose stellen die mit Abstand größte Gruppe der Darmresektionen wegen M. Crohn dar. Der negative Einfluss der Steroide, vor allem wenn sie in einer höheren Dosis eingenommen werden, auf die Heilung der ileokolischen Anastomose darf daher vermutet werden. Dabei ist es egal, ob die Anastomose primär im Rahmen der Resektion oder im Rahmen der Wiederherstellung der Darmpassage angelegt wurde.

Zu diskutieren ist jedoch die Kausalität, ob die Steroideinnahme per se oder der Grund für die Steroideinnahme zum erhöhten postoperativen Risiko führen. Verwunderlich ist grundsätzlich die Tatsache, dass beinahe 50% der Patienten zwischen den Operationen eine Crohn-spezifische Medikation einnahmen, davon 10% systemische Steroide. Die meisten Patienten befinden sich nach Anlage eines Ileostomas in Remission und Crohn-Manifestationen - bis auf das seltene Pyoderma gangraenosum oder Gelenkbeschwerden - sollten eine Rarität sein. Die Verordnung der Crohn-spezifischen Medikation zwischen den beiden Eingriffen muss daher zumindest kritisch hinterfragt werden. Lediglich Patienten mit aktiver perianaler Erkrankung und in selteneren Fällen mit einer aktiven Crohn-Colitis sollten immunsuppressiv behandelt werden. Diese Fälle stellen jedoch sicherlich nicht 50% in dieser Population dar. Zwar litt etwa ein Drittel der Patienten in unserer Studie an analen Fisteln, doch dürften die meisten davon in der Zwischenzeit zwischen beiden Operationen inaktiv gewesen sein.

Selbst bei nachweisbarer Krankheitsaktivität sollte stets eine steroidfreie Behandlung erfolgen. Die Steroideinnahme zwischen der Stomaanlage und der -rückverlagerung sollte daher eine absolute Ausnahme darstellen und lediglich - wenn überhaupt - auf Pyoderma gangraenosum beschränkt bleiben.

5.2 Stomakomplikationen

Die Anlage eines endständigen Ileostomas wurde in unserem Patientenkollektiv entweder prophylaktisch zur Vermeidung von Anastomosenkomplikationen oder zur Behandlung eingetretener Anastomosenkomplikationen nach ileokolischen Resektionen durchgeführt. Vor allem in der ersten Gruppe dient die Maßnahme also der Komplikationsprävention. Jede Komplikation, die als Folge dieser Strategie auftritt, konterkariert also gewissermaßen die gesamte Strategie. Hierzu zählen auch die Stomakomplikationen.

Komplikationen des Stomas treten je nach Quelle bei 6-59% der Stomaträger auf. (202). Hierbei wird unterschieden, ob es sich um eine frühe (innerhalb 30 Tage nach Stomaanlage) oder eine späte Komplikation (Auftreten nach frühestens 31 Tagen nach Anlage) handelt. (202) Es bleibt des Weiteren zu klären, ob die Stomakomplikationen als Folge eines entzündlichen Schubs im Rahmen der Crohn-Erkrankung auftreten oder ob sie Folge einer fehlerhaften Stomaanlage sind. Im Folgenden sollen die jeweiligen Komplikationen genauer analysiert werden.

5.2.1 Frühe Komplikationen

5.2.1.1 Exsikkose

Wie bereits oben erläutert, ist die Exsikkose meist Folge eines High-output-Stomas. Die Häufigkeit variiert zwischen 0,8% und 16,7%. Da sich die Darmtätigkeit erst über einige Tage nach der OP anpassen muss, ist es nicht verwunderlich, dass viele Patienten eine dauerhaft unnormale hohe Ausscheidung zunächst nicht bemerken. Außerdem besteht neben der Gefahr der Dehydratation auch die Möglichkeit einer Elektrolytentgleisung mit schweren Folgen bis hin zum Nierenversagen. Leider treten diese Komplikationen zumeist auf, wenn die Patienten bereits aus der stationären Behandlung entlassen sind. Deshalb ist es besonders wichtig, den Stomaträger vor Entlassung über mögliche Warnsignale aufzuklären: Ausscheidungen über das

Stoma von mehr als 1000 ml/d oder daraus folgend, mehr als sechsmaliges Wechseln des Stomabeutels pro Tag, Schwindelgefühl, Erbrechen, Unwohlsein oder Müdigkeit. Bei dieser Symptomatik sollte eine schnelle Rehydratation, vorzugsweise mit glukosehaltigen Elektrolytlösungen, begonnen werden. (202) Auch bei uns war die Exsikkose einer der häufigsten Wiederaufnahmegründe (n=18).

5.2.1.2 Peristomale Hautprobleme

Die Häufigkeit hierfür liegt zwischen 18-55%. Die Erscheinungsform ist vielfältig und reicht von einer leichten Hautirritation bis hin zum tiefen Ulcus. Ursache sind oft allergische, infektiöse, chemische oder mechanische Reizungen. Wichtige Präventionsmaßnahmen sind eine reizfreie Platzierung des Stomas, die Vermeidung von mechanischen Druckpunkten und, falls nötig, der Einsatz von Dichtungsmaterial, um den Kontakt des reizenden Darminhaltes mit der Haut zu verhindern. (202) Auch in diesem Zusammenhang zeigt sich die enorme Wichtigkeit einer guten Stomapflege, vorzugsweise durch speziell ausgebildetes Personal, welches den Patienten schult und im ambulanten Bereich weiterhin beratend zur Seite steht. (203,204) Bei uns entwickelte ein Patient in der Zwischenzeit ein peristomales Ekzem, ein weiterer bot ein Ulcus. Einer dieser Patienten wurde im Verlauf stationär wiederaufgenommen und erlitt im weiteren Verlauf eine Anastomosekomplikation mit der Notwendigkeit der Stomaneuanlage.

5.2.1.3 Retraktion

Eine Retraktion ist definiert als eine Einziehung des Stomas um mindestens 0,5 cm unter das Hautniveau innerhalb von 6 Wochen nach Stomaanlage und der Notwendigkeit einer erneuten Operation. Zu viel Zug am ausgeleiteten Darmabschnitt oder unter Spannung angelegte Stomata sind als Ursachen zu nennen. Jedoch auch starke Gewichtsveränderungen (v.a. Gewichtszunahmen) können eine Stomaeinziehung bedingen, ein hoher BMI gilt deshalb als Risikofaktor. Um eine Retraktion zu vermeiden, sollte das Stoma hoch genug über dem Hautniveau angelegt werden (mehr als 10 mm bis 2,5 cm) und der Darm sollte genügend mobilisiert werden, um eine spannungsfreie Anlage zu ermöglichen. (205) Hierbei zeigt sich der hohe Stellenwert einer ordentlichen Präparation und Operationsplanung, wengleich dies

auch schwerlich in allen Fällen, v.a. in Notfallsituationen, möglich ist. In unserer Kohorte gab es insgesamt vier Retraktionen bzw. Stenosen, wobei 2 Patienten aus diesem Grund stationär wiederaufgenommen werden mussten. Einer davon erlitt bei Rückverlagerung des endständigen Ileostomas eine Anastomoseninsuffizienz und erhielt infolgedessen erneut ein Stoma, das bis dato nicht zurückverlagert wurde.

5.2.2 Späte Komplikationen

5.2.2.1 Peristomale Hernie

Peristomale Hernien treten vor allem in der Spätphase bei bis zu 40% der Patienten mit Kolostomata und bei 9-22% der Patienten mit Ileostomata auf. Die Ursachen sind ähnlich wie beim Stomaprolaps (s.u.): zum einen patientenbezogene Faktoren wie Adipositas und zum anderen chirurgische Aspekte, wie eine zu groß gewählte Stomaaustrittsstelle. Weitere Risikofaktoren sind Steroideinnahme, eine sekundäre Stomaanlage und septische Komplikationen. (205–208) In der Konstellation unserer Studie spielen die parastomalen Hernien eine sehr geringe Rolle, da die meisten Ileostomata binnen 3-6 Monaten zurückverlagert wurden.

5.2.2.2 Stomaprolaps

Die Häufigkeit liegt in der Literatur bei 2-22%. (202) Der Stomaprolaps tritt überwiegend bei Transversostomata in Loop-Form auf. Der Darm tritt durch die Stomaöffnung nach außen. Als Ursache wird eine mangelnde Fixation des Darmes oder eine Zunahme des intraabdominellen Drucks (Heben, Niesen, Adipositas, etc.) diskutiert. Hierdurch besteht die Gefahr der Inkarzeration. (209) Jedoch konnten zwei Artikel zeigen, dass eine Darmfixation zum OP-Zeitpunkt die Inzidenz eines Stomaprolaps nicht reduzieren konnte. (205) Einfache Vorfälle können konservativ behandelt werden, inkarzerierte, gangränöse oder nekrotische Befunde (siehe Abb.) müssen hingegen operiert werden. In unserer Kohorte hatten zwei Patienten einen Stomaprolaps (1,6%), beide mussten nicht wieder stationär aufgenommen werden.



Abbildung 8: inkarziertes, prolabiertes, endständiges Ileostoma bei einem Pat. mit M. Crohn nach Proktokolektomie

5.2.2.3 Pyoderma gangraenosum

Bisher ist unklar, ob es sich um eine Folge der Stomaanlage selbst oder der zugrundeliegenden entzündlichen Darmerkrankung handelt. (202,205) Studien zeigen, dass die Rückverlagerung des Stomas zur Abheilung des Pyodermas führt. Alternativ kann das Pyoderma gangraenosum mit systemischen Steroiden oder einer Entfernung des entzündeten Darms behandelt werden. (202) Das Pyoderma gangraenosum tritt bei ca. 1-2% der Morbus Crohn Patienten auf. Risikofaktoren für eine peristomale Lokalisation sind wahrscheinlich ein perianaler Crohn-Befall sowie das weibliche Geschlecht (siehe Abb.). Es tritt zumeist zwei Wochen oder später nach Anlage des Stomas auf. Weiterhin lässt sich bei 50% dieser Patienten eine aktive Crohn-Symptomatik beobachten (210). Auch bei einer Patientin aus unserer Kohorte trat im Verlauf ein Pyoderma gangraenosum (0,7%) auf, sie erhielt als Crohn-Medikation AZA und anti-TNF und hatte eine komplikationslose Rückverlagerung. Wie oben erwähnt, sollte versucht werden,

das Pyoderma steroidfrei zu behandeln, um eine Stomarückverlagerung unter Steroiden zu vermeiden.



Abbildung 9: peristomales Pyoderma gangraenosum bei einer Patientin mit endständigem Ileostoma

5.2.3 Risikofaktoren der Stomakomplikationen

Insgesamt tritt bei fast einem Drittel der Stomaträger bei Morbus Crohn eine Stomakomplikation auf. Davon benötigt wiederum die Hälfte eine operative Versorgung. Retraktion und Stenose des Stomas machen dabei den größten Teil der Komplikationen mit jeweils etwa 10% aus. (176)

Es existieren zahlreiche Studien zu Stomakomplikationen bei Nicht-CED-Patienten. Laut einem systematischen Review von Malik et al. aus 2018 rangierte die Rate von Stomakomplikationen zwischen 2,9% und 81%. Peristomale Hautirritationen und parastomale Hernien waren dabei die häufigsten Probleme. Endständige Kolostomata hatten dabei die höchste Komplikationsrate, gefolgt von Loop-Kolostomata und Loop-Ileostomata. Endständige Ileostomata wurden aus dieser Studie jedoch ausgeschlossen. (211)

Kwiatt et al. nennen in ihrer Veröffentlichung ASA-Score, Steroideinnahme, Geschlecht, BMI und schlechten Ernährungsstatus als Risikofaktoren für das Auftreten von

Stomakomplikationen. Neben diesen patientenspezifischen Faktoren gilt auch eine Notfallindikation als Risikofaktor. (202) Nastro et al. fanden in ihrer Studie bei 46% der Patienten Komplikationen am Stoma. Diabetes, Rauchen, Übergewicht und Malignität waren in dieser Studie vergesellschaftet mit einem besonders schlechten Outcome. (158) Arumugam et al. hatten eine Komplikationsrate von 50% bei 97 Patienten beobachtet. Unabhängige Risikofaktoren waren wiederum Diabetes, Übergewicht und Notfalloperationen. (212) Cottom et al. berichteten in einer der größten Studien mit 3970 Patienten von einer Komplikationsrate von 34%. Wurden die Stomata unter 10 mm des Hautniveaus angelegt, war dies signifikant mit dem Auftreten von Stomakomplikationen verbunden. Auch hier fand sich der notfallmäßige Eingriff als Risikofaktor, ein hoher BMI jedoch nicht. (213)

Hirsch et al. untersuchten 2015 Einflussfaktoren auf die postoperative Morbidität bei Stomaanlage. Es handelt sich hierbei um ein reines Crohn-Kollektiv. Ein penetrierender Phänotyp und die Verwendung von Narkotika konnten als Risikofaktoren für Crohn-spezifische Stomakomplikationen identifiziert werden. Auch zeigte sich, dass die Verwendung eines Loop-Stomas ein schlechteres Outcome diesbezüglich hat. Man verglich endständige Ileostomata mit Loop-Ileostomata sowie Ileostomata mit Kolostomata. 38% der Kohorte erlitten eine Komplikation, die häufigsten waren hierbei - in einem Drittel der Fälle - Störungen des Elektrolyt-oder Wasserhaushalts, gefolgt von Infektionen und Abszessen (22%). Folge waren ein verlängerter postoperativer Krankenhausaufenthalt oder eine erneute stationäre Wiederaufnahme. (174) Eine weitere Studie fand keinen signifikanten Unterschied zwischen Ileostomata und Kolostomata bzgl. der Entwicklung von Komplikationen. (214) Eine weitere Studie verglich die Komplikationsrate zwischen Loop- und endständigen Ileostomata. Man fand eine Überlegenheit und vermeintlich bessere Stomaqualität bei den endständigen Ileostomata aus folgenden Gründen: es gab weniger Wundinfektionen, die Hautirritationen verschwanden schneller und die Gesamtkosten waren niedriger. Es ist jedoch kein direkter Vergleich mit unseren Ergebnissen zu ziehen, da diese Studie sich mit CU Patienten nach Proktokolektomie befasste. (215)

Eine ungenaue Platzierung bei der Stomaanlage (v.a. bei Notfalloperationen), inadäquate Stomapflege oder das Auftreten eines Rezidivs können zu einem parastomalen Rezidiv, Fisteln, Abszessen, Stomaretraktion oder auch Stenosen führen. (216) Hoentjen berichtet von einer chirurgischen Rezidivrate nach End-Ileostomaanlage bei Crohn-Patienten von über 30% in 10 Jahren, die Stomaanlage erfolgte hierbei nach Proktokolektomie. Ein penetrierender Phänotyp sowie ileale Beteiligung gelten als Prädiktoren. (216) Die Häufigkeit eines chirurgischen

Eingriffs wegen Stoma-Komplikationen liegt zwischen 10% und 26% nach 5 Jahren und sogar bei 30-40% nach 10 Jahren. Es wurden hierbei gemischte Kollektive (CU und MC) und überwiegend Proktokolektomien mit endständigem Ileostoma untersucht. (214,217,218).

In der von Myrelid et al. untersuchten Kohorte, die unserer Patientenpopulation am nächsten liegt, traten bei 47% Stomakomplikationen auf. (165) Die Autoren wendeten die zweizeitige Strategie bei 19 Risikopatienten mit geplanter ileokolischer Resektion an, wobei sie allerdings ein Anastomosenstoma (ein Split-Stoma) anlegten. Dieses ist einfacher zu schließen (s.o.), es führt jedoch offensichtlich zu einer recht hohen Komplikationsrate. Leider gingen die Autoren in ihrer Arbeit nicht darauf ein, welche Art von Komplikationen auftraten. Zu erwarten wären gehäuft auftretende Hautkomplikationen, Exsikkose und Retraktionen.

In unserer Studienpopulation erlitten in der Zwischenzeit 16 Patienten (12%) Stomakomplikationen. Bei uns fanden sich am häufigsten Abszesse/Fisteln 8 (50%), gefolgt von Retraktionen 6 (37,5%). Bei zwei Patienten (12,5%) kam es zu einem Stomaprolaps und bei je einem zu Pyoderma gangraenosum oder Ulkus. Vier (25%) dieser Patienten mussten wegen dieser Komplikationen in der Zwischenzeit erneut stationär aufgenommen werden. Insgesamt fanden wir also niedrigere Werte als in den oben angeführten Studien, was vor allem auf eine nur kurze Verweildauer des Stomas zurückzuführen ist.

5.2.4 Prävention der Stomakomplikationen

Hinsichtlich der Prävention einer peristomalen Herniation könnte die Einlage eines Kunststoffnetzes einen Ansatz bieten. In einem systematischen Review von Chapman et al. von 2017 wurden 432 Patienten eingeschlossen. Eine Mesh-Einlage bei Anlageoperation reduzierte signifikant (10,8% vs. 32,4%) das Auftreten einer parastomalen Hernie. Ein Anstieg der befürchteten Stomakomplikationen durch die Fremdmaterialeinlage blieb aus. (219) Diese Beobachtung wurde durch Jones et al. bestätigt. Des Weiteren lagen auch hier keine Unterschiede bzgl. Klinikaufenthalt und postoperativen Infektionen vor. (220) Die Problematik der Herniation ist allerdings in der in dieser Arbeit behandelten Patientenpopulation so selten, dass die Mesh-Anlage überflüssig ist. Auch beziehen sich die Studien zur Meshanlage lediglich auf Kolostomien.

Hinsichtlich des Problems der Dehydratation aufgrund des High-output-Stomas gibt es verschiedene Studien. Migdanis et al. untersuchten 2018 in ihrer prospektiv randomisierten

Studie mit 118 Patienten den Einfluss von regelmäßigen Elektrolytsubstitutionen p.o. bei neuangelegten Ileostomata. Es zeigte sich, dass die stationäre Wiederaufnahmerate (24% vs. 0%) in der Gruppe der Ileostoma-Patienten ohne Elektrolytausgleich wesentlich höher lag. (221)

Chen et al. entwickelten 2018 den sogenannten „Dehydration Readmission After Ileostomy Prediction Score“. Es wurden hierfür 8064 Patienten untersucht und insgesamt 25 Variablen abgefragt (u.a. Alter, Geschlecht, Vorliegen einer Diabetes- oder COPD-Erkrankung, Raucheranamnese, Dyspnoe, Indikation für die Anlage eines Stomas, ASA-Score etc.). Die Wiederaufnahme zeigte sich statistisch signifikant höher in den Gruppen ASA III, Diabetes, Frauen, Dyspnoe, CED, Kolorektales Karzinom, Bluthochdruck und ileoanale Pouchanlage. Am häufigsten erfolgte die Operation wegen einer malignen Erkrankung. Letztlich wurden 7 Risikofaktoren identifiziert: ASA III (4 Punkte), weibliches Geschlecht (5 Punkte), ileoanale Pouchanlage (4 Punkte), Alter >65 Jahre (5 Punkte), verkürzter Aufenthalt (5 Punkte), ASA I und II und CED (7 Punkte) und Bluthochdruck (9 Punkte). Es wurde ein 39-Punkte System mit 5 Risikoeinteilungen entwickelt. Stufe 1 (0-2 Punkte), 2 (3-8), 3 (9-14), 4 (15-23) und 5 (24-39) mit Risiko für Wiederaufnahme von 0,73%-5,45%. Die Autoren sehen in diesem validen Instrument die Möglichkeit, frühzeitig gefährdete Patienten zu erkennen und ihnen präventive Maßnahmen, wie beispielsweise eine intensivierete Nachsorge oder auch Flüssigkeitssubstitution oder antidiarrhoetische Therapien zukommen zu lassen. (222) Leider lässt sich dieser Score jedoch kaum auf die Patienten mit M. Crohn anwenden, da beinahe alle genannten Risikofaktoren in dieser Population sehr rar sind.

Von enormer Wichtigkeit ist, wie oben bereits erwähnt, die präoperative Stomamarkierung. (202) Mehrere Veröffentlichungen zeigten eine gute Stomaposition als Schlüsselfaktor für eine bessere postoperative Lebensqualität. Die Patienten sahen sich signifikant unabhängiger und es gab weniger Komplikationen. (223,224) Dies wird optimalerweise durch die ständige Mitbetreuung durch einen Stomatherapeuten gewährleistet. Dieser findet nicht nur gemeinsam mit dem Patienten und dem Chirurgen die optimale Lage des Stomas heraus, sondern ist auch erster Ansprechpartner in der postoperativen Stomatragephase bei Problemen. Es wurde bereits gezeigt, dass ein intensives präoperatives Training den Patienten eine sehr gute Eigenkompetenz gewährt, um Stomaprobleme (bspw. Stomaauslaufen) selbst beheben zu können und weniger Interventionen durch einen Stomapfleger zu benötigen. Zudem werden die Unabhängigkeit der Patienten gefördert und ihre Fähigkeiten gestärkt. (202,225) Eine enge

Nachkontrolle in der Stomaphase ist jedoch unerlässlich, denn nur so können Rezidive, Leckagen, Torsionen, Ischämien o.ä. frühzeitig erkannt und adäquat behandelt werden.

5.2.5 Prävention der Anastomosenkomplikationen nach Rückverlagerung des endständigen Ileostomas bei Patienten mit M. Crohn

In unserer Studie konnten wir zeigen, dass ca. 10% der Patienten nach Rückverlagerung des endständigen Ileostomas Komplikationen an der Anastomose entwickeln. Dies ist eine immer noch zu hohe Rate, bedenkt man doch, dass das Stoma entweder als Behandlung der Anastomosenkomplikationen angelegt wurde oder als deren Prophylaxe. Entwickeln die Patienten nach Stomaverschluss Anastomosenkomplikationen, so verliert die Strategie ihren Sinn und es tritt exakt das Ereignis auf, welches vermieden werden sollte. Die Prävention dieser Komplikationen stellt also die zentrale Aufgabe dar.

Aus der Literatur wissen wir, dass sichere Strategien zur Prävention der Anastomosenkomplikation bei M. Crohn Patienten nicht bekannt sind. Zu diesen Strategien zählen: Vermeidung einer Steroideinnahme, präoperative Ernährung, präoperative Antibiotikagabe bei Patienten mit aktiver Infektion, präoperative Drainage intraabdomineller Abszesse. All diese Strategien – bis auf die Vermeidung der präoperativen Steroidgabe (s.o.) – lassen sich jedoch kaum auf die Patienten mit endständigem Ileostoma anwenden. Die meisten von ihnen befinden sich in tiefer Remission und der Ernährungszustand der Patienten ist in >80% der Fälle sehr gut. Eine adäquate Behandlung der Exsikkose ist sicherlich wichtig, wir konnten jedoch nicht nachweisen, dass die Exsikkose per se einen Risikofaktor für spätere Anastomosenkomplikationen darstellt.

Seit 2015 wird weltweit erneut intensiv darüber diskutiert in wieweit die präoperative Darmvorbereitung das Komplikationsrisiko nach Darmresektionen verringert. 2018 konnte Iesalnieks et al. eine sehr starke Reduktion der postoperativen septischen Komplikationen bei M. Crohn Patienten durch eine präoperative Darmvorbereitung nachweisen. Die präoperative Beeinflussung des Darmmikrobioms scheint daher eine zentrale Rolle in der Prävention der Komplikationen zu spielen, wobei die lokalen Maßnahmen (Darmspülung und orale Antibiose), im Gegensatz zu systemischer Antibiotikagabe, eine zentrale Rolle spielen.

Ein wichtiges Ergebnis der vorliegenden Studie ist die Tatsache, dass Patienten, die wegen infektiöser Komplikationen zwischen den beiden Operationen wieder stationär aufgenommen

werden mussten, ein besonders hohes Risiko aufwiesen, später Anastomosenkomplikationen zu entwickeln. Dies bestärkt den Verdacht, dass ein (ungünstiges?) Mikrobiom womöglich eine ausschlaggebende Rolle in der postoperativen Morbidität spielt. Die infektiösen Komplikationen sind möglicherweise ein Indikator für ein „ungünstiges“ Mikrobiom.

Der kommensalen Mikroflora wird eine zentrale Bedeutung an der Entstehung und Unterhaltung von Entzündungsprozessen zugemessen. Bei Morbus Crohn Patienten zeigt sich eine sog. Dysbiose der intestinalen Flora, jedoch mit noch nicht genau geklärter Rolle. Die höchsten Bakterienkonzentrationen finden sich im terminalen Ileum und im Kolon, den Prädispositionsstellen des Crohn. Im Unterschied zu gesunden Patienten finden sich die Bakterien direkt auf und im Schleimhautepithel. (29,226,227) Die übermäßige Besiedelung mit „ungünstigen“ Mikroorganismen (Pilze, Viren, Bakterien u.a.) könnte also auch zu Anastomoseleckagen oder Störungen der Wundheilung führen.

In diesem Zusammenhang könnten auch die Metallmatrixproteinasen (MMP) von Bedeutung sein. So fand man in Gewebeproben von Morbus Crohn Patienten aus entzündeten Abschnitten des Darmes erhöhte Konzentrationen für MMP-1, MMP-2, MMP-3 und MMP-9. (228) In weiteren Untersuchungen entzündeter Darmgewebeproben, sowohl humanen Ursprungs, als auch aus der Maus mit experimenteller Darmerkrankung, korrelierte die vermehrte Matrixmetalloproteinase-Expression mit Entzündungsgrad und Gewebedestruktion, speziell MMP 2 und 9. (229,230) So könnten diese Proteinase auch am Prozess der Destruktion einer Anastomose maßgeblich mit beteiligt sein und auch bereits vor Rückverlagerung zu Wundheilungsstörungen führen. Eine Untersuchung zur mikrobiell bzw. chemisch- induzierten Kolitis am Mausmodell konnte zeigen, dass MMP9 vermutlich noch einen entscheidenderen Beitrag an der Gewebedestruktion hat als MMP2. MMP2 hatte in dieser Studie sogar eine protektive Wirkung und wurde als verantwortlich für die Aufrechterhaltung der Barrierefunktion identifiziert. (231,232) Früher in dieser Arbeit wurde schon eingehend auf den negativen Einfluss von Enterokokkenbesiedelungen bei viszeralchirurgischen Patienten und die Aktivierung der MMP9 eingegangen. (s.S.57 ff.)

Die Vermutung, dass eine entsprechende Darmvorbereitung präventiv bzgl. postoperativer Komplikationen wirkt, wird weiterhin durch eine Studie von 2018 unterstützt. Es wurden 660 Darmresektionen bei Morbus Crohn Patienten zwischen den Jahren 1992 bis 2017 untersucht. Die häufigste OP-Indikation war hierbei die penetrierende Ileitis. Bis etwa 2004 wurden die Patienten präoperativ gespült, ab etwa 2005 wurde mit Einführung des Fast-Track-Schemas

dieses Procedere weitestgehend verlassen. Bei 30% der Patienten ohne Darmspülung und bei 9% der Patienten mit Darmspülung traten postoperativ Anastomosekomplikationen auf. In der multivariaten Analyse reduzierte die Darmspülung die Anastomosekomplikationsrate (HR 0,18). Am stärksten zeigte sich dieser Effekt bei Resektionen wegen penetrierender Ileitis (146). Die präoperative Darmspülung ist jedoch bei Patienten mit endständigem Ileostoma unmöglich. Somit ist diesen Patienten die wohl wirksamste Präventionsmaßnahme vor ileokolischer Anastomosierung nicht zugänglich. Es muss gar vermutet werden, dass selbst bei Risikopatienten eine ileokolische Resektion mit Anastomose nach einer präoperativen Darmspülung sicherer oder zumindest genauso sicher ist, wie die Rückverlagerung des endständigen Ileostomas (ohne Darmvorbereitung). Ob die retrograde Spülung des Kolonstumpfes die mechanische Darmvorbereitung ersetzen kann, ist ungewiss. Dies darf jedoch zumindest angezweifelt werden, da doch die eine Spülung antegrad und aktiv, während die andere retrograd und passiv ist. Studien zu dieser Fragestellung liegen nicht vor.

Nicht unbeachtet soll in diesem Zusammenhang auch der Einfluss einer präoperativen Antibiotikagabe auf die Rate der Anastomoseninsuffizienz bleiben. So konnten u.a. Schardey et al. zeigen, dass eine präoperativ begonnene und in die erste postoperative Phase der Wundheilung fortgesetzte lokale antimikrobielle Prophylaxe mit nicht resorbierbaren Antibiotika zur Prävention von Anastomoseninsuffizienz wirksam ist. Vor allem aber die Kombination aus mechanischer Darmvorbereitung (Spülung) und Antibiotikaphylaxe kann die Rate an postoperativen Infektionen, Anastomoseninsuffizienz und Ileus um fast die Hälfte reduzieren. (233,234)

Keiner unserer Patienten bekam im Vorfeld eine Antibiotikaphylaxe, da diese während der gesamten Studienzeit in Europa und auch in Deutschland praktisch nicht angewendet wurde und bei Patienten vor einer Stomaanlage auch weltweit nicht. Dieser Ansatz ist wegen seiner einfachen Durchführbarkeit jedoch zumindest in Betracht zu ziehen. Zwar ist damit bei Patienten mit endständigem Ileostoma keine Dekontamination des Dickdarms möglich, es ist jedoch auch nicht bekannt, welche Flora eine wichtigere Rolle in der Entstehung der postoperativen Anastomosenkomplikationen spielt – die im Dün- oder Dickdarm. Das häufige Auftreten von Enterokokken-Infektionen nach ileokolischen Resektionen legt zumindest die Vermutung nahe, dass die Flora im Dünndarm eine führende Rolle spielen könnte.

Weiterhin könnte es wichtig sein, eine enge Nachkontrolle des Ileostomas zu veranlassen, um frühzeitig erneute Entzündungen im neoterminalen Ileum feststellen zu können. Hierzu kann

beispielsweise der Rutgeerts-Score mittels Ileokoloskopie herangezogen werden. Dieser stellt laut einer Studie von Chongthammakun et al. ein valides Instrument zur Detektion von Inflammationen bei endständigen Ileostomata dar, um im Nachgang beispielsweise eine intensiviertere Medikation einzuleiten und einen optimalen Zeitpunkt für die Rückverlagerung des Stomas zu bestimmen. (235) Ob diese Strategie die postoperative Morbidität nach Stomarückverlagerung verringert, ist ungewiss.

Es existieren weiterhin geteilte Ansichten, wann der richtige Zeitpunkt für die Rückverlagerung erreicht ist. Die meisten Autoren favorisieren eine eher spätere Wiederanschluss-OP - im Mittel zwischen 8,5 Wochen und 6 Monaten nach Anlage. (236,237) Leider beziehen sich die meisten Daten auf Loop-Ileostomata und sind damit nicht direkt übertragbar auf das Risiko bei endständigen Ileostomata. (238)

Bei uns fand die Rückverlagerung median nach 4,2 Monaten statt (Spannbreite 2,2- 26 Monate), somit liegen wir in dem Zeitraum, der aktuell in der Literatur favorisiert wird. Letztlich ist es eine Entscheidung, die individuell anhand des Allgemeinzustandes und der diagnostischen Ergebnisse zu treffen ist und nicht zuletzt den Patientenwunsch mit berücksichtigen muss.

5.3 Lebensqualität von Patienten mit endständigem Ileostoma

Selbstverständlich ist die Anlage eines Stomas ein tiefgreifendes Ereignis im Leben eines Patienten. Es ist nachvollziehbar, dass die Betroffenen sich vor solch einem Eingriff mit vielen Ängsten konfrontiert sehen. Vor allem Themen wie möglicher Attraktivitätsverlust, erschwerte Hygiene, Einschränkungen im alltäglichen Leben und bei körperlicher Aktivität, beschäftigen sie. Trotzdem konnten viele Studien zeigen, dass mit der Anlage eines Stomas die Lebensqualität eines Morbus Crohn Patienten nicht verschlechtert, sondern sogar verbessert werden kann. (99,239) Außerdem ist die Anlage häufig nur vorübergehend und damit zeitlich für die Patienten absehbar. Leider ist die Datenlage zu diesem Thema sehr uneinheitlich. Es zeigen sich ebenso Studien, in welchen gerade die Rückverlagerung eines Stomas die Lebensqualität der Patienten positiv beeinflusst. (240,241)

Neben den bloßen physischen Problemen, wie sie die Stomakomplikationen beispielsweise mit sich bringen, sind damit einhergehend die Betroffenen natürlich auch einer hohen psychischen Belastung ausgesetzt. Oftmals verstärkt sich diese Problematik sogar und führt zu

wirtschaftlichen Problemen bis hin zum Arbeitsplatzverlust und anderen existentiellen Notlagen.

Um die Lebensqualität besser einordnen zu können, wurden bisher verschiedene Befragungssysteme entwickelt. Canova et al. untersuchten zwischen 2009 und 2010 an 73 Stomazentren nichttemporäre Stomaträger hinsichtlich ihrer Lebensqualität. 251 Patienten wurden eingeschlossen, 72% trugen ein Kolostoma, 25% ein Ileostoma. Der Großteil der Patienten hatte eine maligne Grunderkrankung, 10% waren CED Patienten. Es wurde ein 20 Fragen umfassender Bogen angewendet. (242)

Zwei wichtige Scoring-Systeme existieren für die Bewertung der Lebensqualität bei Stomapatienten: ein 48 Fragen umfassendes System, das bei maligner Grunderkrankung Anwendung findet und durch Kluka 1996 erarbeitet wurde (243), und ein Instrument, das für Stomapatienten mit CED angewendet wird und von Olbrisch et al. 1983 entwickelt wurde. Es umfasst 34 Fragen. (244)

Weiterhin existiert noch ein Stoma Care Quality of Life Index. Ein Instrument, welches 34 Fragen umfasst und als Ergänzung des Quality of Life Index bei Krebspatienten herangezogen wird. In der sogenannten Montreaux Studie wurde es bei 4739 Patienten angewendet. Es zeigte sich, dass der Score mit der Zeit postoperativ anstieg. In den ersten 3 Monaten nach Stomaanlage war dies signifikant. Patienten, welche mit ihrer Behandlung zufrieden waren, hatten zudem tendenziell höhere Werte. Die Autoren schlussfolgerten, dass einmal mehr eine gute Betreuung durch ausgebildetes Fachpersonal wie z.B. Stomapfleger, in den ersten 3-6 Monaten nach Stomaanlage einen erheblichen Beitrag zur Verbesserung der Lebensqualität der Patienten leisten kann. (245) Jedoch war nur ein sehr geringer Anteil an Crohn-Patienten in dieser Studie eingeschlossen.

Baxter et al. entwickelten den Stoma Quality of Life Index 2006. Es wurden unter anderem 64 Patienten mit CED und Ileostoma befragt. Der Bogen umfasst 21 Fragen, davon beziehen sich 6 auf das Themengebiet Arbeit und soziale Leistungsfähigkeit, 5 auf das Thema Körperbild und Sexualität, 6 Items auf das Thema Stomafunktion. Je ein Punkt befasst sich mit dem Thema finanzieller Aufwand, Hautirritation und 2 Punkte mit dem Thema Zufriedenheit insgesamt. (246)

2016 wurde in Deutschland eine Querschnittsbefragung zur Lebensqualität mit insgesamt 1434 Patienten, welche ein endständiges Ileostoma tragen, durchgeführt. 63% der Responder berichteten über Stomaversorgungsprobleme (am stärksten parastomale Hernien und

Stomaprolaps mit Hautirritation). Deshalb und wegen der Notwendigkeit einer Stomatherapie, sahen sich viele Patienten in ihrer physisch-psychischen Lebensqualität deutlich eingeschränkt. Außerdem reduzieren Mangelerscheinungen und Hypovitaminosen die Lebensqualität. Ansonsten entsprachen die Angaben weitestgehend denen der Normalbevölkerung. Insgesamt scheint also in dieser Studie durch das Auftreten von Stomaproblemen und damit einhergehenden Mangelerscheinungen, die Lebensqualität dieser Patienten reduziert zu werden. (247)

Auch konnten Van Klaasen et al. in einem kürzlich erschienen systematischen Review einen deutlichen Zusammenhang zwischen einer Lebensqualitätsverschlechterung und stomabedingten Komplikationen nachweisen. (248)

Untersuchungen ergaben weiterhin, dass weder Alter, noch das Vorhandensein einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung oder die Stomaart (Loop-Ileostoma vs. endständiges Ileostoma) Einfluss auf die Lebensqualität der Betroffenen haben. Allerdings bewerteten Männer ihre Lebenssituation mit Stoma insgesamt positiver als Frauen. (249,250) Probleme bei Stomapatienten bestehen vor allem beim Geschlechtsverkehr und bei der Annahme des neuen Körperbilds. (251)

Pittmann et al. befragten 239 Stomaträger in drei verschiedenen amerikanischen Kliniken. Man fand heraus, dass klinische und demographische Einflussfaktoren und die Lebensqualität signifikant mit dem Ausprägungsgrad von Hautirritation, Leckagen und Befestigungsproblemen des Stomabeutels zusammenhängen. In der univariaten Analyse waren das Alter, der Beziehungsstand des Patienten, der Bildungsstand des Patienten, eine präoperative Stomamarkierung und die präoperative Schulung des Patienten mit der Schwere der Stomakomplikationen verbunden. Ileostomapatienten hatten gegenüber Kolostomapatienten häufiger Hautirritationen. Wenn präoperativ eine Markierung erfolgte, hatten die Patienten postoperativ weniger Probleme mit dem Anbringen und Fixieren der Stomasysteme. Und erfolgte präoperativ eine intensive Schulung für den späteren Umgang mit dem Stoma, hatten die Patienten dann auch weniger Probleme z.B. bezüglich Hautirritationen. (252)

Lai et al. untersuchten 2018 die Lebensqualität von kanadischen temporären Ileostoma- und Kolostomaträgern. Es wurde der SQOL Index benutzt. Notfalloperationen und Krebserkrankungen wurden ausgeschlossen. Es wurden 120 Patienten eingeschlossen. Alter,

Geschlecht und sozioökonomischer Status fielen bei der Lebensqualität nicht ins Gewicht. (253)

Insgesamt lässt sich also folgern, dass sowohl prä- als auch postoperative Aspekte eine wichtige Rolle für die Stomaträger spielen. Bereits präoperativ sollte eine professionelle Schulung des Stomaträgers und dessen Angehöriger erfolgen. Neben der Stomapflege gehören hierzu auch beispielsweise psychosoziale und ernährungstechnische Beratungen. Die positive Wirkung einer guten Beratung und Betreuung konnte durch ein systematisches Review nachgewiesen werden. (254)

Ein negativer Gesichtspunkt in der Stomatherapie ist die oft problematische Kostenübernahme der Krankenkassen für die nötigen Versorgungsmaterialien. Studien konnten zeigen, dass eine negative Assoziation zwischen diesen finanziellen Sorgen und der Lebensqualität der Patienten besteht. (255)

5.4 Endständiges Ileostoma oder Anastomosenstoma?

Neben der Anlage eines endständigen Ileostomas ist in dem in unserer Studie behandelten Patientenkollektiv auch die Anlage eines Anastomosenstomas eine Option. Es ist eine Abwandlung des in der Strikturoplastik verwendeten Mikuliz-Verfahrens. (256) Bei dieser Technik wird nach Resektion der zu- und abführende Schenkel gemeinsam durch die Bauchdecke gezogen und die Hinterwände der Darmschlingen werden anastomosiert. Die vorderen Anteile der Darmwand bleiben unverschlossen und werden als Stoma ausgeleitet (siehe Abb. 10). (257)



Abbildung 10: Anastomosenstoma bei einer Patientin mit M. Crohn nach ileokolischer Resektion



Abbildung 11: Rückverlagerung eines Anastomosenstomas bei einer Patientin mit M. Crohn nach ileokolischer Resektion

5.4.1 Studien zum Anastomosenstoma

Rickert et al. untersuchten eine Kohorte mit 67 Patienten, welche eine Anastomoseninsuffizienz erlitten. Bei 11 Patienten wurde zur Behandlung ein Anastomosenstoma geschaffen, in den übrigen Fällen wurden Hartmannsituationen oder ein protektives Stoma angelegt oder die Anastomose ganz ohne Stomaanlage revidiert. Die kumulative Rückverlagerungswahrscheinlichkeit lag bei 91% (88% bei den Hartmannstomata und 95% bei den Ileostomata). Leider wird keine gesonderte Aussage über die Rückverlagerungsrate des Anastomosenstomas getroffen. (258) Aufgrund dieser hohen Rückverlagerungswahrscheinlichkeit und in Anbetracht der hohen Releakage-Rate bei den Patienten, bei denen die Anastomose ohne eine Stoma neu angelegt wurde (56%), favorisieren die Autoren generell ein Vorgehen mit Stomaanlage. Auf eine bestimmte Stomaart (protektiv versus Hartmann versus Anastomosenstoma) legen sie sich jedoch nicht fest.

Lange et al. untersuchten 91 Patienten bei denen ein Anastomosenstoma angelegt wurde. In 78 Fällen (86%) gelang eine erfolgreiche Wiederanschluss-Operation. In 73 Fällen lag initial eine Notfalloperation vor. Die Autoren favorisierten deshalb im Hinblick auf die Vermeidung einer weiteren ausgedehnten Operation zur Rückverlagerung des Stomas dieses Procedere gegenüber der Hartmann-Methode. (259)

Letztlich zeigt auch die Studie von Myrelid et al. eine gute Sicherheit und Reduktion der Morbidität, der Länge der Hospitalisierung und der Rate an weiteren Operationen durch Verwendung eines Split-Ileostomas bei Crohn-Patienten. (165)

5.4.2 Vergleichende Studien

Die meisten Studien zur Klärung der Frage, ob Anastomosenstoma oder Hartmannsituation, sind retrospektiv und unterliegen daher wahrscheinlich auch dem Selektionsbias, dass bei Notfalloperationen eher die technisch leichtere Methode gewählt wird – also vorrangig eher das endständige Stoma.

Es existiert jedoch eine randomisiert kontrollierte Studie zu diesem Thema. Sie ist mit 62 Patienten relativ klein und untersuchte in dieser Kohorte Anastomosenstoma gegenüber Hartmannsituation bei linksseitig perforierter Divertikulitis. Als Ergebnis zeigte sich eine

Überlegenheit des Anastomosenstomas. Die Ergebnisse sind auf unsere Studie schwer übertragbar, da es sich hier um ein Kolostoma handelt. (260)

In einem systematischen Review von Cirochi et al. aus dem Jahr 2018 mit 245 Patienten, zeigte sich zu diesem Thema kein signifikanter Unterschied zwischen Anastomosenstoma und Hartmannstoma und deren Rückverlagerung bezüglich Mortalität und Morbidität. Die Inzidenz von Anastomoseleckagen nach Rückverlagerung war gleich, während das Risiko einer IASK niedriger in der Gruppe mit primärer Anastomosierung war. Die Autoren legen sich nicht fest, welches Vorgehen favorisiert wird, unterstreichen jedoch die Limitationen der kleinen eingeschlossenen randomisierten Studien und dem bereits besprochenen Selectionsbias. (261)

In einer Studie von Lyros et al. wurde das Outcome von beiden Methoden verglichen. Die Kohorte umfasste 96 Patienten mit IASK nach Ileozökalresektion. Acht Patienten erhielten infolgedessen eine Revision mit Stomaanlage. Davon erhielten sechs Patienten ein endständiges Ileostoma und zwei Patienten ein Anastomosenstoma. Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Techniken hinsichtlich der medianen Operationszeit, der Länge des stationären Aufenthalts oder der postoperativen Komplikationen. Die Darmkontinuität konnte in acht Fällen mit endständigem Ileostoma (Wiederanschluss-OP) und bei zwei Patienten mit Anastomosenstoma wiederhergestellt werden. In der Patientengruppe nach Wiederanschluss-OP entwickelten drei Patienten einen paralytischen Ileus, ein Patient eine akute Blutung und vier Patienten eine Wundheilungsstörung. Die Patienten nach Anastomosenstomarückverlagerung zeigten keine postoperativen Komplikationen. Die Autoren folgerten, dass die Anlage eines Anastomosenstomas ein sicheres Verfahren im Rahmen der notfallmäßigen Relaparotomie bei Insuffizienz einer Ileo-Transversostomie ist. Zudem kann hier die tägliche Kontrolle der Darmvitalität leicht stattfinden und ermöglicht eine Wiederherstellung der Darmpassage ohne erneute Relaparotomie und deren Risiko. (257,262) Jedoch ist dieses Verfahren nur möglich, wenn der distale Schenkel ausreichend mobilisierbar ist, anderenfalls muss nach dem Hartmannverfahren operiert werden. (257)

Eine Studie von Grott et al. von 2017 untersuchte zwischen 2009 und 2014 bei 55 Patienten mit notfallmäßigen Kolonresektionen die Morbidität und Rückverlagerungswahrscheinlichkeit von Hartmann-Situationen (n=25) oder protektiven Anastomosenstomata (n=30). Die Rückverlagerungswahrscheinlichkeit betrug in beiden Gruppen 63%. Die Hauptindikationen waren in beiden Gruppen intraabdominelle Infektionen durch Anastomosenleckage oder Perforation. Bei 16 von 27 Patienten mit Resektionsstoma konnte eine erfolgreiche

Rückverlagerung stattfinden vs. 13 von 19 in der anderen Gruppe. Insgesamt war die Operationszeit in der Hartmann-Gruppe länger, sowohl beim Initialeingriff (169min vs. 136min) als auch bei der Wiederanschluss-OP (286min vs. 92min). Fünf von 13 Patienten in der Hartmanngruppe erhielten während der Rückverlagerung wiederum ein protektives Ileostoma im Vergleich zu keinem aus der anderen Gruppe. Die Rate an Revisionseingriffen war signifikant erhöht in der Anastomosenstomata-Gruppe, hier mussten 70% (21/30) noch einmal operiert werden. In der Hartmanngruppe waren es hingegen 40% (10/25). Es zeigte sich eine Tendenz zu einer erhöhten postoperativen Morbidität bei der Resektionsstomagruppe nach Rückverlagerung, wie beispielsweise das Auftreten intraabdomineller Abszesse (2/16 vs. 0/13), eine schlechte Wundheilung (je 1), Auftreten einer Anastomosenleckage (je 1), jedoch war diese Beobachtung nicht signifikant. Drei der Resektionsstomapatienten mussten nach Rückverlagerung revidiert werden, keiner dagegen in der anderen Gruppe. Fünf von den 13 Hartmannrückverlagerungen wurden durch ein Loop-Ileostoma geschützt. Vier dieser Stomata konnten innerhalb von 11 Monaten erfolgreich wiederangeschlossen werden, ein Patient starb infolge einer fulminanten Darmischämie. Insgesamt gab es jedoch keine 30 Tages-Mortalität. Die Autoren schlussfolgern, dass die Tendenz zu einer erhöhten Morbidität bei den Anastomosenstomata an der Konfiguration des Stomas liegen könnte. Durch die Sperrigkeit ist es schwierig eine gute Abdichtung des Stomabeutels zu gewährleisten, was wiederum zu wiederholten Fäzesaustritten und möglicher Kontamination und Infektion der Wunden führen kann. Dafür spräche auch die erhöhte Anzahl an Dehiszenzen und lokalen Ischämien. (263) Die Vermutung, dass Anastomosenstoma öfter erfolgreich rückverlagert werden, konnte in dieser Studie nicht bestätigt werden, im Gegenteil wurden häufiger Hartmann-Wiederanschlüsse durchgeführt. Diese Beobachtung könnte einer Selektionsbias unterliegen, da tendenziell bei Schwerkranken und Notfällen eher die Hartmannsituation gewählt wird, auch wenn beides technisch möglich wäre, denn technisch ist die Schaffung einer Hartmannsituation leichter.

5.5 Postoperatives Rezidivrisiko nach ileokolischen Resektionen

Mehr als drei Viertel der Crohn-Patienten müssen sich im Laufe ihres Lebens einer Operation unterziehen, einige sogar mehreren. In der Literatur finden sich schwankende Angaben hinsichtlich des Rezidivrisikos.

Die Häufigkeit eines endoskopischen Rezidivs, welches bereits 4 Monate postoperativ auftreten kann und die häufigste Form darstellt, liegt zwischen 55% und 74% nach 5-10 Jahren. Jedoch müssen die Patienten nicht zwangsläufig auch symptomatisch sein, bzw. können auch ohne endoskopisches Korrelat Beschwerden zeigen. Ein klinisches Rezidiv entwickeln etwa 17-55% der Patienten nach 5 und bis zu 76% der Patienten nach 10 Jahren. Das chirurgische Rezidiv tritt hingegen seltener und später auf, man spricht von 0,6% nach einem Jahr, 6,5-32% nach 5 Jahren und 19 bis zu 57% nach 10 Jahren. Im Mittel müssen die Patienten nach 7 Jahren erneut operiert werden. (47,147,264–274)

Die Lokalisation der Rezidive nach Ileozökalresektion verteilt sich folgendermaßen: 87% am präanastomotischen Ileum und zu 18% am postanastomotischen Kolon sowie in fast 30% der Fälle in anderen Abschnitten des Kolons. In 50% der Fälle musste deshalb eine weitere ileale Resektion stattfinden. Das Risiko für ein zweites operationspflichtiges Rezidiv innerhalb von 14 Jahren soll bei 11% liegen. 8% benötigen sogar insgesamt drei oder vier Rezidiveingriffe. (273,275)

5.5.1 Risikofaktoren

Allem voran gilt das Rauchen als wichtigster und etablierter Risikofaktor für eine erhöhte Rezidivwahrscheinlichkeit und ein schlechtes Outcome nach Resektionen allgemein aber auch nach Ileozökalresektionen im Speziellen. (95,276,277) Raucher haben ein 2,5-fach erhöhtes Risiko für ein postoperatives Rezidiv. (278)

Die Lokalisation der Erkrankung könnte außerdem eine Rolle spielen. Das postoperative endoskopische Rezidiv nach ileokolischen Resektionen trat mit 88% weitaus häufiger auf als nach anderen Resektionen (44%). (278,279) Eine perianale Erkrankung erhöht das Risiko eines frühen postoperativen Rezidivs. (280,281) In einer Studie, die 127 Patienten einschloss, konnte dies ebenso als einziger Risikofaktor nach Resektion für das Auftreten eines Rezidivs, in einer Nachbeobachtungszeit von 41 Monaten, beobachtet werden. (278,282) Dies wurde in weiteren Studien bestätigt. (283)

Möglicherweise ist auch das Vorhandensein von epitheloiden Granulomen ein Risikofaktor für das Auftreten eines postoperativen Rezidivs. So fanden sich in einer Studie von Cullen et al., die 139 Patienten mit Ileozökalresektion untersuchten, bei 67 Patienten solche Granulome. Die Mehrzahl der Patienten mit chirurgischem Rezidiv (67%, n=33) und mit klinischem Rezidiv

(61%, n=44), wiesen in der ersten Operation bereits ein Granulom auf. (272) Malireddy et al untersuchte bei 89 Patienten nach laparoskopischer ileokolischer Resektion die Rezidivraten mit einem medianen Follow-up von 3,5 Jahren. 61% zeigten radiologische, pathologische oder klinische Rezidive. Als einziger unabhängiger Risikofaktor konnte das Vorhandensein von Granulomen im resezierten Darmabschnitt gefunden werden. (284) Diese waren signifikant mit dem Auftreten klinischer Symptome und der Notwendigkeit erneuter Operationen verbunden. Diese Beobachtung konnte durch Rutgeerts et al. (285) in einer ähnlichen Studie bestätigt werden.

Bezüglich des Geschlechts und Alters der Patienten existieren unterschiedliche Daten. Einerseits zeigten einige Studien keinen eindeutigen Zusammenhang. (272,276,277) Beispielsweise untersuchte Margagnoni et al. ein Kollektiv mit 212 Patienten und einem medianen Follow-up von 117 Monaten nach Ileozökalresektion im Jahr 2011. Eine Operation innerhalb von 3 Jahren nach Diagnosestellung war mit einer längeren Rezidivfreiheit vergesellschaftet. (286) Andererseits zeigten Lee et al. bei der Untersuchung von 754 Patienten einen Zusammenhang zwischen der Rezidivwahrscheinlichkeit und einem jungen Alter <16 Jahren. Bei mehr als der Hälfte der Patienten wurde eine ileokolische Resektion durchgeführt. (287) Die meisten Autoren konnten das Geschlecht nicht als Risikofaktor für ein Rezidiv identifizieren. (288)

Die Anastomosentechnik und die Wahl eines laparoskopischen Verfahrens scheinen keinerlei Einfluss auf die Rezidivwahrscheinlichkeit zu haben. (269,276,289,290)

Einige ältere Studien konnten einen mikroskopischen Befall der Resektionsränder als Risikofaktor für das Auftreten eines chirurgischen Rezidivs identifizieren. (274) Heute gilt es jedoch als erwiesen, dass der Resektionsabstand keinen Einfluss auf das Rezidivrisiko hat, so dass die limitierte Resektion das wichtigste Prinzip der Crohnchirurgie darstellt. (275,291) Zwar zeigen manche Studien, dass das Vorhandensein mikroskopischer Entzündungsläsionen zu den negativen Einflussfaktoren für das Auftreten eines chirurgischen Rezidivs zählen. (274) Letztendlich scheint ein Abstand von 2cm vom makroskopischen Befall bei einer Resektion als ausreichend und wird auch weitgehend so praktiziert und in der ECCO-Leitlinie empfohlen. (292)

Voroperationen zeigen einen Zusammenhang sowohl mit dem Auftreten endoskopischer, symptomatischer und als auch chirurgischer Rezidive. (106,289,293) Insbesondere scheinen

ausgedehnte Dünndarm-Resektionen (> 50cm des distalen Ileums) die Wahrscheinlichkeit für ein frühes Rezidiv zu erhöhen. (281,294)

Auch scheint ein Unterschied zu bestehen, ob die primäre Resektion notfallmäßig oder elektiv durchgeführt wurde. Eine österreichische Studie beobachtete bei 116 Patienten nach ileokolischen Resektionen ein 6-fach erhöhtes Risiko für weitere Operationen, wenn der Ersteingriff notfallmäßig erfolgte. (295) Das Auftreten von IASK oder Sepsis beim Primäreingriff ist mit einem tendenziell schlechteren Verlauf verbunden. (106,296) Eine italienische Studie kam jedoch zu einem anderen Ergebnis. Die Autoren untersuchten hierzu 83 Crohn-Patienten, welche eine Notfalloperation erhielten, und verglichen sie mit 124 Patienten, welche eine elektive ileokolische Resektion erhielten. 5 und 10 Jahre nach Operation konnte kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden. (93) Auch bei Caprilli et al. fand sich kein signifikanter Unterschied. (296)

Ein penetrierender Phänotyp wurde mehrfach als Risikofaktor für ein früheres chirurgisches Rezidiv identifiziert. (297) So zeigten Similis et al. in einer Studie mit 3044 Patienten, dass der penetrierende Phänotyp zu einem signifikant höheren Risiko für eine erneute Operation führte. Yamamoto et al. konnten dies in ihrer Metaanalyse, sowohl für das klinische und endoskopische als auch für das chirurgische Rezidiv bestätigen. (136,298) Zugegeben, stellte dies die neueste multizentrische Studie aus dem Jahr 2019 wieder in Frage. Hier zeigte sich der stenosierende, im Gegensatz zum penetrierenden Phänotyp mit einem höheren Rezidivrisiko assoziiert. (299) Es gilt zu vermuten, dass die Einteilung der Phänotypen subjektiv nach unterschiedlichen Kriterien stattfindet. Vor allem die Definition des Konglomerattumors (inflammatory mass) scheint nicht einheitlich verstanden zu sein, so dass ein signifikanter Anteil der Patienten mit penetrierendem Phänotyp fälschlicherweise als stenosierend klassifiziert wird.

Medikamente könnten den postoperativen Verlauf beeinflussen. Mehrere Studien zeigten bereits den positiven Einfluss von Mesalamin im Vergleich zu Placebos. 21% gegenüber 41% nach ileokolischen Resektionen hatten ein klinisches Rezidiv nach 48 Wochen. (76) Eine weitere Studie aus dem Jahr 1995 untersuchte 87 Patienten bis 1 Jahr nach Ileozökalresektion. Die erste Gruppe erhielt Mesalamin, die anderen Placebo. 17 erlitten ein endoskopisches Rezidiv, wovon 41% der ersten Gruppe angehörten, zudem zeigten sich in der Mesalamingruppe mildere Verläufe. (300) Die Einnahme von Azathioprin und 6-Mercaptopurin für mindestens drei Monate postoperativ verringerte das klinische und endoskopische Rezidivrisiko. (289,295,301) Hanauer et al. untersuchten 131 post-

Ileokolektomie-Patienten, die entweder 6-Mercaptopurin (50mg täglich), Mesalamin oder Placebo postoperativ erhielten. Nach 24 Monaten zeigte sich hinsichtlich endoskopischer und radiologischer Rezidive 6-MP dem Placebo überlegen. (302) Anti-TNF-Medikamente sollen hingegen das Risiko eines endoskopischen, klinischen und eines chirurgischen Rezidivs verringern. (301,303)

Zudem ist seit langem bekannt, dass auch die Genetik eine erhebliche Rolle spielt. Beispielsweise untersuchten im Jahr 2001 Alvarez-Lobos et al. den wohl bekanntesten Genlocus NOD2 bzw. CARD 15 bei 170 Patienten und fanden heraus, dass eine Korrelation zwischen diesem Gen und einem höheren Risiko für postoperative Rezidive sowie kürzeren Abständen zwischen den Operationen besteht. Auch bedingt dieser Genlocus einen stenosierenden Phänotyp und ist häufig mit der Notwendigkeit einer Ileozökalresektion verbunden. (288,304,305) Darüber hinaus wurden noch andere Gene untersucht, es ist jedoch aufgrund mangelnder Datenlage keine eindeutige Aussage über die Wertigkeit zu treffen.

In Studien wurde bereits gezeigt, dass das Auftreten von IASK postoperativ signifikant mit klinischen und chirurgischen Rezidiven verbunden ist. (92,106,306–308) Misteli et al. fanden sogar die Anlage einer Anastomose als signifikant mit einem späteren chirurgischen Rezidiv verbunden. (309)

5.6 Postoperatives Rezidivrisiko nach Stomarückverlagerung

Es gibt nur wenige Daten, die überhaupt eine Aussage über das Rezidiv nach Rückverlagerung eines endständigen Ileostomas nach Ileozökalresektion wegen M. Crohn im Speziellen treffen.

In einer Studie von Iesalniaks et al. wurden zwischen 1992 und 2010 87 Stomarückverlagerungen vorgenommen. Es wurden Ileostoma und Kolostoma in endständiger oder doppeläufiger Form bei unterschiedlichen Indikationen angelegt. Insgesamt fand sich bei 21 von 79 Patienten mit Nachsorgedaten (27%) ein chirurgisches Rezidiv. Neun Patienten erhielten im Verlauf erneut ein Stoma. Das Vorliegen perianaler Fisteln zum Anlagezeitpunkt war signifikant mit dem Risiko verbunden, wieder Stomaträger zu werden. (172)

Bei Mege et al. wurde die Morbidität nach Rückverlagerung von Split-Stoma/Loop- Ileostoma nach Ileozökalresektion untersucht. 92% der 80 Patienten wurden innerhalb von 3 Monaten, ein weiterer wegen Komplikationen nach 4 Monaten, erfolgreich zurückverlagert. Es wurde ein

chirurgisches Rezidivrisiko von 15% gefunden. Die Nachsorgezeit betrug ein Jahr. Die Indikationen für die erneut notwendige chirurgische Intervention waren Stenosen (n=4) und Perforationen (n=8). (164)

Harper et al. untersuchten 102 Crohn Patienten über einen Zeitraum von 20 Jahren. Meist lag eine Crohn Colitis oder ileokolischer Befall vor. Es wurden insgesamt 114 Split-Ileostomata angelegt. Hauptgrund hierfür war die als zu riskant eingeschätzte primäre Anastomose oder eine notfallmäßige Operation. Es wurden nur 61 (53%) der Stomata zurückverlagert. Davon erhielten nur 13 keine weiteren operativen Eingriffe oder erneute Stomata im Nachbeobachtungszeitraum von 20 Jahren. Daraus ergibt sich eine Rezidivrate von 69%. (310)

In einer Studie wurde das zweizeitige mit dem einzeitigen Vorgehen nach Ileozökalresektion verglichen. In der zweizeitigen Gruppe (n=14) wurde infolge von postoperativen IASK, die Anastomose abgehängt und ein endständiges Ileostoma angelegt. Es zeigte sich nach der Rückverlagerung eine chirurgische Rezidivrate von jeweils 0% nach 1, 2 und 5 Jahren. (166)

In einer Studie von Misteli et al. wurden 86 Elektiv- und Notfall-Ileozökalresektionen untersucht. 71 Patienten wurden primär anastomosiert, 15 erhielten primär und 5 sekundär (nach Anastomoseleckage) ein Ileostoma. Insgesamt hatten 40 Patienten ein klinisches Rezidiv, 16 Patienten mussten wegen eines Rezidivs erneut operiert werden. Als Risikofaktoren für das Auftreten eines chirurgischen Rezidivs konnte unter anderem die Anlage einer Anastomose identifizieren werden. (309)

In unserer Studie war nach Rückverlagerung eine erneute intestinale Resektion wegen M. Crohn (chirurgisches Rezidiv) bei 11 von 130 Patienten durchgeführt worden. Die 5-Jahres rezidivfreie Überlebensrate betrug somit 94%. Die 6%-ige 5-Jahres chirurgische Rezidivrate ist ein bemerkenswert positives Ergebnis. Dieses Ergebnis ist besser als die 17% in 5 Jahren bei Patienten nach komplikationslosen (!) Resektionen, die wir in einer Studie an einem eigenem Patientenkollektiv im Jahre 2008 ermittelt hatten. (106)

Wir fanden postoperative Anastomosenkomplikationen (p=0,011), Dauer der Operation >150min (p=0,045), extraintestinale Krankheitsmanifestationen (p=0,039), fehlende Gewichtszunahme zwischen den Operationen (p=0,024) sowie postoperative Komplikationen nach Stomarückverlagerung (p=0,040) in der univariaten Analyse mit einem erhöhten Risiko für ein späteres chirurgischen Rezidivs assoziiert. In der multivariaten Analyse war die fehlende Gewichtszunahme zwischen den Operationen mit einem erhöhtem Risiko für ein späteren chirurgischen Rezidivs assoziiert (Hazard Ratio 13,5; 95% CI: 1,5 – 158,1, p=0,038). Die

Interpretation dieser Ergebnisse ist schwer, da es sich hier um eine retrospektive Analyse handelt und vermutlich nicht alle Confounder berücksichtigt werden konnten. Ursächlich für die fehlende Gewichtszunahme zwischen den Operationen könnten ein schwererer postoperativer Verlauf nach der ersten Operation, eine schwere Erkrankung oder auch höhere Flüssigkeitsverluste aus dem Stoma sein. Vor allem eine schwerere Erkrankung könnte der Grund für einen schlechteren späteren Verlauf sein – aber wie gesagt – die Interpretation ist eher willkürlich.

Die höhere Rezidivrate (15%) bei Mege et al. könnte an der Stomaart liegen. Bei einem Split-Stoma ist die Rückverlagerung eigentlich technisch einfacher und weniger traumatisch als die bei der von uns angewandten Operationsmethode. Im Gegensatz zur Kontinuitätswiederherstellung bei einem endständigen Ileostoma, ist bei einem Splitstoma keine Laparotomie und intraabdominelle Adhäsionolyse notwendig. Bei Mege et al. war die Studienpopulation kleiner (n=80) und mit Loop- und Split-Ileostoma wurde ein gemischtes Kollektiv untersucht. Genau wie in dieser Studie wurden die Stomata entweder primär aufgrund des Vorhandenseins von IASK-Risikofaktoren oder sekundär aufgrund von Komplikationen angelegt. In der Studie von Harper et al. war die chirurgische Rezidivrate mit 69% sehr hoch, das Kollektiv wesentlich heterogener und ist daher mit unserer Studie nur eingeschränkt vergleichbar.

6. Zusammenfassung

Hintergrund für die Erstellung dieser Arbeit, ist die Analyse und Bewertung der Risikofaktoren für die Wiederherstellung der Darmkontinuität bei Morbus Crohn Patienten mit endständigem Ileostoma.

Unsere Studie zeigte eine mit 10% immer noch ernstzunehmende Komplikationsrate nach Rückverlagerung des endständigen Ileostomas. Die gesamte Komplikationsrate war mit 30% ebenfalls hoch und Revisionen waren nicht selten. Ein protektiver Effekt des primär zweizeitigen Vorgehens bei Hochrisiko-Patienten mit ileokolischen Resektionen kann daher zumindest zur Diskussion gestellt werden. So kann durch verschiedene präoperative Optimierungsstrategien, doch vor allem durch die Darmvorbereitung, mindestens ein gleich hohes Risiko auch nach einer Resektion mit Anastomose erreicht werden. Ein primär zweizeitiges Vorgehen sollte daher nicht routinemäßig eingesetzt werden.

Bei Patienten, die wegen postoperativer Komplikationen nach ileokolischen Resektionen ein endständiges Ileostoma erhalten, bleibt die Anlage eines endständigen Ileostomas die sicherste Strategie zur Verhinderung einer weiteren Morbidität und gar der Mortalität. Bei diesen Patienten sollten Maßnahmen getroffen werden, um das Risiko des Stomaverschlusses zu mindern. Zumindest auf Grund unserer Studienergebnisse können wir feststellen, dass die Steroideinnahme vor Stomarückverlagerung nicht erfolgen sollte. Ob orale Antibiotika das Risiko reduzieren können, kann noch nicht beantwortet werden.

7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Rentsch, Angele et al. (44).....	15
Abbildung 2: Endoskopisches Bild eines M. Crohn im Kolon	18
Abbildung 3: Aphtöses Ulkus bei Patienten mit Morbus Crohn des Colon.....	19
Abbildung 4: schematische Darstellung der Strikturoplastik.....	28
Abbildung 5: Strikturoplastik nach Heineke-Mikulicz bei einer Dünndarmstenose Teil 1	29
Abbildung 6 Strikturoplastik nach Heineke Mikulicz bei einer Dünndarmstenose Teil 2	29
Abbildung 7: Einfluss fehlender Gewichtszunahme auf das chirurgische rezidivfreie Überleben (grüne Linie: fehlende Gewichtszunahme, blaue Linie: Vergleichsgruppe).....	51
Abbildung 8: inkarzeriertes, prolabierendes, endständiges Ileostoma bei einem Pat. mit M. Crohn nach Proktokolektomie.....	62
Abbildung 9: peristomales Pyoderma gangraenosum bei einer Patientin mit endständigem Ileostoma	63
Abbildung 10: Anastomosenstoma bei einer Patientin mit M. Crohn nach ileokolischer Resektion.....	74
Abbildung 11: Rückverlagerung eines Anastomosenstomas bei einer Patientin mit M. Crohn nach ileokolischer Resektion.....	74

8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Montreal Klassifikation nach Satsangi, Silverberg et al. (47)	16
Tabelle 2: CDAI in Anlehnung an (54).....	17
Tabelle 3: Extraintestinale Manifestationen nach Rogler et al. (68).....	21
Tabelle 4: Krankheitsphänotyp zum Zeitpunkt der Anlage des endständigen Ileostomas (n=135).....	44
Tabelle 5: Eigenschaften der Patienten mit zwischenzeitlicher Wiederaufnahme im Vergleich zu denen, die nicht wiederaufgenommen wurden (Daten von 134 Fällen ausgewertet).....	45
Tabelle 6: Faktoren, die mit dem Risiko der postoperativen Anastomosekomplikationen nach Rückverlagerung des endständigen Ileostomas assoziiert waren.....	47

9. Quellenverzeichnis

1. Hansen R, Cameron FL, Hold GL, El-Omar EM, Russell RK. Inflammatory bowel disease. *Paediatrics and Child Health*. 2010;20(10):473–8.
doi:10.1016/j.paed.2010.04.005
2. Gellman MD, Turner JR, editors. *Encyclopedia of Behavioral Medicine*. New York, NY: Springer; 2013. (Springer reference). eng.
3. Thia KT, Sandborn WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Loftus EV. Risk factors associated with progression to intestinal complications of Crohn's disease in a population-based cohort. *Gastroenterology*. 2010;139(4):1147–55.
doi:10.1053/j.gastro.2010.06.070
4. Ott C, Obermeier F, Thieler S, Kemptner D, Bauer A, Schölmerich J, Rogler G, Timmer A. The incidence of inflammatory bowel disease in a rural region of Southern Germany: a prospective population-based study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2008;20(9):917–23.
doi:10.1097/MEG.0b013e3282f97b33
5. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Barkema HW, Kaplan GG. Increasing Incidence and Prevalence of the Inflammatory Bowel Diseases With Time, Based on Systematic Review. *Gastroenterology*. 2012;142(1):46–54. doi:10.1053/j.gastro.2011.10.001
6. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and Natural History of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*. 2011;140(6):1785–94.
doi:10.1053/j.gastro.2011.01.055
7. Stange EF. *Entzündliche Darmerkrankungen: Klinik, Diagnostik und Therapie - Online: Videos zur Darmspiegelung mit typischen Befunden*. 1st ed. s.l.: Schattauer Verlag; 2015. 1 p.
8. Chouraki V, Savoye G, Dauchet L, Vernier-Massouille G, Dupas J-L, Merle V, Laberenne J-E, Salomez J-L, Lerebours E, Turck D, Cortot A, Gower-Rousseau C, Colombel J-F. The changing pattern of Crohn's disease incidence in northern France: a continuing increase in the 10- to 19-year-old age bracket (1988–2007). *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33(10):1133–42. doi:10.1111/j.1365-2036.2011.04628.x
9. Sawczenko A, Sandhu B. Presenting features of inflammatory bowel disease in Great Britain and Ireland. *Arch Dis Child*. 2003;88(11):995–1000. doi:10.1136/adc.88.11.995

10. Loftus EV. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*. 2004;126(6):1504–17. doi:10.1053/j.gastro.2004.01.063
11. Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, Fear N, Price A, Carpenter L, van Blankenstein M. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Gut*. 1996;39(5):690–7. doi:10.1136/gut.39.5.690
12. Karlinger K, Gyorko T, Mako E, Mester A, Tarjan Z. The epidemiology and the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Eur J Radiol*. 2000;35(3):154–67.
13. Burisch J, Pedersen N, Čuković-Čavka S, Brinar M, Kaimakliotis I, Duricova D, Shonová O, Vind I, Avnstrøm S, Thorsgaard N, Andersen V, Krabbe S, Dahlerup JF, Salupere R, Nielsen KR, Olsen J, Manninen P, Collin P, Tsianos EV, Katsanos KH, Ladefoged K, Lakatos L, Björnsson E, Ragnarsson G, Bailey Y, Odes S, Schwartz D, Martinato M, Lupinacci G, Milla M, Padova AD, D'Inca R, Beltrami M, Kupcinskis L, Kiudelis G, Turcan S, Tighineanu O, Mihiu I, Magro F, Barros LF, Goldis A, Lazar D, Belousova E, Nikulina I, Hernandez V, Martinez-Ares D, Almer S, Zhulina Y, Halfvarson J, Arebi N, Sebastian S, Lakatos PL, Langholz E, Munkholm P, EpiCom-group et al. East–West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: the ECCO-EpiCom inception cohort. *Gut*. 2014;63(4):588–97. doi:10.1136/gutjnl-2013-304636
14. Bernstein CN. Assessing environmental risk factors affecting the inflammatory bowel diseases: A joint workshop of the Crohn's & Colitis Foundations of Canada and the USA. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14. doi:10.1002/ibd.20494
15. Crohn BB. Regional Ileitis. *JAMA*. 1984;251(1):1323–9. doi:10.1001/jama.1984.03340250053024
16. Lichtarowicz AM, Mayberry JF. Antoni Lésniowski and his contribution to regional enteritis (Crohn's disease). *J R Soc Med*. 1988;81(8):468–70.
17. Dalziel TK. Chronic Interstitial Enteritis. *The British Medical Journal (BMJ)*. 1913;2(2756):1068–70.
18. Micic D, Rubin DT. Describing the Clinical Phenotypes of Crohn's Disease: Lessons from the Past. *Dig Dis Sci*. 2014;59(1):6–8. doi:10.1007/s10620-013-2979-0

19. Smith MS, Wakefield AJ. Crohn's disease: ancient and modern. *Postgrad Med J*. 1994;70(821):149–53.
20. Mulder DJ, Noble AJ, Justinich CJ, Duffin JM. A tale of two diseases: The history of inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2014;8(5):341–8. doi:10.1016/j.crohns.2013.09.009
21. Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med*. 2002;347(6):417–29. doi:10.1056/NEJMra020831
22. Bonen D. The genetics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2003;124(2):521–36. doi:10.1053/gast.2003.50045
23. Genetic factors in inflammatory bowel disease - UpToDate [Internet]. 2019 [updated 2019 Feb 11; cited 2019 Feb 20]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/genetic-factors-in-inflammatory-bowel-disease?topicRef=4066&source=see_link
24. Cleynen I, Boucher G, Jostins L, Schumm LP, Zeissig S, Ahmad T, Andersen V, Andrews JM, Annese V, Brand S, Brant SR, Cho JH, Daly MJ, Dubinsky M, Duerr RH, Ferguson LR, Franke A, Gearry RB, Goyette P, Hakonarson H, Halfvarson J, Hov JR, Huang H, Kennedy NA, Kupcinskis L, Lawrance IC, Lee JC, Satsangi J, Schreiber S, Théâtre E, van der Meulen-de Jong, Andrea E, Weersma RK, Wilson DC, Parkes M, Vermeire S, Rioux JD, Mansfield J, Silverberg MS, Radford-Smith G, McGovern DPB, Barrett JC, Lees CW. Inherited determinants of Crohn's disease and ulcerative colitis phenotypes: A genetic association study. *The Lancet*. 2016;387(10014):156–67. doi:10.1016/S0140-6736(15)00465-1
25. Immune and microbial mechanisms in the pathogenesis of inflammatory bowel disease - UpToDate [Internet]. 2019 [updated 2019 Feb 11; cited 2019 Feb 20]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/immune-and-microbial-mechanisms-in-the-pathogenesis-of-inflammatory-bowel-disease?sectionName=GENETIC%20SUSCEPTIBILITY&topicRef=4070&anchor=H8&source=see_link#H10
26. Keller, K.M. Morbus Crohn und Colitis ulcerosa. In: Hoffmann GF, Lentze MJ, editors. *Pädiatrie, Grundlagen und Praxis*. Berlin: Springer; 2014. p. 1121–7.
27. Wehkamp J, Gotz M, Herrlinger K, Steurer W, Stange EF. Inflammatory Bowel Disease. *Dtsch Arztebl Int*. 2016;113(5):72–82. doi:10.3238/arztebl.2016.0072

28. Lembcke B, Schulze H, Dignaß A, Scheuerlein H, Settmacher U, Tromm A, Erckenbrecht JF, Jonas S, Mirow L, Hildebrand P, Caspary WF, Stein J. Entzündliche Erkrankungen des Dün- und Dickdarms. In: Erckenbrecht JF, Jonas S, editors. *Viszeralmedizin, Interdisziplinäres Facharztwissen Gastroenterologie und Viszeralchirurgie*. Berlin: Springer; 2015. p. 221–86.
29. Joossens M, Huys G, Cnockaert M, Preter V de, Verbeke K, Rutgeerts P, Vandamme P, Vermeire S. Dysbiosis of the faecal microbiota in patients with Crohn's disease and their unaffected relatives. *Gut*. 2011;60(5):631–7. doi:10.1136/gut.2010.223263
30. VanDussen KL, Liu T-C, Li D, Towfic F, Modiano N, Winter R, Haritunians T, Taylor KD, Dhall D, Targan SR, Xavier RJ, McGovern DPB, Stappenbeck TS. Genetic variants synthesize to produce paneth cell phenotypes that define subtypes of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2014;146(1):200–9. doi:10.1053/j.gastro.2013.09.048
31. Wehkamp J, Stange EF. Paneth's disease. *J Crohns Colitis*. 2010;4(5):523–31. doi:10.1016/j.crohns.2010.05.010
32. Han DY, Fraser AG, Dryland P, Ferguson LR. Environmental factors in the development of chronic inflammation: A case–control study on risk factors for Crohn's disease within New Zealand. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. 2010;690(1-2):116–22. doi:10.1016/j.mrfmmm.2009.09.002
33. Definition, epidemiology, and risk factors in inflammatory bowel disease - UpToDate [Internet]. 2019 [updated 2019 Feb 11; cited 2019 Feb 20]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/definition-epidemiology-and-risk-factors-in-inflammatory-bowel-disease?topicRef=4077&source=see_link
34. Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekbohm A. Appendectomy is followed by increased risk of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2003;124(1):40–6. doi:10.1053/gast.2003.50021
35. Kaplan GG, Jackson T, Sands BE, Frisch M, Andersson RE, Korzenik J. The risk of developing Crohn's disease after an appendectomy: A meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(11):2925–31. doi:10.1111/j.1572-0241.2008.02118.x
36. Timmer A, Sutherland LR, Martin F. Oral contraceptive use and smoking are risk factors for relapse in Crohn's disease. The Canadian Mesalamine for Remission of Crohn's Disease Study Group. *Gastroenterology*. 1998;114(6):1143–50.

37. Desreumaux P, Ernst O, Geboes K, Gambiez L, Berrebi D, Muller-Alouf H, Hafraoui S, Emilie D, Ectors N, Peuchmaur M, Cortot A, Capron M, Auwerx J, Colombel JF. Inflammatory alterations in mesenteric adipose tissue in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1999;117(1):73–81.
38. Blain A, Cattan S, Beaugerie L, Carbonnel F, Gendre JP, Cosnes J. Crohn's disease clinical course and severity in obese patients. *Clin Nutr*. 2002;21(1):51–7. doi:10.1054/clnu.2001.0503
39. Long MD, Crandall WV, Leibowitz IH, Duffy L, del Rosario F, Kim SC, Integlia MJ, Berman J, Grunow J, Colletti RB, Schoen BT, Patel AS, Baron H, Israel E, Russell G, Ali S, Herfarth HH, Martin C, Kappelman MD. Prevalence and epidemiology of overweight and obesity in children with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(10):2162–8. doi:10.1002/ibd.21585
40. Davis MK. Breastfeeding and chronic disease in childhood and adolescence. *Pediatr Clin North Am*. 2001;48(1):125-41, ix.
41. Koletzko S, Sherman P, Corey M, Griffiths A, Smith C. Role of infant feeding practices in development of Crohn's disease in childhood. *BMJ*. 1989;298(6688):1617–8.
42. Koletzko S, Uhlig, H.H. Hygienehypothese: Schlüssel zur Ätiologie und Pathogenese von CED? *Monatsschr Kinderheilkd*. 2010;158(8):759–65. de. doi:10.1007/s00112-010-2194-4
43. Gent AE, Hellier MD, Grace RH, Swarbrick ET, Coggon D. Inflammatory bowel disease and domestic hygiene in infancy. *The Lancet*. 1994;343(8900):766–7. doi:10.1016/S0140-6736(94)91841-4
44. van Assche G, Dignass A, Panes J, Beaugerie L, Karagiannis J, Allez M, Ochsenkühn T, Orchard T, Rogler G, Louis E, Kupcinskis L, Mantzaris G, Travis S, Stange E. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2010;4(1):7–27. doi:10.1016/j.crohns.2009.12.003
45. Rentsch M, Angele M, Beham A, Löhe F, Jauch K-W. Index-Systeme bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen und deren Bedeutung für die Chirurgie. *Viszeralchirurgie*. 2007;42(6):340–5. doi:10.1055/s-2007-981378
46. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, Caprilli R, Colombel JF, Gasche C, Geboes K, Jewell DP, Karban A, Loftus EV JR, Pena AS,

- Riddell RH, Sachar DB, Schreiber S, Steinhart AH, Targan SR, Vermeire S, Warren BF. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol*. 2005;19 Suppl A5–36.
47. Best WR, Beckett JM, Singleton JW, Kern F JR. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology*. 1976;70(3):439–44.
 48. Andre C, Descos L, Landais P, Fermanian J. Assessment of appropriate laboratory measurements to supplement the Crohn's disease activity index. *Gut*. 1981;22(7):571–4.
 49. Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet*. 1980;1(8167):514.
 50. Sandborn WJ, Feagan BG, Hanauer SB, Lochs H, Löfberg R, Modigliani R, Present DH, Rutgeerts P, Schölmerich J, Stange EF, Sutherland LR. A review of activity indices and efficacy endpoints for clinical trials of medical therapy in adults with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2002;122(2):512–30. doi:10.1053/gast.2002.31072
 51. Clinical manifestations, diagnosis and prognosis of Crohn disease in adults - UpToDate [Internet]. 2019 [updated 2019 Feb 11; cited 2019 Feb 20]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-prognosis-of-crohn-disease-in-adults>
 52. Koch RO, Tilg H. Morbus Crohn und Colitis ulcerosa. *Wien klin Mag*. 2014;17(3):12–21. doi:10.1007/s00740-014-0216-x
 53. Peyrin-Biroulet L, Loftus EV JR, Colombel J-F, Sandborn WJ. The natural history of adult Crohn's disease in population-based cohorts. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(2):289–97. doi:10.1038/ajg.2009.579
 54. Ng SC, Zeng Z, Niewiadomski O, Tang W, Bell S, Kamm MA, Hu P, Silva HJ de, Niriella MA, Udara WSAAY, Ong D, Ling KL, Ooi CJ, Hilmi I, Lee Goh K, Ouyang Q, Wang YF, Wu K, Wang X, Pisespongsa P, Manatsathit S, Aniwana S, Limsrivilai J, Gunawan J, Simadibrata M, Abdullah M, Tsang SWC, Lo FH, Hui AJ, Chow CM, Yu HH, Li MF, Ng KK, Ching JYL, Chan V, Wu JCY, Chan FKL, Chen M, Sung JYJ. Early Course of Inflammatory Bowel Disease in a Population-Based Inception Cohort Study From 8 Countries in Asia and Australia. *Gastroenterology*. 2016;150(1):86. doi:10.1053/j.gastro.2015.09.005

55. Peschard S, Carbonnel F, Beaugerie L, D'Almagne Serrano H, Carrat F, Gendre J, Cosnes J. Colonic involvement in ileal Crohn's disease. *Gastroenterol Clin Biol*. 1997;22(6-7):594–600. fre.
56. Hamon JF, Cosnes J, Carbonnel F, Beaugerie L, Gendre JP, Le Quintrec Y. The risk of extra-colonic extension in Crohn's colitis [Le risque d'extension extra-colique au cours de la colite de Crohn]. *Ann Gastroenterol Hepatol (Paris)*. 1993;29(1):1–10. fre.
57. Schwartz DA, Loftus EV JR, Tremaine WJ, Panaccione R, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology*. 2002;122(4):875–80.
58. Herrlinger K, Stange EF. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen. *Internist*;44(9):1151–74. de. doi:10.1007/s00108-003-1008-3
59. Cosnes J. Crohn's disease phenotype, prognosis, and long-term complications: what to expect? *Acta Gastroenterol Belg*. 2008;71(3):303–7.
60. van Limbergen J, Russell RK, Drummond HE, Aldhous MC, Round NK, Nimmo ER, Smith L, Gillett PM, McGrogan P, Weaver LT, Bisset WM, Mahdi G, Arnott ID, Satsangi J, Wilson DC. Definition of phenotypic characteristics of childhood-onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2008;135(4):1114–22. doi:10.1053/j.gastro.2008.06.081
61. Ananthakrishnan AN, Shi HY, Tang W, Law CCY, Sung JJY, Chan FKL, Ng SC. Systematic Review and Meta-analysis: Phenotype and Clinical Outcomes of Older-onset Inflammatory Bowel Disease. *ECCOJC*. 2016;10(10):1124–236. doi:10.1093/ecco-jcc/jjw054
62. Tjaden C, Hackert T, Schmidt J. Morbus Crohn. In: Siewert JR, Rothmund M, Schumpelick V, editors. *Praxis der Viszeralchirurgie. Gastroenterologische Chirurgie*. Berlin: Springer; 2011. p. 509–26.
63. Jess T, Gomborg M, Matzen P, Munkholm P, Sorensen TI. Increased risk of intestinal cancer in Crohn's disease: a meta-analysis of population-based cohort studies. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(12):2724–9. doi:10.1111/j.1572-0241.2005.00287.x
64. Jess T, Horváth-Puhó E, Fallingborg J, Rasmussen HH, Jacobsen BA. Cancer Risk in Inflammatory Bowel Disease According to Patient Phenotype and Treatment: A Danish Population-Based Cohort Study. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(12):1869–76. doi:10.1038/ajg.2013.249

65. Roon AC, Reese G, Teare J, Constantinides V, Darzi AW, Tekkis PP. The Risk of Cancer in Patients with Crohn's Disease. *Dis Colon Rectum*;50(6):839–55. doi:10.1007/s10350-006-0848-z
66. Kim HJ, Hann HJ, Hong SN, Kim KH, Im Ahn, Song JY, Lee SH, Ahn HS. Incidence and natural course of inflammatory bowel disease in Korea, 2006-2012: a nationwide population-based study. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(3):623–30. doi:10.1097/MIB.0000000000000313
67. Bewtra M, Kaiser LM, TenHave T, Lewis JD. Crohn's disease and ulcerative colitis are associated with elevated standardized mortality ratios: a meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(3):599–613. doi:10.1097/MIB.0b013e31827f27ae
68. Duricova D, Pedersen N, Elkjaer M, Gamborg M, Munkholm P, Jess T. Overall and cause-specific mortality in Crohn's disease: a meta-analysis of population-based studies. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16(2):347–53. doi:10.1002/ibd.21007
69. Jess T, Frisch M, Simonsen J. Trends in overall and cause-specific mortality among patients with inflammatory bowel disease from 1982 to 2010. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(1):43–8. doi:10.1016/j.cgh.2012.09.026
70. Baumgart DC. The diagnosis and treatment of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Dtsch Arztebl Int*. 2009;106(8):123–33. doi:10.3238/arztebl.2009.0123
71. Preiß J, Bokemeyer B, Buhr H, Dignaß A, Häuser W, Hartmann F, Herrlinger K, Kaltz B, Kienle P, Kruis W, Kucharzik T, Langhorst J, Schreiber S, Siegmund B, Stallmach A, Stange E, Stein J, Hoffmann J. Aktualisierte S3-Leitlinie – „Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn“ 2014. *Z Gastroenterol*. 2014;52(12):1431–84. doi:10.1055/s-0034-1385199
72. Seow CH, Benchimol EI, Griffiths AM, Otley AR, Steinhart AH. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008. doi:10.1002/14651858.CD000296.pub3
73. Tromm A, Bunganic I, Tomsova E, Tulassay Z, Lukas M, Kykal J, Batovsky M, Fixa B, Gabalec L, Safadi R, Kramm H-J, Altorjay I, Lohr H, Koutroubakis I, Bar-Meir S, Stimac D, Schaffeler E, Glasmacher C, Dilger K, Mohrbacher R, Greinwald R. Budesonide 9 mg is at least as effective as mesalamine 4.5 g in patients with mildly to moderately active Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2011;140(2):425-434.e1. doi:10.1053/j.gastro.2010.11.004

74. Messori A, Brignola C, Trallori G, Rampazzo R, Bardazzi G, Belloli C, D'Albasio G, Simone G de, Martini N. Effectiveness of 5-aminosalicylic acid for maintaining remission in patients with Crohn's disease: A meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 1994;89(5):692–8.
75. Lochs H, Mayer M, Fleig WE, Mortensen PB, Bauer P, Genser D, Petritsch W, Raithel M, Hoffmann R, Gross V, Plauth M, Staun M, Nesje LB. Prophylaxis of postoperative relapse in Crohn's disease with mesalamine: European cooperative Crohn's disease study VI. *Gastroenterology.* 2000;118(2):264–73. doi:10.1016/S0016-5085(00)70208-3
76. Sutherland LR, Martin F, Bailey RJ, Fedorak RN, Poleski M, Dallaire C, Rossman R, Saibil F, Lariviere L. A randomized, placebo-controlled, double-blind trial of mesalamine in the maintenance of remission of Crohn's disease. The Canadian Mesalamine for Remission of Crohn's Disease Study Group. *Gastroenterology.* 1997;112(4):1069–77.
77. Present DH, Korelitz BI, Wisch N, Glass JL, Sachar DB, Pasternack BS. Treatment of Crohn's disease with 6-mercaptopurine. A long-term, randomized, double-blind study. *N Engl J Med.* 1980;302(18):981–7. doi:10.1056/NEJM198005013021801
78. van Assche G, Dignass A, Reinisch W, van der Woude, C. Janneke, Sturm A, Vos M de, Guslandi M, Oldenburg B, Dotan I, Marteau P, Ardizzone A, Baumgart DC, D'Haens G, Gionchetti P, Portela F, Vucelic B, Söderholm J, Escher J, Koletzko S, Kolho K-L, Lukas M, Mottet C, Tilg H, Vermeire S, Carbonnel F, Cole A, Novacek G, Reinshagen M, Tsianos E, Herrlinger K, Bouhnik Y, Kiesslich R, Stange E, Travis S, Lindsay J. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. *Journal of Crohn's and Colitis.* 2010;4(1):63–101. doi:10.1016/j.crohns.2009.09.009
79. Dignass A, van Assche G, Lindsay JO, Lémann M, Söderholm J, Colombel JF, Danese S, D'Hoore A, Gassull M, Gomollón F, Hommes DW, Michetti P, O'Morain C, öresland T, Windsor A, Stange EF, Travis SPL, for the European Crohn's and Colitis Organisation. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *Journal of Crohn's and Colitis.* 2010;4(1):28–62. doi:10.1016/j.crohns.2009.12.002
80. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, Blank MA, Johanns J, Gao L-L, Miao Y, Adedokun OJ, Sands BE, Hanauer SB, Vermeire S, Targan S, Ghosh S, Villiers WJ de, Colombel J-F, Tulassay Z, Seidler U, Salzberg BA,

- Desreumaux P, Lee SD, Loftus EV, Dieleman LA, Katz S, Rutgeerts P. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(20):1946–60. doi:10.1056/NEJMoa1602773
81. Deutscher Ärzteverlag GmbH, Ärzteblatt RD. Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen: Ustekinumab wirkt bei M. Crohn [Internet] [cited 2019 Feb 18]. Available from: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/187681/Chronisch-entzuendliche-Darm%C2%ADer%C2%ADkrank%C2%ADungen-Ustekinumab-wirkt-bei-M-Crohn>
 82. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Gasink C, Jacobstein D, Zou B, Johanns J, Sands BE, Hanauer SB, Targan S, Ghosh S, Villiers WJS de, Colombel J-F, Feagan BG. Long-term efficacy and safety of ustekinumab for Crohn's disease through the second year of therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;48(1):65–77. doi:10.1111/apt.14794
 83. Armuzzi A, Gionchetti P, Daperno M, Danese S, Orlando A, Lia Scribano M, Vecchi M, Rizzello F. Expert consensus paper on the use of Vedolizumab for the management of patients with moderate-to-severe Inflammatory Bowel Disease. *Digestive and Liver Disease*. 2016;48(4):360–70. doi:10.1016/j.dld.2015.12.016
 84. Klag T, Wehkamp J. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen: Neue Therapieformen. *Dtsch med Wochenschr*. 2018;113(13):953–9. de. doi:10.1055/a-0538-3671
 85. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Entyvio® (Vedolizumab) [Internet] [cited 2019 Mar 27]. Available from: <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/AVP/Artikel/201501/032.pdf>
 86. Schürmann G, Bode M. Morbus Crohn-Chirurgie. *Chirurg*. 2002;73(11):1138–50. doi:10.1007/s00104-002-0560-z
 87. Operative management of Crohn disease of the small bowel, colon, and rectum - UpToDate [Internet]. 2019 [updated 2019 Feb 11; cited 2019 Feb 18]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/operative-management-of-crohn-disease-of-the-small-bowel-colon-and-rectum>
 88. Solberg IC, Vatn MH, Hoie O, Stray N, Sauar J, Jahnsen J, Moum B, Lygren I. Clinical course in Crohn's disease: results of a Norwegian population-based ten-year follow-up study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(12):1430–8. doi:10.1016/j.cgh.2007.09.002
 89. Song X-m, Gao X, Li M-z, Chen Z-h, Chen S-c, Hu P, He Y-l, Zhan W-h, Chen M. Clinical features and risk factors for primary surgery in 205 patients with Crohn's

- disease: Analysis of a South China cohort. *Dis Colon Rectum*. 2011;54(9):1147–54. doi:10.1097/DCR.0b013e318222ddc3
90. Farmer RG, Hawk WA, Turnbull RB. Indications for Surgery in Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 1976;71(2):245–50. doi:10.1016/S0016-5085(76)80196-5
 91. Horisberger K, Kienle P. Chirurgie beim M. Crohn. *Chirurg*. 2015;86(11):1083–94. doi:10.1007/s00104-015-0099-4
 92. Iesalnieks I, Kilger A, Glass H, Obermeier F, Agha A, Schlitt HJ. Perforating Crohn's ileitis: delay of surgery is associated with inferior postoperative outcome. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16(12):2125–30. doi:10.1002/ibd.21303
 93. Aratari A, Papi C, Leandro G, Viscido A, Capurso L, Caprilli R. Early versus late surgery for ileo-caecal Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26(10):1303–12. doi:10.1111/j.1365-2036.2007.03515.x
 94. Sands BE, Arsenault JE, Rosen MJ, Alsahli M, Bailen L, Banks P, Bensen S, Bousvaros A, Cave D, Cooley JS, Cooper HL, Edwards ST, Farrell RJ, Griffin MJ, Hay DW, John A, Lidofsky S, Olans LB, Peppercorn MA, Rothstein RI, Roy MA, Saletta MJ, Shah SA, Warner AS, Wolf JL, Vecchio J, Winter HS, Zawacki JK. Risk of early surgery for Crohn's disease: implications for early treatment strategies. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(12):2712–8. doi:10.1111/j.1572-0241.2003.08674.x
 95. Borley NR, Mortensen NJ, Jewell DP. Preventing postoperative recurrence of Crohn's disease. *British Journal of Surgery*. 1997;84(11):1493–502. doi:10.1111/j.1365-2168.1997.00548.x
 96. Whelan G, Farmer RG, Fazio VW, Goormastic M. Recurrence after surgery in Crohn's disease. Relationship to location of disease (clinical pattern) and surgical indication. *Gastroenterology*. 1985;88(6):1826–33.
 97. Lee EC, Papaioannou N. Minimal surgery for chronic obstruction in patients with extensive or universal Crohn's disease. *Ann R Coll Surg Engl*. 1982;64(4):229–33.
 98. Reese GE, Purkayastha S, Tilney HS, Roon A v., Yamamoto T, Tekkis PP. Strictureplasty vs resection in small bowel Crohn's disease: an evaluation of short-term outcomes and recurrence. *Colorectal Dis*. 2007;9(8):686–94. doi:10.1111/j.1463-1318.2006.01114.x
 99. Kasperek MS, Glatzle J, Temeltcheva T, Mueller MH, Koenigsrainer A, Kreis ME. Long-term quality of life in patients with Crohn's disease and perianal fistulas: influence

- of fecal diversion. *Dis Colon Rectum*. 2007;50(12):2067–74. doi:10.1007/s10350-007-9006-5
100. Yamamoto T, Allan RN, Keighley MRB. Audit of single-stage proctocolectomy for Crohn's disease. *Diseases of the Colon & Rectum*. 2000;43(2):249–56. doi:10.1007/BF02236990
 101. Yazdanpanah Y, Klein O, Gambiez L, Baron P, Desreumaux P, Marquis P, Cortot A, Quandalle P, Colombel JF. Impact of surgery on quality of life in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 1997;92(10):1897–900.
 102. Reese GE, Lovegrove RE, Tilney HS, Yamamoto T, Heriot AG, Fazio VW, Tekkis PP. The Effect of Crohn's Disease on Outcomes After Restorative Proctocolectomy. *Dis Colon Rectum*. 2006;50(2):239–50. doi:10.1007/s10350-006-0777-x
 103. Tekkis PP, Purkayastha S, Lanitis S, Athanasiou T, Heriot AG, Orchard TR, Nicholls RJ, Darzi AW. A comparison of segmental vs subtotal/total colectomy for colonic Crohn's disease: a meta-analysis. *Colorectal Dis*. 2006;8(2):82–90. doi:10.1111/j.1463-1318.2005.00903.x
 104. Huang W, Tang Y, Nong L, Sun Y. Risk factors for postoperative intra-abdominal septic complications after surgery in Crohn's disease: A meta-analysis of observational studies. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2015;9(3):293–301. doi:10.1093/ecco-jcc/jju028
 105. Kanazawa A, Yamana T, Okamoto K, Sahara R. Risk factors for postoperative intra-abdominal septic complications after bowel resection in patients with Crohn's disease. *Dis Colon Rectum*. 2012;55(9):957–62. doi:10.1097/DCR.0b013e3182617716
 106. Iesalnieks I, Kilger A, Glass H, Muller-Wille R, Klebl F, Ott C, Strauch U, Piso P, Schlitt HJ, Agha A. Intraabdominal septic complications following bowel resection for Crohn's disease: detrimental influence on long-term outcome. *Int J Colorectal Dis*. 2008;23(12):1167–74. doi:10.1007/s00384-008-0534-9
 107. Norgard BM, Nielsen J, Qvist N, Gradel KO, Muckadell OBS de, Kjeldsen J. Pre-operative use of anti-TNF-alpha agents and the risk of post-operative complications in patients with Crohn's disease--a nationwide cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37(2):214–24. doi:10.1111/apt.12159
 108. Yamamoto T, Allan RN, Keighley. Risk factors for intra-abdominal sepsis after surgery in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum*. 2000;43(8):1141–5.

109. Alves A, Panis Y, Bouhnik Y, Pocard M, Vicaut E, Valleur P. 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):331–6. doi:10.1007/s10350-006-0782-0
110. Tay GS, Binion DG, Eastwood D, Otterson MF. Multivariate analysis suggests improved perioperative outcome in Crohn's disease patients receiving immunomodulator therapy after segmental resection and/or strictureplasty. *Surgery*. 2003;134(4):565-72; discussion 572-3. doi:10.1016/S0039
111. Tzivanakis A, Singh JC, Guy RJ, Travis SP, Mortensen NJ, George BD. Influence of risk factors on the safety of ileocolic anastomosis in Crohn's disease surgery. *Dis Colon Rectum*. 2012;55(5):558–62. doi:10.1097/DCR.0b013e318247c433
112. Nguyen GC, Elnahas A, Jackson TD. The impact of preoperative steroid use on short-term outcomes following surgery for inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2014;8(12):1661–7. doi:10.1016/j.crohns.2014.07.007
113. Rizzo G, Armuzzi A, Pugliese D, Verbo A, Papa A, Mattana C, Rapaccini GL, Guidi L, Coco C. Anti-TNF-alpha therapies do not increase early postoperative complications in patients with inflammatory bowel disease. An Italian single-center experience. *Int J Colorectal Dis*. 2011;26(11):1435–44. doi:10.1007/s00384-011-1236-2
114. El-Hussuna A, Andersen J, Bisgaard T, Jess P, Henriksen M, Oehlenschläger J, Thorlacius-Ussing O, Olaison G. Biologic treatment or immunomodulation is not associated with postoperative anastomotic complications in abdominal surgery for Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol*. 2012;47(6):662–8. doi:10.3109/00365521.2012.660540
115. Myrelid P, Olaison G, Sjö Dahl R, Nyström P-O, Almer S, Andersson P. Thiopurine Therapy Is Associated with Postoperative Intra-Abdominal Septic Complications in Abdominal Surgery for Crohn's Disease. *Diseases of the Colon & Rectum*. 2009;52(8):1387–94. doi:10.1007/DCR.0b013e3181a7ba96
116. Aberra FN, Lewis JD, Hass D, Rombeau JL, Osborne B, Lichtenstein GR. Corticosteroids and immunomodulators: Postoperative infectious complication risk in inflammatory bowel disease patients. *Gastroenterology*. 2003;125(2):320–7.
117. Afzali A, Park CJ, Zhu K, Hu JK, Sharma P, Sinanan MN, Lee SD. Preoperative Use of Methotrexate and the Risk of Early Postoperative Complications in Patients with

- Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(8):1887–95.
doi:10.1097/MIB.0000000000000780
118. Morar PS, Hodgkinson JD, Thalayasingam S, Koysombat K, Purcell M, Hart AL, Warusavitarne J, Faiz O. Determining Predictors for Intra-abdominal Septic Complications Following Ileocolonic Resection for Crohn's Disease--Considerations in Pre-operative and Peri-operative Optimisation Techniques to Improve Outcome. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2015;9(6):483–91. doi:10.1093/ecco-jcc/jjv051
 119. Waterland P, Athanasiou T, Patel H. Post-operative abdominal complications in Crohn's disease in the biological era: Systematic review and meta-analysis. *WJGS*. 2016;8(3):274–83. doi:10.4240/wjgs.v8.i3.274
 120. Rosenfeld G, Qian H, Bressler B. The risks of post-operative complications following pre-operative infliximab therapy for Crohn's disease in patients undergoing abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 2013;7(11):868–77. doi:10.1016/j.crohns.2013.01.019
 121. Kopylov U, Ben-Horin S, Zmora O, Eliakim R, Katz LH. Anti-tumor necrosis factor and postoperative complications in Crohn's disease: Systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18(12):2404–13. doi:10.1002/ibd.22954
 122. Billioud V, Ford AC, Tedesco ED, Colombel J-F, Roblin X, Peyrin-Biroulet L. Preoperative use of anti-TNF therapy and postoperative complications in inflammatory bowel diseases: A meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 2013;7(11):853–67. doi:10.1016/j.crohns.2013.01.014
 123. Brouquet A, Maggiori L, Zerbib P, Lefevre JH, Denost Q, Germain A, Cotte E, Beyer-Berjot L, Munoz-Bongrand N, Desfourneaux V, Rahili A, Duffas J-P, Pautrat K, Denet C, Bridoux V, Meurette G, Faucheron J-L, Loriau J, Guillon F, Vicaut E, Benoist S, Panis Y. Anti-TNF Therapy Is Associated With an Increased Risk of Postoperative Morbidity After Surgery for Ileocolonic Crohn Disease: Results of a Prospective Nationwide Cohort. *Ann Surg*. 2018;267(2):221–8. doi:10.1097/SLA.0000000000002017
 124. Nasir BS, Dozois EJ, Cima RR, Pemberton JH, Wolff BG, Sandborn WJ, Loftus EV, Larson DW. Perioperative anti-tumor necrosis factor therapy does not increase the rate of early postoperative complications in Crohn's disease. *J Gastrointest Surg*. 2010;14(12):1859-65; discussion 1865-6. doi:10.1007/s11605-010-1341-5

125. Zuo L, Li Y, Wang H, Zhu W, Zhang W, Gong J, Li N, Li J. A Practical Predictive Index for Intra-abdominal Septic Complications After Primary Anastomosis for Crohn's Disease: Change in C-Reactive Protein Level Before Surgery. *Dis Colon Rectum*. 2015;58(8):775–81. doi:10.1097/DCR.0000000000000414
126. Lee J-S, Kim H-J, Cho H-M, Lee K-M, Kye B-H. The importance of the Crohn's disease activity index in surgery for small bowel Crohn's disease. *J Visc Surg*. 2016;153(5):339–45. doi:10.1016/j.jviscsurg.2016.04.009
127. Mijac DD, Jankovic GLJ, Jorga J, Krstic MN. Nutritional status in patients with active inflammatory bowel disease: Prevalence of malnutrition and methods for routine nutritional assessment. *European Journal of Internal Medicine*. 2010;21(4):315–9. doi:10.1016/j.ejim.2010.04.012
128. Crowell KT. Risk factors and implications of anastomotic complications after surgery for Crohn's disease. *WJGS*. 2015;7(10):237–42. doi:10.4240/wjgs.v7.i10.237
129. Serradori T, Germain A, Scherrer ML, Ayav C, Perez M, Romain B, Palot JP, Rohr S, Peyrin-Biroulet L, Bresler L. The effect of immune therapy on surgical site infection following Crohn's Disease resection. *Br J Surg*. 2013;100(8):1089–93. doi:10.1002/bjs.9152
130. Weimann A, Braga M, Harsanyi L, Laviano A, Ljungqvist O, Soeters P, Jauch KW, Kemen M, Hiesmayr JM, Horbach T, Kuse ER, Vestweber KH. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Surgery including Organ Transplantation. *ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition*. 2006;25(2):224–44. doi:10.1016/j.clnu.2006.01.015
131. Zerbib P, Koriche D, Truant S, Bouras AF, Vernier-Massouille G, Seguy D, Pruvot FR, Cortot A, Colombel JF. Pre-operative management is associated with low rate of post-operative morbidity in penetrating Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32(3):459–65. doi:10.1111/j.1365-2036.2010.04369.x
132. Smedh K, Andersson M, Johansson H, Hagberg T. Preoperative management is more important than choice of sutured or stapled anastomosis in Crohn's disease. *European Journal of Surgery*. 2002;168(3):154–7. doi:10.1080/110241502320127766
133. Brennan GT, Ha I, Hogan C, Nguyen E, Jamal MM, Bechtold ML, Nguyen DL. Does preoperative enteral or parenteral nutrition reduce postoperative complications in Crohn's disease patients: A meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2018;30(9):997–1002. doi:10.1097/MEG.0000000000001162

134. Guo Z, Guo D, Gong J, Zhu W, Zuo L, Sun J, Li N, Li J. Preoperative Nutritional Therapy Reduces the Risk of Anastomotic Leakage in Patients with Crohn's Disease Requiring Resections. *Gastroenterol Res Pract.* 2016. doi:10.1155/2016/5017856
135. Zhang M, Gao X, Chen Y, Zhi M, Chen H, Tang J, Su M, Yao J, Yang Q, Chen J, Hu P, Liu H. Body Mass Index Is a Marker of Nutrition Preparation Sufficiency Before Surgery for Crohn's Disease From the Perspective of Intra-Abdominal Septic Complications: A Retrospective Cohort Study. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(35):e1455. doi:10.1097/MD.0000000000001455
136. Simillis C, Yamamoto T, Reese GE, Umegae S, Matsumoto K, Darzi AW, Tekkis PP. A meta-analysis comparing incidence of recurrence and indication for reoperation after surgery for perforating versus nonperforating Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(1):196–205. doi:10.1111/j.1572-0241.2007.01548.x
137. Alves A, Panis Y, Bouhnik Y, Marceau C, Rouach Y, Lavergne-Slove A, Vicaut E, Valleur P. Factors That Predict Conversion in 69 Consecutive Patients Undergoing Laparoscopic Ileocecal Resection for Crohn's Disease: A Prospective Study. *Dis Colon Rectum*;48(12):2302–8. doi:10.1007/s10350-005-0190-x
138. Zhu Y, Xu H, Liu W, Qi W, Yang X, Ye L, Cao Q, Zhou W. Glasgow prognostic score is a practical predictive index for postoperative intra-abdominal septic complications after bowel resection in Crohn's disease patients. *Int J Colorectal Dis.* 2018;33(7):947–53. doi:10.1007/s00384-018-3035-5
139. Bellolio F, Cohen Z, Macrae HM, O'Connor BI, Huang H, Victor JC, McLeod RS. Outcomes following surgery for perforating Crohn's disease. *Br J Surg.* 2013;100(10):1344–8. doi:10.1002/bjs.9212
140. Post S, Betzler M, Ditfurth B v., Schürmann G, Küppers P, Herfarth C. Risks of intestinal anastomoses in Crohn's disease. *Ann Surg.* 1991;213(1):37–42.
141. Resegotti A, Astegiano M, Farina EC, Ciccone G, Avagnina G, Giustetto A, Campra D, Fronza GR. Side-to-side stapled anastomosis strongly reduces anastomotic leak rates in Crohn's disease surgery. *Dis Colon Rectum.* 2005;48(3):464–8. doi:10.1007/s10350-004-0786-6
142. Choy PY, Bissett IP, Docherty JG, Parry BR, Merrie A, Fitzgerald A. Stapled versus handsewn methods for ileocolic anastomoses. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011. doi:10.1002/14651858.CD004320.pub3

143. He X, Chen Z, Huang J, Lian L, Rouniyar S, Wu X, Lan P. Stapled side-to-side anastomosis might be better than handsewn end-to-end anastomosis in ileocolic resection for Crohn's disease: A meta-analysis. *Dig Dis Sci.* 2014;59(7):1544–51. doi:10.1007/s10620-014-3039-0
144. Feng J-S, Li J-Y, Yang Z, Chen X-Y, Mo J-J, Li S-H. Stapled side-to-side anastomosis might be benefit in intestinal resection for Crohn's disease: A systematic review and network meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(15):e0315. doi:10.1097/MD.0000000000010315
145. Relationship between method of anastomosis and anastomotic failure after right hemicolectomy and ileo-caecal resection: An international snapshot audit. *Colorectal Disease.* 2017;19(8):e296-e311. doi:10.1111/codi.13646
146. Iesalnieks I, Hoene M, Bittermann T, Schlitt HJ, Hackl C. Mechanical Bowel Preparation (MBP) Prior to Elective Colorectal Resections in Crohn's Disease Patients. *Inflamm Bowel Dis.* 2018;24(4):908–15. doi:10.1093/ibd/izx088
147. Shental O, Tulchinsky H, Greenberg R, Klausner JM, Avital S. Positive histological inflammatory margins are associated with increased risk for intra-abdominal septic complications in patients undergoing ileocolic resection for Crohn's disease. *Dis Colon Rectum.* 2012;55(11):1125–30. doi:10.1097/DCR.0b013e318267c74c
148. Sharma A, Chinn BT. Preoperative Optimization of Crohn Disease. *Clin Colon Rectal Surg.* 2013;26(2):75–9. doi:10.1055/s-0033-1348044
149. Yamamoto T, Nakahigashi M, Umegae S, Kitagawa T, Matsumoto K. Impact of long-term enteral nutrition on clinical and endoscopic recurrence after resection for Crohn's disease: A prospective, non-randomized, parallel, controlled study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25(1):67–72. doi:10.1111/j.1365-2036.2006.03158.x
150. O'Moráin C, Segal AW, Levi AJ. Elemental diet as primary treatment of acute Crohn's disease: A controlled trial. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1984;288(6434):1859–62.
151. Hartman C, Eliakim R, Shamir R. Nutritional status and nutritional therapy in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol.* 2009;15(21):2570–8. doi:10.3748/wjg.15.2570
152. Wang H, Zuo L, Zhao J, Dong J, Li Y, Gu L, Gong J, Liu Q, Zhu W. Impact of Preoperative Exclusive Enteral Nutrition on Postoperative Complications and

- Recurrence After Bowel Resection in Patients with Active Crohn's Disease. *World J Surg.* 2016;40(8):1993–2000. doi:10.1007/s00268-016-3488-z
153. Yamamoto T, Nakahigashi M, Shimoyama T, Umegae S. Does preoperative enteral nutrition reduce the incidence of surgical complications in patients with Crohn's disease?: A case-matched study. *Colorectal Disease.* 2019;22(5):554–61. doi:10.1111/codi.14922
 154. Altomare R, Damiano G, Abruzzo A, Palumbo V, Tomasello G, Buscemi S, Lo Monte A. Enteral Nutrition Support to Treat Malnutrition in Inflammatory Bowel Disease. *Nutrients.* 2015;7(4):2125–33. doi:10.3390/nu7042125
 155. Forbes A, Escher J, Hébuterne X, Kłęk S, Krznaric Z, Schneider S, Shamir R, Stardelova K, Wierdsma N, Wiskin AE, Bischoff SC. ESPEN guideline: Clinical nutrition in inflammatory bowel disease. *Clinical Nutrition.* 2017;36(2):321–47. doi:10.1016/j.clnu.2016.12.027
 156. Thomas DR. Totale parenterale Ernährung (TPE) - Ernährungsbedingte Störungen - MSD Manual Profi-Ausgabe [Internet] [cited 2020 Apr 13]. Available from: <https://www.msmanuals.com/de-de/profi/ern%C3%A4hrungsbedingte-st%C3%B6rungen/unterst%C3%BCtzende-ma%C3%9Fnahmen-zur-ern%C3%A4hrung/totale-parenterale-ern%C3%A4hrung-tpe>
 157. Lazarev M, Ullman T, Schraut WH, Kip KE, Saul M, Regueiro M. Small bowel resection rates in Crohn's disease and the indication for surgery over time: Experience from a large tertiary care center. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16(5):830–5. doi:10.1002/ibd.21118
 158. Nastro P, Knowles CH, McGrath A, Heyman B, Porrett TRC, Lunniss PJ. Complications of intestinal stomas. *Br J Surg.* 2010;97(12):1885–9. doi:10.1002/bjs.7259
 159. Giannakopoulos GF, Veenhof AAFA, van der Peet DL, Sietses C, Meijerink WJHJ, Cuesta MA. Morbidity and complications of protective loop ileostomy. *Colorectal Dis.* 2009;11(6):609–12. doi:10.1111/j.1463-1318.2008.01690.x
 160. Harris DA, Egbeare D, Jones S, Benjamin H, Woodward A, Foster ME. Complications and mortality following stoma formation. *Ann R Coll Surg Engl.* 2005;87(6):427–31. doi:10.1308/003588405X60713

161. Caricato M, Ausania F, Ripetti V, Bartolozzi F, Campoli G, Coppola R. Retrospective analysis of long-term defunctioning stoma complications after colorectal surgery. *Colorectal Dis.* 2007;9(6):559–61. doi:10.1111/j.1463-1318.2006.01187.x
162. Rondelli F, Reboldi P, Rulli A, Barberini F, Guerrisi A, Izzo L, Bolognese A, Covarelli P, Boselli C, Becattini C, Noya G. Loop ileostomy versus loop colostomy for fecal diversion after colorectal or coloanal anastomosis: A meta-analysis. *Int J Colorectal Dis.* 2009;24(5):479–88. doi:10.1007/s00384-009-0662-x
163. Goyer P, Alves A, Bretagnol F, Bouhnik Y, Valleur P, Panis Y. Impact of complex Crohn's disease on the outcome of laparoscopic ileocecal resection: a comparative clinical study in 124 patients. *Dis Colon Rectum.* 2009;52(2):205–10. doi:10.1007/DCR.0b013e31819c9c08
164. Mege D, Bege T, Beyer-Berjot L, Loundou A, Grimaud J-C, Brunet C, Berdah S. Does faecal diversion prevent morbidity after ileocecal resection for Crohn's disease?: Retrospective series of 80 cases. *ANZ J Surg.* 2017;87(9):E74-E79. doi:10.1111/ans.13034
165. Myrelid P, Söderholm JD, Olaison G, Sjö Dahl R, Andersson P. Split stoma in resectional surgery of high-risk patients with ileocolonic Crohn's disease. *Colorectal Disease.* 2012;14(2):188–93. doi:10.1111/j.1463-1318.2011.02578.x
166. Iesalnieks I, Kilger A, Kalisch B, Obermeier F, Schlitt HJ, Agha A. Treatment of the anastomotic complications in patients with Crohn's disease. *Int J Colorectal Dis.* 2011;26(2):239–44. doi:10.1007/s00384-010-1031-5
167. Regadas FSP, Pinto RA, Murad-Regadas SM, Canedo JA, Leal M, Nogueiras JJ, Wexner SD. Short-term outcome of infliximab and other medications on patients with inflammatory bowel disease undergoing ileostomy reversal. *Colorectal Disease.* 2011;13(5):555–60. doi:10.1111/j.1463-1318.2010.02186.x
168. Petit T, Maurel J, Lebreton G, Javois C, Gignoux M, Segol P. Results and indications of lateral ileostomy functionally terminated in colorectal surgery [Resultats et indications de l'ileostomie laterale fonctionnellement terminalisee en chirurgie colo-rectale]. *Ann Chir.* 1999;53(10):949–53. fre.
169. Francois Y, Griot JB, Molter A, Gilly FN, Carry PY, Sayag A, Vignal J. Morbidity of lateral loop ileostomy [Morbidity de l'ileostomie laterale de protection]. *Ann Chir.* 1996;50(4):325–9. fre.

170. Post S, Herfarth C, Schumacher H, Golling M, Schürmann G, Timmermanns G. Experience with ileostomy and colostomy in Crohn's disease. *Br. J. Surg.* 1995;82(12):1629–33. doi:10.1002/bjs.1800821213
171. Post S, Schürmann G, Herfarth C. [Enterostomy in Crohn disease]. *Chirurg.* 1991;62(4):306–13. ger.
172. Iesalnieks I, Zülke C, Schlitt HJ. Temporäres Stoma bei Patienten mit M. Crohn: Risiken und Prognose der Rückverlagerung. *Zentralbl Chir.* 2011;136(05). doi:10.1055/s-0031-1289033
173. Weindl et al. Wiederherstellung der Darmpassage nach diskonnektierender rechtsseitiger Kolonresektion. *coloproctology.* 2017;39(2):158.
174. Hirsch A, Yarur AJ, Dezheng H, Rodriquez D, Cleveland NK, Ali T, Hurst RD, Umanskiy K, Hyman N, Colwell J, Rubin DT. Penetrating Disease, Narcotic Use, and Loop Ostomy Are Associated with Ostomy and IBD-related Complications After Ostomy Surgery in Crohn's Disease Patients. *J Gastrointest Surg*;19(10):1852–61. doi:10.1007/s11605-015-2908-y
175. Baker ML, Williams RN, Nightingale JMD. Causes and management of a high-output stoma. *Colorectal Disease.* 2011;13(2):191–7. doi:10.1111/j.1463-1318.2009.02107.x
176. Adler G, Beckh K, Böhm BO, Brambs HJ, Herbay A v., Starlinger M. *Morbus Crohn - Colitis ulcerosa*: Springer Berlin Heidelberg; 2013.
177. Chang L, Tsai J-S, Huang S-J, Shih C-C. Evaluation of infectious complications of the implantable venous access system in a general oncologic population. *Am J Infect Control.* 2003;31(1):34–9.
178. Sotir MJ, Lewis C, Bisher EW, Ray SM, Soucie JM, Blumberg HM. Epidemiology of device-associated infections related to a long-term implantable vascular access device. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1999;20(3):187–91. doi:10.1086/501609
179. Groeger JS, Lucas AB, Thaler HT, Friedlander-Klar H, Brown AE, Kiehn TE, Armstrong D. Infectious morbidity associated with long-term use of venous access devices in patients with cancer. *Ann Intern Med.* 1993;119(12):1168–74.
180. Herrmann KA, Waggerhauser T, Helmberger T, Heinemann V, Sitttek H, Reiser M. Interventionell-radiologische perkutane Implantation intravenöser Port-Katheter-Systeme. *Der Radiologe.* 1999;39(9):777–82. doi:10.1007/s001170050575

181. Mack D, Becker P, Chatterjee I, Dobinsky S, Knobloch JKM, Peters G, Rohde H, Herrmann M. Mechanisms of biofilm formation in *Staphylococcus epidermidis* and *Staphylococcus aureus*: Functional molecules, regulatory circuits, and adaptive responses. *Int J Med Microbiol.* 2004;294(2-3):203–12.
doi:10.1016/j.ijmm.2004.06.015
182. Lebeaux D, Fernandez-Hidalgo N, Chauhan A, Lee S, Ghigo J-M, Almirante B, Beloin C. Management of infections related to totally implantable venous-access ports: Challenges and perspectives. *Lancet Infect Dis.* 2014;14(2):146–59.
doi:10.1016/S1473-3099(13)70266-4
183. Herbay A, Adler G, Starlinger M. *Morbus Crohn Colitis ulcerosa*: Springer Berlin Heidelberg; 2013.
184. Nguyen GC, Sam J. Rising prevalence of venous thromboembolism and its impact on mortality among hospitalized inflammatory bowel disease patients. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(9):2272–80. doi:10.1111/j.1572-0241.2008.02052.x
185. Bernstein CN, Blanchard JF, Houston DS, Wajda A. The incidence of deep venous thrombosis and pulmonary embolism among patients with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Thromb Haemost.* 2001;85(3):430–4.
186. Fumery M, Xiaocang C, Dauchet L, Gower-Rousseau C, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Thromboembolic events and cardiovascular mortality in inflammatory bowel diseases: a meta-analysis of observational studies. *J Crohns Colitis.* 2014;8(6):469–79.
doi:10.1016/j.crohns.2013.09.021
187. Grainge MJ, West J, Card TR. Venous thromboembolism during active disease and remission in inflammatory bowel disease: a cohort study. *Lancet.* 2010;375(9715):657–63. doi:10.1016/S0140-6736(09)61963-2
188. Bollen L, Vande CN, Ballet V, van Assche G, Ferrante M, Vermeire S, Gils A. Thromboembolism as an important complication of inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2016;28(1):1–7. doi:10.1097/MEG.0000000000000495
189. Zegos P, Kouklakis G, Saibil F. Inflammatory bowel disease and thromboembolism. *World J Gastroenterol.* 2014;20(38):13863–78. doi:10.3748/wjg.v20.i38.13863
190. Wallaert JB, Martino RR de, Marsicovetere PS, Goodney PP, Finlayson SRG, Murray JJ, Holubar SD. Venous thromboembolism after surgery for inflammatory bowel

- disease: Are there modifiable risk factors? Data from ACS NSQIP. *Dis Colon Rectum*. 2012;55(11):1138–44. doi:10.1097/DCR.0b013e3182698f60
191. Hachenberg T, Sentürk M, Jannasch O, Lippert H. Postoperative Wundinfektionen. *Anaesthesist*. 2010;59(9):851–68. De;de. doi:10.1007/s00101-010-1789-4
 192. Keighley MR, Eastwood D, Ambrose NS, Allan RN, Burdon DW. Incidence and microbiology of abdominal and pelvic abscess in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1982;83(6):1271–5.
 193. Sitges-Serra A, Lopez MJ, Girvent M, Almirall S, Sancho JJ. Postoperative enterococcal infection after treatment of complicated intra-abdominal sepsis. *Br J Surg*. 2002;89(3):361–7. doi:10.1046/j.0007-1323.2001.02023.x
 194. Montravers P, Mohler J, Saint Julien L, Carbon C. Evidence of the proinflammatory role of *Enterococcus faecalis* in polymicrobial peritonitis in rats. *Infect Immun*. 1997;65(1):144–9.
 195. Morvan A-C, Hengy B, Garrouste-Orgeas M, Ruckly S, Forel J-M, Argaud L, Rimmelé T, Bedos J-P, Azoulay E, Dupuis C, Mourvillier B, Schwebel C, Timsit J-F. Impact of species and antibiotic therapy of enterococcal peritonitis on 30-day mortality in critical care—an analysis of the OUTCOMEREA database. *Crit Care*. 2019;307(23). doi:10.1186/s13054-019-2581-8
 196. Hygienemaßnahmen zur Prävention der Infektion durch Enterokokken mit speziellen Antibiotikaresistenzen. *Bundesgesundheitsbl*. 2018;61(10):1310–61. de. doi:10.1007/s00103-018-2811-2
 197. Teppler H, McCarroll K, Gesser RM, Woods GL. Surgical infections with enterococcus: outcome in patients treated with ertapenem versus piperacillin-tazobactam. *Surg Infect (Larchmt)*. 2002;3(4):337–49. doi:10.1089/109629602762539553
 198. Shogan BD, Belogortseva N, Luong PM, Zaborin A, Lax S, Bethel C, Ward M, Muldoon JP, Singer M, An G, Umanskiy K, Konda V, Shakhsher B, Luo J, Klabbbers R, Hancock LE, Gilbert J, Zaborina O, Alverdy JC. Collagen degradation and MMP9 activation by *Enterococcus faecalis* contribute to intestinal anastomotic leak. *Sci Transl Med*. 2015;7(286). doi:10.1126/scitranslmed.3010658
 199. Weber C. Gut microbiota: Commensal bacteria and intestinal surgery complications. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12(7):371. doi:10.1038/nrgastro.2015.92

200. J. Pochhammer, A. Kramer, M. Schäffer. Enterokokken und postoperative Wundinfektionen. *Chirurg*. 2017;88(5):377–84. de. doi:10.1007/s00104-017-0388-1
201. Beltzer C, Vetter M, Axt S, Bachmann R, Schmidt R. Einfluss der Darmvorbereitung auf Wundinfektionen und Anastomoseninsuffizienzen bei elektiven Kolonresektionen: Ergebnisse einer retrospektiven Studie mit 260 Patienten. *Chirurg*. 2020;91(6):491–501. de. doi:10.1007/s00104-019-01099-1
202. Kwiatt M, Kawata M. Avoidance and Management of Stomal Complications. *Clin Colon Rectal Surg*. 2013;26(2):112–21. doi:10.1055/s-0033-1348050
203. Bass EM, Del Pino A, Tan A, Pearl RK, Orsay CP, Abcarian H. Does preoperative stoma marking and education by the enterostomal therapist affect outcome? *Dis Colon Rectum*. 1997;40(4):440–2.
204. Ambe PC, Kurz NR, Nitschke C, Odeh SF, Möslein G, Zirngibl H. Intestinal Ostomy. *Dtsch Arztebl Int*. 2018;115(11):182–7. doi:10.3238/arztebl.2018.0182
205. Shabbir J, Britton DC. Stoma complications: a literature overview. *Colorectal Disease*. 2010;12(10):958–64. doi:10.1111/j.1463-1318.2009.02006.x
206. Ambe R, Campbell L, Cagir B. A Comprehensive Review of Strictureplasty Techniques in Crohn’s Disease: Types, Indications, Comparisons, and Safety. *J Gastrointest Surg*. 2012;16(1):209–17. doi:10.1007/s11605-011-1651-2
207. Carne PWG, Robertson GM, Frizelle FA. Parastomal hernia. *Br J Surg*. 2003;90(7):784–93. doi:10.1002/bjs.4220
208. Shellito PC. Complications of abdominal stoma surgery. *Dis Colon Rectum*. 1998;41(12):1562–72.
209. Ginsberg B, Gruber G, Hofmann G, Karg-Straninger R, Summa S, Szliska C. Komplikationen bei Stoma. In: Gruber G, editor. *Ganzheitliche Pflege bei Patienten mit Stoma, Praxis und Beratung - stationär und ambulant*. Berlin, Heidelberg, s.l.: Springer Berlin Heidelberg; 2017. p. 185–224.
210. Cairns BA, Herbst CA, Sartor BR, Briggaman RA, Koruda MJ. Peristomal pyoderma gangrenosum and inflammatory bowel disease. *Arch Surg*. 1994;129(7):769–72.
211. Malik T, Lee MJ, Harikrishnan AB. The incidence of stoma related morbidity - a systematic review of randomised controlled trials. *Ann R Coll Surg Engl*. 2018;100(7):501–8. doi:10.1308/rcsann.2018.0126

212. Arumugam PJ, Bevan L, Macdonald L, Watkins AJ, Morgan AR, Beynon J, Carr ND. A prospective audit of stomas--analysis of risk factors and complications and their management. *Colorectal Dis.* 2003;5(1):49–52.
213. Cottam J, Richards K, Hasted A, Blackman A. Results of a nationwide prospective audit of stoma complications within 3 weeks of surgery. *Colorectal Dis.* 2007;9(9):834–8. doi:10.1111/j.1463-1318.2007.01213.x
214. Takahashi K, Funayama Y, Fukushima K, Shibata C, Ogawa H, Kumagai E, Sasaki I. Stoma-Related Complications in Inflammatory Bowel Disease. *Dig Surg.* 2008;25(1):16–20. doi:10.1159/000117818
215. Fonkalsrud EW, Thakur A, Roof L. Comparison of loop versus end ileostomy for fecal diversion after restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. *J Am Coll Surg.* 2000;190(4):418–22.
216. Hoentjen F, Colwell JC, Hanauer SB. Complications of peristomal recurrence of Crohn's disease: a case report and a review of literature. *J Wound Ostomy Continence Nurs.* 2012;39(3):297–301. doi:10.1097/WON.0b013e3182487189
217. Ecker K, Gierend M, Kreissler-Haag D, Feifel G. Reoperations at the ileostomy in Crohn's disease reflect inflammatory activity rather than surgical stoma complications alone. *Int J Colorectal Dis.* 2001;16(2):76–80. doi:10.1007/s003840000279
218. Amiot A, Gornet J-M, Baudry C, Munoz-Bongrand N, Auger M, Simon M, Allez M, Cattan P, Sarfati E, Lémann M. Crohn's disease recurrence after total proctocolectomy with definitive ileostomy. *Digestive and Liver Disease.* 2011;43(9):698–702. doi:10.1016/j.dld.2011.02.017
219. Chapman SJ, Wood B, Drake TM, Young N, Jayne DG. Systematic Review and Meta-analysis of Prophylactic Mesh During Primary Stoma Formation to Prevent Parastomal Hernia. *Dis Colon Rectum.* 2019;60(1):107–15. doi:10.1097/DCR.0000000000000670
220. Jones HG, Rees M, Aboumarzouk OM, Brown J, Cragg J, Billings P, Carter B, Chandran P. Prosthetic mesh placement for the prevention of parastomal herniation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018. doi:10.1002/14651858.CD008905.pub3
221. Migdanis A, Koukoulis G, Mamaloudis I, Baloyiannis I, Migdanis I, Kanaki M, Malissiova E, Tzovaras G. Administration of an Oral Hydration Solution Prevents Electrolyte and Fluid Disturbances and Reduces Readmissions in Patients With a

- Diverting Ileostomy After Colorectal Surgery: A Prospective, Randomized, Controlled Trial. *Dis Colon Rectum*. 2018;61(7):840–6. doi:10.1097/DCR.0000000000001082
222. Chen SY, Stem M, Cerullo M, Canner JK, Gearhart SL, Safar B, Fang SH, Efron JE. Predicting the Risk of Readmission From Dehydration After Ileostomy Formation: The Dehydration Readmission After Ileostomy Prediction Score. *Dis Colon Rectum*. 2018;61(12):1410–7. doi:10.1097/DCR.0000000000001217
223. Person B, Ifargan R, Lachter J, Duek SD, Kluger Y, Assalia A. The impact of preoperative stoma site marking on the incidence of complications, quality of life, and patient's independence. *Dis Colon Rectum*. 2012;55(7):783–7. doi:10.1097/DCR.0b013e31825763f0
224. Cakir SK, Ozbayir T. The effect of preoperative stoma site marking on quality of life. *Pak J Med Sci*. 2018;34(1):149–53. doi:10.12669/pjms.341.14108
225. Chaudhri S, Brown L, Hassan I, Horgan AF. Preoperative intensive, community-based vs. traditional stoma education: A randomized, controlled trial. *Dis Colon Rectum*. 2005;48(3):504–9. doi:10.1007/s10350-004-0897-0
226. Wehkamp J, Fellermann K, Herrlinger KR, Bevins CL, Stange EF. Mechanisms of disease: defensins in gastrointestinal diseases. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2005;2(9):406–15. doi:10.1038/ncpgasthep0265
227. Moussata D, Goetz M, Gloeckner A, Kerner M, Campbell B, Hoffman A, Biesterfeld S, Flourie B, Saurin JC, Galle PR, Neurath MF, Watson AJ, Kiesslich R. Confocal laser endomicroscopy is a new imaging modality for recognition of intramucosal bacteria in inflammatory bowel disease in vivo. *Gut*. 2011;60(1):26–33. doi:10.1136/gut.2010.213264
228. Meijer MJ, Mieremet-Ooms MA, van der Zon, van Duijn W, van Hogezaand RA, Sier CF, Hommes DW, Lamers CB, Verspaget HW. Increased mucosal matrix metalloproteinase-1, -2, -3 and -9 activity in patients with inflammatory bowel disease and the relation with Crohn's disease phenotype. *Dig Liver Dis*. 2007;39(8):733–9. doi:10.1016/j.dld.2007.05.010
229. Baugh MD, Perry MJ, Hollander AP, Davies, Cross SS, Lobo AJ, Taylor CJ, Evans GS. Matrix metalloproteinase levels are elevated in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 1999;117(4):814–22.

230. Gao Q, Meijer MJ, Kubben FJ, Sier CF, Kruidenier L, van Duijn W, van den Berg M, van Hogezaand RA, Lamers CB, Verspaget HW. Expression of matrix metalloproteinases-2 and -9 in intestinal tissue of patients with inflammatory bowel diseases. *Dig Liver Dis.* 2005;37(8):584–92. doi:10.1016/j.dld.2005.02.011
231. Garg P, Vijay-Kumar M, Wang L, Gewirtz AT, Merlin D, Sitaraman SV. Matrix metalloproteinase-9-mediated tissue injury overrides the protective effect of matrix metalloproteinase-2 during colitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2009;296(2):G175-84. doi:10.1152/ajpgi.90454.2008
232. Castaneda FE, Walia B, Vijay–Kumar M, Patel NR, Roser S, Kolachala VL, Rojas M, Wang L, Oprea G, Garg P, Gewirtz AT, Roman J, Merlin D, Sitaraman SV. Targeted Deletion of Metalloproteinase 9 Attenuates Experimental Colitis in Mice: Central Role of Epithelial-Derived MMP. *Gastroenterology.* 2005;129(6):1991–2008. doi:10.1053/j.gastro.2005.09.017
233. Schardey HM, Rogers S, Schopf SK, Ahnen T v., Wirth U. Sind Darmbakterien an der Entstehung der Anastomoseninsuffizienz beteiligt? *coloproctology.* 2018;40(1):1–8. doi:10.1007/s00053-017-0145-4
234. Prävention und Therapie von Infektionen in der perioperativen Medizin [Internet]. 2019 [updated 2019 Mar 19; cited 2019 Mar 30]. Available from: <https://www.mta-dialog.de/artikel/praevention-und-therapie-von-infektionen-in-der-perioperativen-medizin-1.html>
235. Chongthammakun V, Fialho A, Fialho A, Lopez R, Shen B. Correlation of the Rutgeerts score and recurrence of Crohn's disease in patients with end ileostomy. *Gastroenterol Rep (Oxf).* 2017;5(4):271–6. doi:10.1093/gastro/gow043
236. Carlsen E, Bergan AB. Loop ileostomy: Technical aspects and complications. *Eur J Surg.* 1999;165(2):140-3; discussion 144. doi:10.1080/110241599750007324
237. Perez RO, Habr-Gama A, Seid VE, Proscurshim I, Sousa AH JR, Kiss DR, Linhares M, Sapucahy M, Gama-Rodrigues J. Loop ileostomy morbidity: Timing of closure matters. *Dis Colon Rectum.* 2006;49(10):1539–45. doi:10.1007/s10350-006-0645-8
238. Chow A, Tilney HS, Paraskeva P, Jeyarajah S, Zacharakis E, Purkayastha S. The morbidity surrounding reversal of defunctioning ileostomies: a systematic review of 48 studies including 6,107 cases. *Int J Colorectal Dis.* 2009;24(6):711–23. doi:10.1007/s00384-009-0660-z

239. Lauschke H, Kaminski M, Wiedwald C, Tolba R, Hirner A. Langzeitergebnisse nach chirurgischer Therapie des Morbus Crohn [Long-term results after surgical therapy of Crohn's disease]. *Zentralbl Chir.* 2002;127(8):706–11. ger. doi:10.1055/s-2002-33578
240. Sier MF, van Gelder L, Ubbink DT, Bemelman WA, Oostenbroek RJ. Factors affecting timing of closure and non-reversal of temporary ileostomies. *Int J Colorectal Dis.* 2015;30(9):1185–92. doi:10.1007/s00384-015-2253-3
241. Knops AM, Legemate DA, Goossens A, Bossuyt PMM, Ubbink DT. Decision aids for patients facing a surgical treatment decision: A systematic review and meta-analysis. *Ann Surg.* 2013;257(5):860–6. doi:10.1097/SLA.0b013e3182864fd6
242. Canova C, Giorato E, Roveron G, Turrini P, Zanotti R. Validation of a stoma-specific quality of life questionnaire in a sample of patients with colostomy or ileostomy. *Colorectal Dis.* 2013;15(11):e692-8. doi:10.1111/codi.12324
243. Kluka S, Kristjanson LJ. Development and testing of the ostomy concerns scale: Measuring ostomy-related concerns of cancer patients and their partners. *J Wound Ostomy Continence Nurs.* 1996;23(3):166–70.
244. Olbrisch ME, Ziegler SW. Psychological adjustment and patient information in inflammatory bowel disease: Development of two assessment instruments. *J Chronic Dis.* 1982;35(8):649–58.
245. Marquis P, Marrel A, Jambon B. Quality of life in patients with stomas: The Montreux Study. *Ostomy Wound Manage.* 2003;49(2):48–55.
246. Baxter NN, Novotny PJ, Jacobson T, Maidl LJ, Sloan J, Young-Fadok TM. A Stoma Quality of Life Scale. *Diseases of the Colon & Rectum.* 2006;49(2):205–12. doi:10.1007/s10350-005-0275-6
247. Gooszen AW, Geelkerken RH, Hermans J, Lagaay MB, Gooszen HG. Quality of life with a temporary stoma: ileostomy vs. colostomy. *Dis Colon Rectum.* 2000;43(5):650–5.
248. Vonk-Klaassen SM, Vocht HM de, den Ouden MEM, Eddes EH, Schuurmans MJ. Ostomy-related problems and their impact on quality of life of colorectal cancer ostomates: A systematic review. *Qual Life Res.* 2016;25(1):125–33. doi:10.1007/s11136-015-1050-3
249. Scarpa M, Barollo M, Polese L, Keighley M. Quality of life in patients with an ileostomy. *Minerva Chir.* 2004;59(1):23–9.

250. Schiergens TS, Hoffmann V, Schobel TN, Englert GH, Kreis ME, Thasler WE, Werner J, Kasperek MS. Long-term Quality of Life of Patients With Permanent End Ileostomy: Results of a Nationwide Cross-Sectional Survey. *Dis Colon Rectum*. 2017;60(1):51–60. doi:10.1097/DCR.0000000000000732
251. Jedel S, Hood MM, Keshavarzian A. Getting Personal: A Review of Sexual Functioning, Body Image, and their Impact on Quality of Life in IBD Patients. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(4):923–38. doi:10.1097/MIB.0000000000000257
252. Pittman J, Rawl SM, Schmidt CM, Grant M, Ko CY, Wendel C, Krouse RS. Demographic and clinical factors related to ostomy complications and quality of life in veterans with an ostomy. *J Wound Ostomy Continence Nurs*. 2008;35(5):493–503. doi:10.1097/01.WON.0000335961.68113.cb
253. Lai E, Peterson AC, Liu G, Karimuddin A, Crump RT, Sutherland JM. Psychometric validation of the Stoma-QOL questionnaire in a Canadian cross-sectional sample of colostomy and ileostomy patients. *Scand J Gastroenterol*. 2018;53(6):721–6. doi:10.1080/00365521.2018.1457713
254. Danielsen AK, Burcharth J, Rosenberg J. Patient education has a positive effect in patients with a stoma: A systematic review. *Colorectal Disease*. 2013;15(6):e276-83. doi:10.1111/codi.12197
255. Coons SJ, Chongpison Y, Wendel CS, Grant M, Krouse RS. Overall quality of life and difficulty paying for ostomy supplies in the Veterans Affairs ostomy health-related quality of life study: An exploratory analysis. *Med Care*. 2007;45(9):891–5. doi:10.1097/MLR.0b013e318074ce9b
256. Eigler FW, Schaarschmidt K, Gross E. Anastomotic stoma. A variation of the Mikulicz procedure [Das Anastomosostenoma. Eine Variation des Mikulicz-Verfahrens]. *Chirurg*. 1986;57(7):465–8. ger.
257. Lange R, Fernandez ED. 25 Jahre Erfahrung mit dem Anastomosostenoma. *Zentralblatt für Chirurgie*. 2006;131(04):304–8. de. doi:10.1055/s-2006-947278
258. Rickert A, Willeke F, Kienle P, Post S. Management and outcome of anastomotic leakage after colonic surgery. *Colorectal Dis*. 2010;12(10 Online):e216-23. doi:10.1111/j.1463-1318.2009.02152.x

259. Lange R, Dominguez Fernandez E, Friedrich J, Erhard J, Eigler FW. The anastomotic stoma: A useful procedure in emergency bowel surgery. *Langenbecks Arch Chir.* 1996;381(6):333–6.
260. Oberkofler CE, Rickenbacher A, Raptis DA, Lehmann K, Villiger P, Buchli C, Grieder F, Gelpke H, Decurtins M, Tempia-Caliera AA, Demartines N, Hahnloser D, Clavien P-A, Breitenstein S. A multicenter randomized clinical trial of primary anastomosis or Hartmann's procedure for perforated left colonic diverticulitis with purulent or fecal peritonitis. *Ann Surg.* 2012;256(5):819-26; discussion 826-7.
doi:10.1097/SLA.0b013e31827324ba
261. Cirocchi R, Afshar S, Shaban F, Nascimbeni R, Vettoretto N, Di Saverio S, Randolph J, Zago M, Chiarugi M, Binda GA. Perforated sigmoid diverticulitis: Hartmann's procedure or resection with primary anastomosis-a systematic review and meta-analysis of randomised control trials. *Tech Coloproctol.* 2018;22(10):743–53.
doi:10.1007/s10151-018-1819-9
262. Lyros O, Scheuermann U, Hassan M, Mehdorn M, Niebisch S, Gockel I, Jansen-Winkeln B. Endständiges Ileostoma versus Anastomosenstoma bei Anastomoseninsuffizienz nach Hemikolektomie rechts oder Ilezökalresektion. *Zeitschrift für Gastroenterologie.* 2016;54(08):KV008. de. doi:10.1055/s-0036-1586787
263. Grott M, Horisberger K, Weiß C, Kienle P, Hardt J. Resection enterostomy versus Hartmann's procedure for emergency colonic resections. *Int J Colorectal Dis.* 2017;32(8):1171–7. doi:10.1007/s00384-017-2808-6
264. Yamamoto T. Factors affecting recurrence after surgery for Crohn's disease. *World J Gastroenterol.* 2005;11(26):3971–9. doi:10.3748/wjg.v11.i26.3971
265. Connelly TM, Messaris E. Predictors of recurrence of Crohn's disease after ileocelectomy: A review. *World J Gastroenterol.* 2014;20(39):14393–406.
doi:10.3748/wjg.v20.i39.14393
266. McLeod RS, Wolff BG, Steinhart AH, Carryer PW, O'Rourke K, Andrews DF, Blair JE, Cangemi JR, Cohen Z, Cullen JB, Chaytor RG, Greenberg GR, Jaffer NM, Jeejeebhoy KN, MacCarty RL, Ready RL, Weiland LH. Risk and significance of endoscopic/radiological evidence of recurrent Crohn's disease. *Gastroenterology.* 1997;113(6):1823–7.

267. Bordeianou L, Stein SL, Ho VP, Dursun A, Sands BE, Korzenik JR, Hodin RA. Immediate versus tailored prophylaxis to prevent symptomatic recurrences after surgery for ileocecal Crohn's disease? *Surgery*. 2011;149(1):72–8. doi:10.1016/j.surg.2010.03.009
268. Rutgeerts P, Peeters M, Hiele M, Vantrappen G, Penninx F, Aerts R, Kerremans R, Goboos K. Effect of faecal stream diversion on recurrence of Crohn's disease in the neoterminal ileum. *The Lancet*. 1991;338(8770):771–4. doi:10.1016/0140-6736(91)90663-A
269. Eshuis EJ, Slors JF, Stokkers PC, Sprangers MA, Ubbink DT, Cuesta MA, Pierik EG, Bemelman WA. Long-term outcomes following laparoscopically assisted versus open ileocolic resection for Crohn's disease. *Br J Surg*. 2010;97(4):563–8. doi:10.1002/bjs.6918
270. Stocchi L, Milsom JW, Fazio VW. Long-term outcomes of laparoscopic versus open ileocolic resection for Crohn's disease: Follow-up of a prospective randomized trial. *Surgery*. 2008;144(4):622–8. doi:10.1016/j.surg.2008.06.016
271. Eshuis EJ, Polle SW, Slors JF, Hommes DW, Sprangers MAG, Gouma DJ, Bemelman WA. Long-Term Surgical Recurrence, Morbidity, Quality of Life, and Body Image of Laparoscopic-Assisted vs. Open Ileocolic Resection for Crohn's Disease: A Comparative Study. *Dis Colon Rectum*. 2008;51(6):858–67. doi:10.1007/s10350-008-9195-6
272. Cullen G, O'toole A, Keegan D, Sheahan K, Hyland JM, O'donoghue DP. Long-term clinical results of ileocecal resection for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13(11):1369–73. doi:10.1002/ibd.20220
273. Kim NK, Senagore AJ, Luchtefeld MA, MacKeigan JM, Mazier WP, Belknap K, Chen SH. Long-term outcome after ileocecal resection for Crohn's disease. *Am Surg*. 1997;63(7):627–33.
274. van Buck Overstraeten A de, Eshuis EJ, Vermeire S, van Assche G, Ferrante M, D'Haens GR, Ponsioen CY, Belmans A, Buskens CJ, Wolthuis AM, Bemelman WA, D'Hoore A. Short- and medium-term outcomes following primary ileocaecal resection for Crohn's disease in two specialist centres. *Br J Surg*. 2017;104(12):1713–22. doi:10.1002/bjs.10595

275. Fazio VW, Marchetti F, Church M, Goldblum JR, Lavery C, Hull TL, Milsom JW, Strong SA, Oakley JR, Secic M. Effect of resection margins on the recurrence of Crohn's disease in the small bowel. A randomized controlled trial. *Ann Surg.* 1996;224(4):563–73.
276. Moskovitz D, McLeod RS, Greenberg GR, Cohen Z. Operative and environmental risk factors for recurrence of Crohn's disease. *Int J Colorect Dis.* 1999;14(4-5):224–6. doi:10.1007/s003840050215
277. Rink AD, Fischer IR, Vestweber B, Vestweber K-H. Long-term outcome of laparoscopic ileocecal resection for Crohn's disease before the era of biologics. *Int J Colorectal Dis.* 2014;29(1):127–32. doi:10.1007/s00384-013-1744-3
278. Buisson A, Chevaux J-B, Allen PB, Bommelaer G, Peyrin-Biroulet L. Review article: the natural history of postoperative Crohn's disease recurrence. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35(6):625–33. doi:10.1111/j.1365-2036.2012.05002.x
279. Onali S, Petruzzello C, Calabrese E, Condino G, Zorzi F, Sica GS, Pallone F, Biancone L. Frequency, pattern, and risk factors of postoperative recurrence of Crohn's disease after resection different from ileo-colonic. *J Gastrointest Surg.* 2009;13(2):246–52. doi:10.1007/s11605-008-0726-1
280. Hofer B, Bottger T, Hernandez-Richter T, Seifert JK, Junginger T. The impact of clinical types of disease manifestation on the risk of early postoperative recurrence in Crohn's disease. *Hepatogastroenterology.* 2001;48(37):152–5.
281. Bernell O, Lapidus A, Hellers G. Risk factors for surgery and recurrence in 907 patients with primary ileocaecal Crohn's disease. *British Journal of Surgery.* 2000;87(12):1697–701. doi:10.1046/j.1365-2168.2000.01589.x
282. Parente F, Sampietro GM, Molteni M, Greco S, Anderloni A, Sposito C, Danelli PG, Taschieri AM, Gallus S, Bianchi Porro G. Behaviour of the bowel wall during the first year after surgery is a strong predictor of symptomatic recurrence of Crohn's disease: A prospective study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20(9):959–68. doi:10.1111/j.1365-2036.2004.02245.x
283. Yang R, Gao X, Chen M, Xiao Y, Chen B, Hu P. Risk factors for initial bowel resection and postoperative recurrence in patients with Crohn disease. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi.* 2011;14(3):176–80. chi.

284. Malireddy K, Larson DW, Sandborn WJ, Loftus EV, Faubion WA, Pardi DS, Qin R, Gullerud RE, Cima RR, Wolff B, Dozois EJ. Recurrence and impact of postoperative prophylaxis in laparoscopically treated primary ileocolic Crohn disease. *Arch Surg*. 2010;145(1):42–7. doi:10.1001/archsurg.2009.248
285. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Kerremans R, Coenegrachts JL, Coremans G. Natural history of recurrent Crohn's disease at the ileocolonic anastomosis after curative surgery. *Gut*. 1984;25(6):665–72.
286. Margagnoni G, Aratari A, Mangone M, Moretti A, Spagnolo A, Fasci Spurio F, Luchetti R, Papi C. Natural history of ileo-caecal Crohn's disease after surgical resection. A long term study. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2011;57(4):335–44.
287. Lee KY, Yu CS, Lee KY, Cho YB, Park KJ, Choi G-S, Yoon SN, Yoo H. Risk Factors for Repeat Abdominal Surgery in Korean Patients with Crohn's Disease: A Multi-Center Study of a Korean Inflammatory Bowel Disease Study Group. *J Korean Soc Coloproctol*. 2012;28(4):188–94. doi:10.3393/jksc.2012.28.4.188
288. Gklavas A, Dellaportas D, Papaconstantinou I. Risk factors for postoperative recurrence of Crohn's disease with emphasis on surgical predictors. *Ann Gastroenterol*. 2017;30(6):598–612. doi:10.20524/aog.2017.0195
289. McLeod RS, Wolff BG, Ross S, Parkes R, McKenzie M. Recurrence of Crohn's disease after ileocolic resection is not affected by anastomotic type: results of a multicenter, randomized, controlled trial. *Dis Colon Rectum*. 2009;52(5):919–27. doi:10.1007/DCR.0b013e3181a4fa58
290. Dasari BV, McKay D, Gardiner K. Laparoscopic versus Open surgery for small bowel Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011. doi:10.1002/14651858.CD006956.pub2
291. Botti F, Carrara A, Antonelli B, Quadri F, Maino M, Cesana B, Contessini-Avesani E. [The minimal bowel resection in Crohn's disease: analysis of prognostic factors on the surgical recurrence]. *Ann Ital Chir*. 2003;74(6):627–33. ita.
292. Gionchetti P, Dignass A, Danese S, Magro Dias FJ, Rogler G, Lakatos PL, Adamina M, Ardizzone S, Buskens CJ, Sebastian S, Laureti S, Sampietro GM, Vucelic B, van der Woude, C. Janneke, Barreiro-de Acosta M, Maaser C, Portela F, Vavricka SR, Gomollón F. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and

Management of Crohn's Disease 2016: Part 2: Surgical Management and Special Situations. *J Crohns Colitis*. 2017;11(2):135–49. doi:10.1093/ecco-jcc/jjw169

293. Regueiro M, Feagan BG, Zou B, Johans J, Blank MA, Chevrier M, Plevy S, Popp J, Cornillie FJ, Lukas M, Danese S, Gionchetti P, Hanauer SB, Reinisch W, Sandborn WJ, Sorrentino D, Rutgeerts P, Debinski H, Florin T, Hetzel D, Lawrance I, Radford-Smith G, Sloss A, Sorrentino D, Gassner S, Haas T, Reicht G, Reinisch W, Strasser M, Vogelsang H, Bossuyt P, DeWit O, D'Haens G, Franchimont D, Louis E, Vermeire S, Bernstein CN, Bourdages R, Chiba N, Dhalla SS, Feagan BG, Fedorak RN, Lachance JR, Panaccione R, Ropeleski M, Singh Salh B, Lukas M, Colombel J-F, Allez M, Desreumaux P, Dupas JL, Grimaud J-C, Hebuterne X, Laharie D, Lerebours E, Peyrin-Biroulet L, Reimund J-M, Viennot S, Zerbib F, Antoni C, Atreya R, Baumgart DC, Berg C, Boecker U, Bramkamp G, Bünning C, Ehehalt R, Howaldt S, Kucharzik T, Lamprecht HG, Mudter J, Preiss JC, Schreiber S, Seidler U, Altorjay I, Banai J, Lakatos PL, Varga M, Vincze A, Avni-Biron I, Fishman S, Fraser GM, Goldin E, Rachmilewitz D, Annese V, Ardizzone S, Biancone L, Bossa F, Danese S, Fries W, Gionchetti P, Maconi G, Terrosu G, Usai P, D'Haens GR, Geary RB, Hill J, Rowbotham DS, Schultz M, Stubbs RS, Wallace D, Walmsley RS, Wyeth J, Malecka-Panas E, Paradowski L, Regula J, Beales IP, Campbell S, Hawthorne AB, Parkes M, Travis SP, Achkar JP, Behm BW, Bickston SJ, Brown KJ, Chiorean MV, DeVilliers WJS, Elliott DE, Grunkmeier D, Hamilton JW, Hanauer SB, Hanson JS, Hardi R, Helper DJ, Herfarth H, Higgins PDR, Holderman WH, Kottoor R, Kreines MD, Leman BI, Li X, Loftus Jr. EV, Noar M, Oikonomou I, Onken J, Peterson KA, Phillips RP, Randall CW, Ricci M, Ritter T, Rubin DT, Safdi M, Sandborn WJ, Sauberman L, Scherl E, Schwarz RP, Sedghi S, Shafran I, Sninsky CA, Stein I, Swoger J, Vecchio J, Weinberg DI, Wruble LD, Yajnik V, Younes Z. Infliximab Reduces Endoscopic, but Not Clinical, Recurrence of Crohn's Disease After Ileocolonic Resection. *Gastroenterology*. 2016;150(7):1568–78. doi:10.1053/j.gastro.2016.02.072
294. Welsch T, Hinz U, Löffler T, Muth G, Herfarth C, Schmidt J, Kienle P. Early re-laparotomy for post-operative complications is a significant risk factor for recurrence after ileocaecal resection for Crohn's disease. *Int J Colorectal Dis*. 2007;22(9):1043–9. doi:10.1007/s00384-007-0309-8

295. Riss S, Schuster I, Papay P, Herbst F, Mittlböck M, Chitsabesan P, Stift A. Surgical recurrence after primary ileocolic resection for Crohn's disease. *Tech Coloproctol.* 2014;18(4):365–71. doi:10.1007/s10151-013-1061-4
296. Caprilli R, Corrao G, Taddei G, Tonelli F, Torchio P, Viscido A. Prognostic factors for postoperative recurrence of Crohn's disease. Gruppo Italiano per lo Studio del Colon e del Retto (GISC). *Dis Colon Rectum.* 1996;39(3):335–41.
297. Sachar DB, Lemmer E, Ibrahim C, Edden Y, Ullman T, Ciardulo J, Roth E, Greenstein AJ, Bauer JJ. Recurrence patterns after first resection for stricturing or penetrating Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15(7):1071–5. doi:10.1002/ibd.20872
298. Yamamoto T, Watanabe T. Strategies for the prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease. *Colorectal Dis.* 2013;15(12):1471–80. doi:10.1111/codi.12326
299. Maggiori L, Brouquet A, Zerbib P, Lefevre JH, Denost Q, Germain A, Cotte E, Beyer-Berjot L, Munoz-Bongrand N, Desfourneaux V, Rahili A, Duffas J-P, Pautrat K, Denet C, Bridoux V, Meurette G, Faucheron J-L, Loriau J, Souche R, Vicaut E, Panis Y, Benoist S. Penetrating Crohn Disease Is Not Associated With a Higher Risk of Recurrence After Surgery: A Prospective Nationwide Cohort Conducted by the Getaid Chirurgie Group. *Ann Surg.* 2019;270(5):827–34. doi:10.1097/SLA.0000000000003531
300. Brignola C, Cottone M, Pera A, Ardizzone S, Scribano ML, Franchis R de, D'Arienzo A, D'Albasio G, Pennestri D. Mesalamine in the prevention of endoscopic recurrence after intestinal resection for Crohn's disease. Italian Cooperative Study Group. *Gastroenterology.* 1995;108(2):345–9.
301. Unkart JT, Anderson L, Li E, Miller C, Yan Y, Gu CC, Chen J, Stone CD, Hunt S, Dietz DW. Risk Factors for Surgical Recurrence after Ileocolic Resection of Crohn's Disease. *Dis Colon Rectum.* 2008;51(8):1211–6. doi:10.1007/s10350-008-9348-7
302. Hanauer SB, Korelitz BI, Rutgeerts P, Peppercorn MA, Thisted RA, Cohen RD, Present DH. Postoperative maintenance of Crohn's disease remission with 6-mercaptopurine, mesalamine, or placebo: A 2-year trial. *Gastroenterology.* 2004;127(3):723–9.
303. Huang H, Xu S, Huang F, Wang X, Chen Y, Xu Z. A Meta-Analysis of Efficacy and Safety of Infliximab for Prevention of Postoperative Recurrence in Patients with Crohn's Disease. *Biomed Res Int.* 2018. doi:10.1155/2018/2615978

304. Alvarez-Lobos M, Arostegui JI, Sans M, Tassies D, Plaza S, Delgado S, Lacy AM, Pique JM, Yague J, Panes J. Crohn's disease patients carrying Nod2/CARD15 gene variants have an increased and early need for first surgery due to stricturing disease and higher rate of surgical recurrence. *Ann Surg.* 2005;242(5):693–700.
305. Buning C, Genschel J, Buhner S, Kruger S, Kling K, Dignass A, Baier P, Bochow B, Ockenga J, Schmidt HH-J, Lochs H. Mutations in the NOD2/CARD15 gene in Crohn's disease are associated with ileocecal resection and are a risk factor for reoperation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;19(10):1073–8. doi:10.1111/j.1365-2036.2004.01967.x
306. Holzheimer RG, Molloy RG, Wittmann DH. Postoperative complications predict recurrence of Crohn's disease. *Eur J Surg.* 1995;161(2):129–35.
307. Iesalnieks I, Dederichs F, Kilger A, Schlitt HJ, Agha A. Postoperative Komplikationen nach Darmresektionen bei Patienten mit Morbus Crohn: Risiko, Behandlung, Prävention. *Zeitschrift für Gastroenterologie.* 2012;50(06):595–600. de. doi:10.1055/s-0031-1299462
308. Khoury W, Strong SA, Fazio VW, Kiran RP. Factors associated with operative recurrence early after resection for Crohn's disease. *J Gastrointest Surg.* 2011;15(8):1354–60. doi:10.1007/s11605-011-1552-4
309. Misteli H, Koh CE, Wang LM, Mortensen NJ, George B, Guy R. Myenteric plexitis at the proximal resection margin is a predictive marker for surgical recurrence of ileocaecal Crohn's disease. *Colorectal Disease.* 2015;17(4):304–10. doi:10.1111/codi.12896
310. Harper PH, Truelove SC, Lee EC, Kettlewell MG, Jewell DP. Split ileostomy and ileocolostomy for Crohn's disease of the colon and ulcerative colitis: a 20 year survey. *Gut.* 1983;24(2):106–13.