

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR CHIRURGIE
PROFESSOR DR. HANS J. SCHLITT
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

DER EINFLUSS DER PRÄOPERATIVEN DARMVORBEREITUNG BEI DARMRESEK-
TIONEN AUF DIE POSTOPERATIVE MORBIDITÄT BEI PATIENTEN MIT MORBUS
CROHN

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Melanie Vilsmeier

2022

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR CHIRURGIE
PROFESSOR DR. HANS J. SCHLITT
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

DER EINFLUSS DER PRÄOPERATIVEN DARMVORBEREITUNG BEI DARMRESEK-
TIONEN AUF DIE POSTOPERATIVE MORBIDITÄT BEI PATIENTEN MIT MORBUS
CROHN

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Melanie Vilsmeier

2022

Dekan: Prof. Dr. Dirk Hellwig
1. Berichterstatter: Prof. Dr. Christina Hackl
2. Berichterstatter: PD Dr. Arne Kandulski
Tag der mündlichen Prüfung: 08.11.2022

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	6
1.1 Morbus Crohn	6
1.2 Epidemiologie	6
1.3 Ätiologie und Pathogenese	7
1.3.1 Einfluss von Umweltfaktoren	7
1.3.1.1 Rauchen	7
1.3.1.2 Frühere Appendektomie	8
1.3.1.3 Orale Kontrazeptiva	8
1.3.1.4 Andere Umweltfaktoren	9
1.3.2 Rolle der genetischen Faktoren	9
1.3.3 Immunologische Phänomene	10
1.3.4 Mikrobiom	11
1.3.4.1 Veränderung der Diversität der Bakterienstämme	11
1.3.4.2 Pathogenität der Bakterienstämme	12
1.4 Klassifikation	13
1.4.1 Crohn's Disease Activity Index (CDAI)	13
1.4.2 Harvey-Bradshaw-Index	15
1.4.3 Van-Hees-Index	17
1.4.4 Wiener Klassifikation	18
1.4.5 Montreal-Klassifikation	20
1.5 Therapie	21
1.5.1 Medikamentöse Therapie	21
1.5.1.1 Zytostatika: Azathioprin/6-Mercaptopurin/Methotrexat	23
1.5.1.2 Biologicals/Immunmodulatoren	23
1.5.1.2.1 Anti-TNF- α -Antikörper: Infliximab und Adalimumab	23
1.5.1.2.2 Ustekinumab (Stelara)	25
1.5.1.2.3 Anti-Integrin-Antikörper: Vedolizumab	25
1.5.2 Operative Therapie	26
1.5.2.1 Indikationen und operative Strategien	26
1.5.2.2 Stomata: Indikationen, Möglichkeiten der Anlage und Komplikationen	28
1.5.2.2.1 Chirurgische Technik zur Anlage der verschiedenen Formen von Stomata	28
1.5.2.2.1.1 Endständiges Ileostoma	29
1.5.2.2.1.2 Doppelläufiges Loop-Ileostoma	30
1.5.2.2.1.3 Split-Loop-Stoma	30
1.5.2.2.2 Stomakomplikationen	31

1.5.2.3 Fisteln bei Morbus Crohn.....	31
1.5.2.4 Postoperatives Rezidiv	32
1.5.2.5 Postoperatives Kurzdarmsyndrom	32
1.5.2.6 Postoperative Morbidität	33
1.6 Risikofaktoren und deren Prävention durch präoperative Maßnahmen.....	34
1.6.1 Risikofaktor: Präoperativer Gewichtsverlust/Unterernährung/Hypoalbuminämie Prävention: Behandlung der Unterernährung	35
1.6.2 Risikofaktor: Penetrierender Krankheitsphänotyp Prävention: präoperative Abszessdrainage	36
1.6.3 Risikofaktoren: Steroide, Thiopurine, Methotrexat, Biologicals Prävention: Veränderung der präoperativen Medikation.....	37
1.6.4 Weitere mögliche Risikofaktoren.....	38
1.6.5 Weitere mögliche Präventionsmöglichkeiten.....	39
2. Patienten und Methoden.....	45
3. Fragestellung	50
4. Ergebnisse	51
4.1 Patientenkollektiv und Operationsmerkmale	51
4.2 Verteilung der Patienten mit mechanischer Darmspülung (MBP)	52
4.3 Vergleich der Basismerkmale von Patienten mit und ohne präoperative MBP.....	55
4.4 Einflussfaktoren auf postoperative intraabdominelle septische Komplikationen (IASK)	56
4.5 Postoperatives Outcome.....	59
4.6 Ergebnisse der Propensity-Score Analyse	63
5. Diskussion	65
5.1 Postoperative Komplikationen.....	65
5.2 Risikofaktoren für IASK.....	69
5.2.1 Präoperativer CRP	73
5.2.2 Präoperative Opioidaufnahme	73
5.2.3 Steroide und TNF- α -Hemmer.....	74
5.2.3.1 Steroide.....	75
5.2.3.2 TNF- α -Hemmer.....	78
5.2.4 Reduzierter Ernährungszustand.....	80
5.2.5 Penetrierende Entzündung.....	83
5.3 Prävention von IASK.....	86
5.3.1 Präoperative Optimierung.....	86
5.3.1.1 Präoperative Ernährung.....	87
5.3.1.1.1 Enterale Ernährung	88
5.3.1.1.1.1 Enterale Ernährung bei Erwachsenen.....	88

5.3.1.1.1.2 Enterale Ernährung bei Kindern	89
5.3.1.1.2 Parenterale Ernährung.....	90
5.3.1.2 Präoperatives Absetzen der Medikation von Steroiden und TNF- α -Hemmern .	91
5.3.1.3 Präoperative bzw. alleinige perkutane Abszessdrainage.....	92
5.3.1.3.1 Alleinige perkutane Abszessdrainage	93
5.3.1.3.2 Präoperative perkutane Abszessdrainage.....	94
5.3.2 Prävention postoperativer Komplikationen mittels zweizeitiger Operation.....	96
5.3.2.1 Stomaanlage	98
5.3.2.2 Stoma-assoziierte Komplikationen	100
5.3.2.3 Stomarückverlagerung	101
5.4 Darmvorbereitung	103
5.4.1 Postoperative Ergebnisse der alleinigen präoperativen MBP ohne zusätzliche orale Antibiose.....	113
5.4.2 Postoperative Ergebnisse der kombinierten präoperativen Darmvorbereitung.....	115
5.4.3 Postoperative Ergebnisse der alleinigen präoperativen oralen Antibiose ohne zusätzliche MBP	117
5.4.4 Einfluss der MBP auf das postoperative Ergebnis bei verschiedenen Krankheitsphänotypen	118
5.4.5 Verträglichkeit der Darmvorbereitung	119
5.5 Aussagekraft des postoperativen CRP	123
6. Zusammenfassung.....	129
7. Abbildungsverzeichnis	131
8. Tabellenverzeichnis.....	132
9. Literaturverzeichnis.....	134

1. Einleitung

1.1 Morbus Crohn

Eine Veröffentlichung aus dem Jahr 1932 mit dem Thema „Regional Ileitis - A Pathologic and Clinical Entity“ von den Ärzten Crohn, Ginzburg und Oppenheimer aus dem Mount Sinai Hospital in New York beschrieb erstmals die chronisch entzündlichen Läsionen des Darms. Diese Erkrankung schien die Ileozökalklappe und hauptsächlich junge Erwachsene zu betreffen, die Symptome wie Fieber und Durchfälle präsentierten (1). Die Erkrankung wurde nach Burrill Bernard Crohn benannt. Die Ursachen für Morbus Crohn sind bis heute noch weitgehend unbekannt. Medikamentöse und operative Therapien sind in Anwendung und werden laufend weiterentwickelt. In der vorliegenden Arbeit soll die Frage behandelt werden, welchen Einfluss eine präoperative mechanische Darmspülung bei Patienten mit Morbus Crohn, die sich einer elektiven kolorektalen Resektion unterziehen müssen, hat.

1.2 Epidemiologie

Für die Beurteilung der Ausbreitung einer Krankheit sind zwei Kennzahlen von Bedeutung: die Inzidenzrate und Prävalenzrate. Die Inzidenzrate beschreibt die Anzahl der neu auftretenden Erkrankungen in einer Personengruppe bestimmter Größe innerhalb eines bestimmten Zeitraums. Die Prävalenzrate gibt die Anzahl der Erkrankten in einer Personengruppe bestimmter Größe zu einem bestimmten Zeitpunkt an.

So liegt die Inzidenzrate für Morbus Crohn in Nordamerika zwischen 3,1 und 14,6 Fälle pro 100.000 Personen und Jahr, in Europa zwischen 3,9 und 7,0 Fälle, die Prävalenzrate für Nordamerika zwischen 26 und 199 Fälle pro 100.000 Personen und in Europa bei ca. 144 Fälle (2). Im 20. Jahrhundert war die Verbreitung von Morbus Crohn auf die westliche Welt konzentriert, wobei Nordeuropa, England und Nordamerika die höchsten Inzidenz- und Prävalenzraten aufwiesen. Im Laufe des 21. Jahrhunderts verbreitete sich die Krankheit weltweit. Während sich die Inzidenzraten in den westlichen, entwickelten Ländern stabilisierten, ist die Inzidenz in den Schwellenländern Asiens, Südamerikas und Afrikas, aber auch in Süd- und Zentraleuropa gestiegen. Noch ist die Prävalenz in den Schwellenländern niedrig, jedoch ist damit zu rechnen,

dass diese auf Grund der steigenden Inzidenz auch weiter zunehmen wird (2,3). Dabei beobachtet man in Europa und Nordamerika bezüglich der Inzidenz ein gewisses Nord-Süd-Gefälle, das durch Unterschiede im Klima, in den Ernährungsgewohnheiten und im Lebensstandard bedingt sein könnte (4).

Morbus Crohn tritt meist in jüngeren Jahren auf. Da sich die Erkrankung oft zwischen Jugend- und Erwachsenenalter manifestiert, könnten hormonelle Einflüsse eine gewisse Bedeutung haben (2). Andererseits konnten Studien zeigen, dass es abgesehen von dem frühen Altersgipfel um das zweite bis dritte Lebensjahrzehnt (2) noch einen weiteren Altersgipfel um das sechste Jahrzehnt gibt (5). Dabei handelt es sich meist um einen Kolonbefall (5). Frauen sind in Regionen mit hoher Inzidenzrate etwas häufiger von Morbus Crohn betroffen als Männer (2,6).

1.3 Ätiologie und Pathogenese

1.3.1 Einfluss von Umweltfaktoren

1.3.1.1 Rauchen

Neben der Tatsache, dass Rauchen allgemein schädlich ist, hat es bei der Entstehung, aber auch bei der Therapie von Morbus Crohn einen negativen Einfluss.

So haben Raucher ein erhöhtes Risiko im Laufe ihres Lebens an Morbus Crohn zu erkranken, wobei besonders Frauen gefährdet sind (7). Raucher mit Morbus Crohn haben ein erhöhtes Risiko für die Notwendigkeit einer Operation bzw. einer Reoperation (8) und für Therapien mit Steroiden oder anderen Therapeutika, wie Azathioprin, Mercaptopurin oder Cyclosporin (9).

Es wird vermutet, dass Kinder, die in Raucherhaushalten aufwachsen und dadurch dem Passivrauchen ständig ausgesetzt sind, ein erhöhtes Risiko haben, Morbus Crohn zu entwickeln (7).

Raucher mit Morbus Crohn weisen öfters einen Dünndarmbefall auf und werden mit einer höheren Krankheitsaktivität assoziiert (8,9). Es wird angenommen, dass Rauchen den Dickdarm vor Entzündungen schützt (9). Dies würde erklären, warum Rauchen eher als ein protektiver Faktor bei Colitis Ulcerosa gilt. Ebenfalls haben Raucher mit Morbus Crohn ein erhöhtes Risiko, Fisteln oder Abszesse zu entwickeln (8). Russel et al. vermuteten, dass rauchende Patienten mit Morbus Crohn öfter an Gewichtsverlust und Durchfall leiden als Nichtraucher (9).

In der Mikroinfarkthypothese wird angenommen, dass bei Morbus Crohn eine chronische Vaskulitis der Mesenterialgefäße Auslöser für einen multifokalen gastrointestinalen Infarkt ist.

Bereiche, die von Morbus Crohn befallen sind, zeigten Veränderungen in der Muscularis Propria wie Gefäßverletzungen, fokale Arteriitis, Fibrinablagerung und arterieller Verschlüsse. In Zusammenschau dieser Erkenntnisse könnte die Krankheitsaktivität durch die zusätzliche prothrombogene Wirkung von Nikotin und die Begünstigung lokaler Ischämien verstärkt werden (10).

1.3.1.2 Frühere Appendektomie

Es wird diskutiert, ob eine Kausalität zwischen Appendektomien und dem Auftreten von Morbus Crohn existiert.

Gegen diese Annahme sprechen Studien, die diesen Zusammenhang nicht bestätigen konnten (11) sowie Studien, die davon ausgehen, dass Appendektomien bei Morbus Crohn zwar häufiger sind, jedoch keinen Risikofaktor darstellen (12). Es wird diskutiert, dass es sich bei Appendektomien, die kurz vor der Erstdiagnose eines Morbus Crohn durchgeführt wurden, um einen zu diesem Zeitpunkt noch nicht diagnostizierten Morbus Crohn handelt (13).

Eine große schwedische Studie aus dem Jahr 2003 von Andersson et al. stellte fest, dass Patienten, die vor dem 50. Lebensjahr eine Appendektomie hatten, bis zu 20 Jahre nach der OP ein erhöhtes Risiko haben, an Morbus Crohn zu erkranken. Dabei wurden Patienten ausgeschlossen, die sich ein Jahr vor der Diagnosestellung des Morbus Crohn einer Appendektomie unterzogen hatten. Patienten, die eine Appendektomie wegen einer perforierten Appendizitis bekamen, hatten ein um den Faktor 2,11 erhöhtes Risiko, an Morbus Crohn zu erkranken. Kinder mit Appendektomie vor dem 10. Lebensjahr hatten ein verringertes Risiko zu erkranken (14). Eine Studie von Bernstein et al. berichtete, dass sich deutlich mehr Patienten mit Morbus Crohn im Vergleich zur Kontrollgruppe einer Appendektomie unterzogen hatten (15).

1.3.1.3 Orale Kontrazeptiva

1960 wurde in den USA die Pille auf den Markt gebracht (16). Nachdem in den 1960er und 1970er Jahren ein Anstieg der Inzidenz von Morbus Crohn vor allem in Westeuropa und Nordamerika registriert wurde (17), wurde hier ein Zusammenhang vermutet. Eine Metaanalyse ergab, dass Frauen, die orale Kontrazeptiva einnehmen, ein erhöhtes relatives Risiko haben, an Morbus Crohn zu erkranken (18). Bei Patientinnen, die bereits an Morbus Crohn erkrankt waren, wurde festgestellt, dass diese im Vergleich zur Kontrollgruppe die Pille über längere Zeit und bereits in jüngeren Jahren eingenommen hatten (15). Rodríguez et al. zeigte, dass Frauen, die über einen längeren Zeitraum orale Kontrazeptiva einnahmen, eine erhöhte

Wahrscheinlichkeit hatten, an Morbus Crohn zu erkranken. Besonders deutlich war der Zusammenhang bei einer mehr als einjährigen Einnahme der Pille (11). Katschinski et al. stellten fest, dass Nichtraucher, die orale Kontrazeptiva einnehmen, ein erhöhtes Risiko haben, an Morbus Crohn zu erkranken, dagegen Raucher mit Einnahme von oralen Kontrazeptiva kein erhöhtes Risiko haben (19).

Weiterhin wurde beschrieben, dass orale Kontrazeptiva, v.a. in Dosen von mehr als 50 µg Ethinylestradiol, so wie Nikotin eine prothrombotische Wirkung haben (20).

1.3.1.4 Andere Umweltfaktoren

In der Hygiene-Hypothese wird angenommen, dass es durch übertriebene Hygiene in der Kindheit zu einer verspäteten oder fehlenden Exposition von bestimmten Erregern kommt, was wiederum zu einer erhöhten Anfälligkeit gegenüber Morbus Crohn führen könnte. Dazu wurde in der Studie von Feeney et al. festgestellt, dass eine positive *Helicobacter pylori*-Serologie einen protektiven Effekt auf Morbus Crohn hat und atopische Exzeme in der Kindheit das Risiko, an Morbus Crohn zu erkranken, erhöhen (21).

Protektiv bei der Entstehung von Morbus Crohn scheint einerseits das Stillen (22) und andererseits aber auch der vermehrte Genuss von bestimmten Nahrungsmitteln wie z. B. Gemüse, Obst, Fisch, Ballaststoffe, Nüsse und solchen mit einem hohen Verhältnis langkettiger-Omega-3-Fettsäuren zu Arachidonsäure (Omega-6-Fettsäuren) (23).

1.3.2 Rolle der genetischen Faktoren

Der Anteil der Patienten mit Morbus Crohn mit einer positiven Familienanamnese für chronisch entzündliche Darmerkrankungen lag je nach Studie bei bis zu 18 % (24,25).

Verwandte 1. Grades eines Morbus Crohn-Erkrankten haben gegenüber der Allgemeinbevölkerung ein 10-fach erhöhtes Risiko, ebenfalls eine chronisch entzündliche Darmerkrankung zu entwickeln (26). Die hohe Konkordanzrate, wobei monozygote Zwillinge häufiger gleichzeitig an Morbus Crohn erkranken als dizygote, spricht für einen genetischen Einfluss hinsichtlich des Auftretens einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung. Dabei ist die Wahrscheinlichkeit, dass beide monozygoten Zwillinge an Morbus Crohn erkranken, knapp 60 % (26,27). Auch können ethnische Unterschiede festgestellt werden, denn Morbus Crohn tritt gehäuft in der jüdischen Bevölkerung auf (6,15,26,28).

1996 wurde die Hypothese aufgestellt, dass es sich bei der Perizentromerregion auf Chromosom 16 um einen Locus erhöhter Suszeptibilität für Morbus Crohn handelt (29). 2001 wurde eine Mutation auf einem Gen, dem sog. CARD 15 bzw. NOD2, auf Chromosom 16 entdeckt (30,31), welches zusammen mit anderen Loci auf anderen Chromosomen für Morbus Crohn verantwortlich gemacht wird (32,33).

Faktoren, wie familiäre Häufung, ethnische Unterschiede sowie eine Konkordanz von 60 % bei monozygoten Zwillingen, weisen auf eine genetische Komponente hin. Aber auch Umweltfaktoren muss Beachtung geschenkt werden, da die schnell angestiegene Inzidenz, eine Konkordanz von nicht annähernd 100 % bei monozygoten Zwillingen und Morbus Crohn Erkrankte ohne positive Familienanamnese gegen eine rein genetisch beeinflusste Erkrankung sprechen (21,24,27).

1.3.3 Immunologische Phänomene

Bei gesunden Menschen ist der Gastrointestinaltrakt mit Hilfe des mukosa-assoziierten Immunsystems des Darmes (MALT), v.a. bestehend aus Peyer-Plaques sowie intraepithelialen und Lamina-propria Lymphozyten, in der Lage, eine effektive Immunantwort auf schädigende Antigene zu liefern, jedoch bezüglich der nicht-schädlichen Antigene und der physiologischen Darmflora keine proinflammatorische Antwort zu geben. Dabei ist das homöostatische Gleichgewicht zwischen pro- und antiinflammatorischen Zytokinen durch eine Dominanz von antiinflammatorischen Zytokinen geprägt.

Bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen kommt es durch das MALT zu einer überschießenden Reaktion auf Antigene. Auch scheint das Gleichgewicht der Zytokine im mukosalen Immunsystems durch die verminderte Aktivierung antiinflammatorischer oder die Dominanz von proinflammatorischen Entzündungsmediatoren gestört. Durch diese inadäquate Immunantwort kommt es durch die proinflammatorischen Zytokine, v.a. TNF- α und IFN- γ , zu Epithelschädigungen und Gewebsdestruktionen – einem Zustand unkontrollierter chronischer Entzündungen, wie er sich bei Morbus Crohn präsentiert (34).

1.3.4 Mikrobiom

1.3.4.1 Veränderung der Diversität der Bakterienstämme

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen wie Morbus Crohn könnten durch eine Dysbiosis, d. h. ein Ungleichgewicht zwischen protektiven und potentiell schädlichen Bakterien, gefördert werden. Zu den protektiven Spezies zählen z. B. *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* und *Faecalibacterium prausnitzii*, sowie zu den potentiell schädlichen Spezies z. B. *Bacteroides vulgatus*, *Escherichia coli* (adhäsive und invasive Form) und *Enterococcus faecalis* (35).

In der Studie von Kang et al. wurde die Dysbiose der fäkalen Mikroorganismen bei Patienten mit Morbus Crohn mit Mikroarrays untersucht. Dabei zeigte sich, dass das Vorkommen von *Eubacterium rectale*, die Gruppe der *Bacteroides fragilis*, *B. vulgatus*, *Ruminokokkus albus*, *R. callidus*, *R. bromii* und *F. prausnitzii* bei gesunden Menschen 5 bis 10 mal häufiger war als bei Patienten mit Morbus Crohn. Enterokokkus-Spezies, *Clostridium difficile*, *E. coli*, *Shigella flexneri* und Listerien-Spezies kamen häufiger bei Patienten mit Morbus Crohn vor (36). Auch eine weitere Studie zeigte, dass in der Darmschleimhaut das *F. prausnitzii* seltener bei Patienten mit Morbus Crohn im Vergleich zu gesunden Menschen, jedoch *Clostridium*-Spezies, *Ruminokokkus torques* und *E. coli* häufiger bei Patienten mit Morbus Crohn vorkommt (37).

Das *F. prausnitzii* wirkt antiinflammatorisch. *F. prausnitzii* induziert einerseits die Produktion verhältnismäßig wenig proinflammatorischer Zytokine wie IL-12 und INF- γ und vieler antiinflammatorischer Zytokine wie IL-10. Andererseits kann die NF- κ B Aktivierung und die IL-8 Produktion durch von *F. prausnitzii* sekretierten Metaboliten blockiert werden. Die Verminderung von *F. prausnitzii* zum Zeitpunkt der Operation bei Patienten mit Morbus Crohn ist häufiger mit postoperativen Rückfällen assoziiert (38).

In der Studie von Manichanh et al. wurde festgestellt, dass die fäkale Mikrobiota von Patienten mit Morbus Crohn eine deutlich verminderte Diversität von Firmicutes enthält. Gram positive Anaerobier, welche bei gesunden Menschen den Hauptanteil der fäkalen Mikrobiota ausmachen, waren reduziert (39). Dysfunktionen des intestinalen Mikrobioms bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen könnten durch Veränderungen in der fäkalen und der Mukosa-assoziierten Mikrobiota erklärt werden (40). Bei einer Untersuchung des Mikrobioms bei neu diagnostizierten, bisher nicht behandelten Kindern mit Morbus Crohn waren Bakterien wie Enterobacteriaceae, Pasteurellaceae, Veillonellaceae und Fusobacteriaceae erhöht, Erysipelotrichales, Bacteroidales und Clostridiales dagegen erniedrigt (41).

1.3.4.2 Pathogenität der Bakterienstämme

Die Konzentration der Bakterien in der Darmschleimhaut war bei einer asymptomatischen Kontrollgruppe niedrig, dagegen hoch bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, v.a. bei Morbus Crohn. Die Vielfalt der isolierten Bakterien aus der Darmschleimhaut war hoch, wobei unabhängig davon, ob eine CED vorlag oder nicht, kein einzelner Mikroorganismus dominierte und sich wesentlich mehr Anaerobier als Aerobier präsentierten. Zu den wichtigsten Anaerobiern gehören Bacteroides und zu den wichtigsten Aerobiern Enterobacteriaceae vor allem Escherichia coli. Bei Morbus Crohn befinden sich im Ileum die höchsten mittleren Konzentrationen von Schleimhautbakterien, besonders Anaerobier. Jedoch scheinen diese Konzentrationen von Schleimhautbakterien bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen in den gesunden Darmregionen höher als in entzündeten Bereichen. Daher wird es als unwahrscheinlich betrachtet, dass mikrobielle Pathogene direkt verantwortlich für lokale Läsionen bei CED sind (42).

Es wird angenommen, dass die gesunde Schleimhaut Fäkalbakterien von der Epitheloberfläche zurückhalten kann. Bei chronisch entzündlichen Erkrankungen ist diese Funktion gestört, wodurch Entzündungen begünstigt werden könnten (42,43). Eine dünnere bzw. durchlässige Schleimhaut bei Patienten mit CED würde somit zu einem reduzierten Abstand zwischen intestinalem Mikrobiom und Epitheloberfläche führen.

E.coli Stämme besiedeln gehäuft chronische ileale Läsionen bei Patienten mit Morbus Crohn (44). Hierbei sind besonders von Bedeutung die pathogenen adhärent-invasiven E. coli (AIEC), welche in die intestinalen Epithelzellen eindringen können und sich dort vermehren. Bei gestörter Autophagie wird die Replikation der AIEC, die mit Morbus Crohn assoziiert werden, begünstigt und somit das Ergebnis der Darmentzündung beeinflusst (45). Dabei treten die AIEC im Vergleich zu gesunden Personen öfter in der ilealen Mukosa von Patienten mit Morbus Crohn auf (46).

Eine Metaanalyse von Khan et al. konnte 2011 zeigen, dass eine Antibiotikatherapie bei Patienten mit aktivem Morbus Crohn zu einer Remission führen und bei Patienten mit ruhendem Morbus Crohn einen Rückfall verhindern kann. Auch scheint eine Therapie, die Rifamycin enthält, zur Reduktion der Entzündung beizutragen (47). Es wurde vermutet, dass Morbus Crohn eine mykobakterielle Ursache zu Grunde liegen könnte, da einerseits Rifamycin zu den Anti-Tuberkulose Medikamenten zählt (47) und andererseits die Johnesche Krankheit, die bei Vieh auftritt und Ähnlichkeiten zu Morbus Crohn hat, durch Mykobakterien ausgelöst wird (48). Das Mycobacterium avium subsp. Paratuberculosis (MAP) ist ursächlich für die Johnesche

Krankheit (48) und wurde daher weitergehend bei der Ursachenforschung von Morbus Crohn untersucht.

Patienten mit Morbus Crohn haben im Vergleich zu gesunden Personen und Patienten mit Colitis ulcerosa häufiger positive Testergebnisse für das Pathogen MAP (49). Sie zeigen auch höhere Antikörpertiter gegen das spezifische mykobakterielle Protein Tyrosinphosphatase (PtpA), welches während einer MAP-Infektion ausgeschüttet wird (50). Wenn Patienten mit Morbus Crohn einer spezifischen Therapie unterliegen, sind Unterschiede im Antikörpertiter zu verzeichnen (50).

Aktuell wird das enterische Virom untersucht, wobei sich Unterschiede im Virom von Gesunden und Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen zeigen. Es wird vermutet, dass Veränderungen im Virom zu Darmentzündungen und bakterieller Dysbiose führen können (51).

1.4 Klassifikation

Im Laufe der Zeit wurden verschiedene Indizes zur Klassifikation der Krankheitsaktivität bei Patienten mit Morbus Crohn entwickelt. Die Indizes dienen auch dazu, den Verlauf der Erkrankung besser beurteilen und so die Wirksamkeit von Therapien überprüfen zu können. Dazu gehören der Crohn's disease activity index (CDAI), der van-Hees-Index, der Harvey-Bradshaw Index sowie die Wiener-Klassifikation und die Montreal-Klassifikation. Während die gemischt subjektiv-objektiven Indizes CDAI und der Harvey-Bradshaw Index gut miteinander korrelieren und beide ein Index für die Schwere der Erkrankung sind, stellt der Van-Hees-Index einen rein objektiven Index dar (52). Auch die beiden o.g. beiden Klassifikationen beruhen auf objektiv zu erhebenden Parametern. Mit Hilfe der Indizes und Klassifikationen können Patientengruppen gebildet werden, die dann im Rahmen von klinischen Studien miteinander verglichen werden können.

1.4.1 Crohn's Disease Activity Index (CDAI)

1976 entwickelten Best et al. den CDAI, um die Krankheitsaktivität einheitlich zu bewerten und so auch Therapieerfolge besser erkennen zu können. Der Index sollte ursprünglich Studienzwecken dienen, denn somit wurde es möglich, gesammelte Daten aus verschiedenen Krankenhäusern auch über die Jahre hinweg zu vergleichen (53).

Der CDAI-Wert wird wie folgt ermittelt (s. Tabelle 1): Acht Variablen werden über einen Zeitraum von 7 Tagen ausgewertet, wobei die ersten drei subjektiven Parameter täglich vom Patienten selbst bestimmt werden und die fünf weiteren, objektiven Parameter vom behandelnden Arzt. Für jede Variable wird nun die Summe aus den erhaltenen Einzelwerten gebildet und dann mit dem jeweiligen Faktor multipliziert. Das Endergebnis für den CDAI-Wert entsteht aus der Summe der gebildeten Produkte.

Tabelle 1: Crohn's Disease Activity Index (53).

Variable	Beschreibung	Bewertung	Faktor
Anzahl der flüssigen Stühle pro Tag	Summe von 7 Tagen		× 2
Grad der Bauchschmerzen	Bewertung von 7 Tagen	0 = keine 1 = mild 2 = mäßig 3 = schwer	× 5
Allgemeinbefinden	Bewertung von 7 Tagen	0 = allgemein gut 1 = nicht ganz gut 2 = schlecht 3 = sehr schlecht 4 = unerträglich	× 7
Extraintestinale Komplikationen	Anzahl der aufgezählten Komplikationen	Arthritis/Arthralgie, Iritis/Uveitis, Erythema nodosum, Pyoderma gangraenosum, Stomatitis aphthosa, Analfissur/Fistel/Abszess, Fieber > 37,8 °C	× 20
Medikamentöse Durchfallbehandlung	Einnahme in den letzten 7 Tagen	0 = nein 1 = ja	× 30
Tastbarer Konglomerattumor		0 = keine 2 = fraglich 5 = definitiv	× 10

Hämatokrit		Formel für Männer: $47 - \text{Hämatokrit} =$ Formel für Frauen: $42 - \text{Hämatokrit} =$	$\times 6$
Körpergewicht	prozentuales Untergewicht	$(1 - (\text{Körpergewicht} / \text{Standardgewicht})) \times 100$	$\times 1$

Ein CDAI- Wert von < 150 steht für eine Remission, ein Wert von 150 bis 450 für einen aktiven Schub, und Werte > 450 für einen schweren aktiven Schub (54,55). Es wird auch von einer Remission gesprochen, wenn der CDAI-Wert um 100 Punkte fällt (55).

Nachfolgende Studien kritisierten den CDAI, da subjektive Parameter wie Bauchschmerzen und Allgemeinbefinden den CDAI-Wert stark beeinflussen und diese Parameter suboptimale Indikatoren zu Bestimmung der Entzündungsaktivität sind (56,57). In klinischen Studien hat der CDAI-Index jedoch die größte Relevanz für das klinische Maß der Krankheitsaktivität bei Patienten mit Morbus Crohn (55).

1.4.2 Harvey-Bradshaw-Index

Tabelle 2: Harvey-Bradshaw-Index (58).

Variable	Bewertung
Allgemeinbefinden	0 = sehr gut 1 = nicht optimal 2 = schlecht 3 = sehr schlecht 4 = unerträglich
Grad der Bauchschmerzen	0 = keine 1 = mild 2 = mäßig 3 = schwere
Anzahl der flüssigen Stühle pro Tag	
Konglomerattumor	0 = keine 1 = fraglich

	2 = definitiv 3 = definitiv und empfindlich
Komplikationen (1 Punkt pro Manifestation)	Arthralgie, Uveitis, Erythema nodosum, Aphthen, Pyoderma gangraenosum, Anal-fissur, neue Fisteln, Abszess

Der Harvey-Bradshaw-Index besteht nur aus fünf Variablen, welche an einem Tag erhoben werden. Dabei wird jede Variable entsprechend bewertet und anschließend die Summe aus den Variablenwerten gebildet. Patienten mit Erstdiagnose Morbus Crohn und solche mit einem unerwarteten Rückfall können somit innerhalb eines Tages klassifiziert werden. Obwohl der Harvey-Bradshaw-Index im Vergleich zum CDAI Index in einer geringeren Zeitspanne aus weniger Variablen erhoben wird, korrelieren beide Indizes gut miteinander (58).

1.4.3 Van-Hees-Index

Tabelle 3: Kalkulation des Aktivitätsindexes nach Van Hees (52,56).

Variable	Bewertung/Laborergebnis	Faktor
Stuhlkonsistenz	1 = geformt 2 = weich 3 = wässrig	× 8,46
Extraintestinale Symptome	1 = keine 2 = vorhanden	× 10,7
Abdominelle Resistenzen	1 = keine 2 = fragwürdig 3 = Durchmesser < 6 cm 4 = Durchmesser 6–12 cm 5 = Durchmesser > 12 cm	× 7,83
Gewichtsverlust	Quetelet index = kg/m^2	× -2,2
Albumin	g/l	× -5,48
BSG	mm/h	× 0,29
Geschlecht	1 = männlich 2 = weiblich	× -12,3
Temperatur	°C	× 16,4
Darmresektion	1 = nein 2 = ja	× -9,17
Korrekturkonstante		-209

Der Van-Hees-Index setzt sich aus neun Variablen zusammen. Die Bewertungen bzw. Laborergebnisse jeder Variable werden mit dem entsprechenden Faktor multipliziert. Die Summe aus den Produkten einschließlich der Korrekturkonstante ergibt den Aktivitätsindex. Ein Aktivitätsindex von

- < 100 entspricht keiner
- 100 bis 150 entspricht einer leichten
- 150 bis 210 entspricht einer moderaten
- > 210 entspricht einer schweren bis sehr schweren Entzündungsaktivität.

Der van-Hees-Index enthält im Gegensatz zum CDAI mehr objektive Parameter. Nachteil daran ist, dass er durch den hohen Anteil an Laborparametern von Unterschieden zwischen verschiedenen Laboren beeinflusst wird (56).

1.4.4 Wiener Klassifikation

Die Wiener Klassifikation wurde von Gasche & Schölmerich für den Weltkongress für Gastroenterologie 1998 in Wien entwickelt. Diese einfache Klassifikation für Patienten mit Morbus Crohn enthält acht objektive Variablen. Vorteil und Zweck dieser Klassifikation ist es, homogenere Untergruppen für statistische Analysen zu bilden und dadurch auch den Vergleich von verschiedenen Studien zu erleichtern (59).

Tabelle 4: Wiener Klassifikation (59).

Kategorie	Beschreibung	Unterteilung
A (Age/Alter)	Alter bei Erstdiagnose (mit Hilfe von Röntgen, Endoskopie, Pathologie oder Chirurgie) eines M. Crohn	A1 = < 40 Jahre A2 = ≥ 40 Jahre
L (Localization/Lokalisation)	Lokalisation, der maximalen Ausdehnung eines befallenen Darmabschnittes vor der ersten Operation	L1 = terminales Ileum L2 = Kolon L3 = Ileokolon L4 = oberer Gastrointestinaltrakt
B (Behavior /Verhalten)	Beschreibt das Befallsmuster	B1 = entzündlicher, nicht stenosierender/nicht-penetrierender Phänotyp B2 = stenosierender Phänotyp B3 = penetrierender Phänotyp (Fisteln/Abszesse/Konglomerattumor)
zusätzliche Daten:		
Geschlecht		männlich/weiblich
Ethnie		kaukasisch/schwarz/asiatisch/andere
Jüdisch		ja/nein/teilweise

positive Familienanamnese	Verwandte 1.Grades/andere/keine
extraintestinale Manifestation	ja/nein

Tabelle 5: Definitionen der Lokalisationen und Befallsmuster (59).

Einteilung	Definition
<i>Lokalisation</i>	
L1 (terminales Ileum)	Befall des unteren Drittels des Dünndarms mit oder ohne Befall des Zökums
L2 (Kolon)	Befall jeder Stelle im Kolon zwischen Zökum und Rektum
L3 (Ileokolon)	Befall des terminalen Ileums und jeder Stelle im Kolon zwischen aufsteigendem Kolon und Rektum
L4 (oberer Gastrointestinaltrakt)	Befall jeder Stelle proximal des terminalen Ileums mit oder ohne zusätzlicher Beteiligung des terminalen Ileums oder Kolon (ausgeschlossen des Mundes)
<i>Befallsmuster</i>	
B1 (entzündlicher, nicht-stenosierender/ nicht penetrierender Phänotyp)	unkomplizierte Entzündung ohne Stenose oder Perforation
B2 (stenosierender Phänotyp)	Vorhandensein einer konstanten Lumeneinengung mit obstruktiven Zeichen und/ oder einer prästenotischen Dilatation
B3 (penetrierender Phänotyp)	Vorhandensein von intraabdominellen oder perianalen Fisteln, Konglomerattumor und/oder Abszessen zu irgendeinem Zeitpunkt im Krankheitsverlauf

Louis et al. kritisierten in der 2001 veröffentlichten Studie die Klassifikationskriterien Alter und Befallsmuster. Das Alter bei Erstdiagnose hatte weder Einfluss auf die Lokalisation noch auf das Befallsmuster. Das Befallsmuster kann sich im Krankheitsverlauf ändern, wobei ein Wechsel von B1 nach B2 oder ein Wechsel von B1 nach B3 am häufigsten ist. Die Krankheitslokalisation ist ein im Krankheitsverlauf relativ gleichbleibendes Klassifikationskriterium (60).

Perianale und intraabdominelle Fisteln wurden in der Kategorie penetrierende Phänotypen zusammengefasst, was die stärkste Veränderung im Vergleich zu vorangehenden Klassifikationen darstellt (59).

1.4.5 Montreal-Klassifikation

2005 wurde auf dem Weltkongress in Montreal eine erneuerte Version der Wiener-Klassifikation vorgestellt, die sog. Montreal-Klassifikation (61).

Tabelle 6: Montreal-Klassifikation (61).

Kategorie	Unterteilung
Alter	A1 = < 16 Jahre A2 = 16–40 Jahre A3 = > 40 Jahre
Lokalisation	L1 = terminales Ileum L2 = Kolon L3 = Ileokolon L4* = isolierter Befall des oberen Gastrointestinaltraktes
Befallsmuster	B1 = entzündlicher, nicht stenosierender/nicht-penetrierender Phänotyp B2 = stenosierender Phänotyp B3 = penetrierender Phänotyp p** = Perianaler Krankheitsbefall

* L4 kann zu L1, L2 und L3 hinzugefügt werden, wenn der obere Gastrointestinaltrakt auch befallen ist

** B1, B2 und B3 werden mit „p“ ergänzt, wenn auch ein perianaler Befall vorliegt

Einige Studien zeigten, dass sich Morbus Crohn bei bestimmten Genotypen oftmals in jungen Jahren manifestiert (62,63). Durch die neue Untergliederung der Altersgruppen, wobei aus den zwei Altersgruppen in der Wiener Klassifikation drei Altersgruppen in der Montreal Klassifikation entstanden, wurde es möglich, einen frühen Krankheitsbeginn zu klassifizieren.

Eine weitere Veränderung wurde in der Kategorie Krankheitslokalisation vorgenommen. Mit Hilfe der Videokapselendoskopie wurde es möglich, den oberen Gastrointestinaltrakt genauer zu untersuchen. Dabei stellte man fest, dass ein Befall des oberen Gastrointestinaltrakts häufig

zusammen mit einem Befall des unteren Trakts einhergeht (61). In der Montreal-Klassifikation kann eine solche Koexistenz durch die Ergänzung L4 beschrieben werden, wodurch sich Lokalisationen wie L1L4 ergeben. Durch das neu eingeführte „p“ ist es möglich, einen perianalen Befall getrennt von einem intraabdominellen Befall zu beschreiben, was in der Wiener Klassifikation unter B3 zusammengefasst wurde.

Neben Studienzwecken soll die Montreal-Klassifikation auch in der klinischen Praxis einer verbesserten Einteilung von Patienten mit Morbus Crohn dienen (61).

1.5 Therapie

1.5.1 Medikamentöse Therapie

Da Morbus Crohn eine bisher unheilbare Erkrankung ist, wird versucht, bevor operative Verfahren zu Einsatz kommen, mittels konservativer medikamentöser Therapie eine Remissionserhaltung bzw. bei akutem Schub eine Induktion der Remission zu erreichen.

Gemäß der aktuellen AWMF-S3 Leitlinie soll bei persistierender oder erneuter Aktivität des Morbus Crohn die bestehende Medikation mittels Anpassung der Dosis, Dosierungsintervalle und Komedikation ausgebaut werden bevor eine Therapieumstellung erfolgt. Eine chirurgische Behandlungsmöglichkeit soll vor Beginn einer Therapie mit Immunsuppressiva (Thiopurinen (Azathioprin, 6-Mercaptopurin), Methotrexat) oder Biologicals (Anti-TNF- α -Antikörpern, Ustekinumab, Vedolizumab) bzw. bei inadäquatem Ansprechen auf die bestehende Therapie neben einer Therapieumstellung überprüft werden (64).

Zur Induktion einer Remission werden gemäß der aktuellen AWMF-S3 und ECCO Leitlinien folgende Therapieoptionen vorgeschlagen.

Bei Schüben mit leichter bis mittlerer Entzündungsaktivität gilt das topische Glukokortikoid Budesonid als Therapie der Wahl. Eine Therapie mit Mesalazin (5-Aminosalicylsäure) wird trotz des langjährigen Einsatzes bei niedriger Krankheitsaktivität wegen der geringen klinischen Wirksamkeit nicht mehr empfohlen. Bei mittlerer bis hoher Entzündungsaktivität gilt die Empfehlung initial mit systemisch wirkenden Glukokortikoiden wie Prednisolon zu behandeln (64,65). Gemäß der aktuellen AWMF-S3 Leitlinie werden bei steroidrefraktären Verläufen des Morbus Crohn mit mittlerer bis hoher Krankheitsaktivität Biologicals, ggf. in Kombination mit einem Thiopurin empfohlen (64). Hierbei wird eine Kombinationstherapie mit Infliximab und einem Thiopurin bzw. die alleinige Gabe von Adalimumab, Ustekinumab oder Vedolizumab

verwendet (64,65). Entsprechend der aktuellen ECCO-Leitlinie werden Anti-TNF- α -Antikörper (Infliximab, Adalimumab) zur Induktion einer Remission bei mäßiger bis hoher Entzündungsaktivität bei unzureichendem Ansprechen auf eine konventionelle Therapie eingesetzt. Ustekinumab oder Vedolizumab werden zur Induktion einer Remission bei mäßiger bis hoher Entzündungsaktivität bei unzureichendem Ansprechen auf eine konventionelle Therapie und/oder Therapie mit Anti-TNF- α -Antikörper verwendet. Anti-TNF- α -Antikörper haben einen schnellen Wirkungseintritt und sind potente antientzündliche Medikamente. Thiopurine (Azathioprin, 6-Mercaptopurin) haben einen langsamen Wirkungseintritt und sind für eine Monotherapie zur Induktion einer Remission nicht empfohlen (65). Bei Colitis Crohn mit hoher Krankheitsaktivität sollte initial eine Therapie mit systemischen Glukokortikoiden erfolgen. Suppositorien, Klysmen oder Schäume mit Mesalazin oder Glukokortikoiden können bei isoliertem distalen Befall des Kolons verwendet werden (64).

Gemäß der aktuellen ECCO-Leitlinie wird ein steroidabhängiger Verlauf bei Patienten mit Morbus Crohn definiert, wenn innerhalb von drei Monaten nach Beginn der Steroidtherapie die Steroiddosis nicht unter das Äquivalent von Prednisolon von 10 mg/d bzw. von Budesonid von 3 mg/d reduziert werden kann, wenn ein erneuter Schub innerhalb von drei Monaten nach Absetzen der Steroide auftritt oder wenn mehr als eine Steroidtherapie innerhalb eines Jahres benötigt wird (65). Bei einem steroidabhängigen Verlauf wird eine Behandlung mit Thiopurinen, Methotrexat, Anti-TNF- α -Antikörpern (bei Infliximab ggf. in Kombination mit einem Thiopurin), Ustekinumab oder Vedolizumab empfohlen (64).

Bei der Indikation für die Therapie zum Remissionserhalt sollte neben der Dauer und Wahl der Medikation auch Faktoren wie der Krankheitsverlauf, das Risikoprofil, Vortherapien und Patientenwünsche einbezogen werden (64). Zur Remissionserhaltung werden gemäß der aktuellen AWMF-S3 und ECCO Leitlinien folgende Empfehlungen ausgesprochen. Wegen der fehlenden remissionserhaltenden Wirkung und des Risikos schwerer Nebenwirkungen sollen langfristig keine systemischen Glukokortikoide und Budesonid eingesetzt werden (64,65). Zur Remissionserhaltung wird eine Therapie mit Thiopurinen, Methotrexat, Anti-TNF- α -Antikörpern, Ustekinumab oder Vedolizumab empfohlen. Die entsprechende remissionserhaltende Therapie sollte anhand der Krankengeschichte und der remissionsinduzierenden Substanz ausgewählt werden, wobei bei leichtem Verlauf auch ein Verzicht auf eine remissionserhaltende Therapie möglich ist (64). Die ECCO-Leitlinie empfiehlt Immunsuppressiva wie Thiopurine und ggf. auch Methotrexat zur Remissionserhaltung bei Patienten mit steroidabhängigen Morbus Crohn. Patienten, die unter Biologicals (Anti-TNF- α -Antikörpern, Ustekinumab, Vedolizumab) eine Remission erzielten, wird eine Remissionserhaltung mit dem gleichen Medikament empfohlen.

Wenn zur Induktion der Remission eine Kombinationstherapie aus Anti-TNF- α -Antikörpern und Thiopurinen verwendet wurde, kann zum Remissionserhalt eine Monotherapie mit dem verwendeten Anti-TNF- α -Antikörper erwogen werden (65). Gemäß der aktuellen AWMF-S3 Leitlinie sollte langfristig eine Monotherapie mit Anti-TNF- α -Antikörpern oder Thiopurinen bei Erreichen einer stabilen Remission erzielt werden, da bei dualer Therapie (mit Thiopurinen und Anti-TNF- α -Antikörpern) eine erhöhte Nebenwirkungsrate besteht. Zum Remissionserhalt bei Patienten mit steroidabhängigen Morbus Crohn wird eine Therapie mit Thiopurinen, Methotrexat, Anti-TNF- α -Antikörpern, Ustekinumab oder Vedolizumab empfohlen. Sofern unter der Therapie mit Immunsuppressiva oder Biologicals eine länger anhaltende, klinische Remission ohne nachweisbare Entzündungsherde und ohne zusätzliche Steroideinnahme erreicht wurde, kann ein Absetzen der remissionserhaltenden Therapie in Abhängigkeit des Krankheitsverlaufs, des Patientenprofils und der Patientenwünsche in Betracht gezogen werden (64). Durch die modernen Therapiemöglichkeiten mit Biologicals konnte das medikamentöse Spektrum in der Behandlung von Morbus Crohn deutlich erweitert werden (66).

1.5.1.1 Zytostatika: Azathioprin/6-Mercaptopurin/Methotrexat

Da sowohl die Glukokortikoide als auch die Zytostatika wie Azathioprin, 6-Mercaptopurin und Methotrexat schon lange verfügbar sind und ebenfalls bei zahlreichen weiteren Krankheitsbildern eingesetzt werden, wird im Folgenden nur auf die neuartigen und spezifischeren Biologicals eingegangen.

1.5.1.2 Biologicals/Immunmodulatoren

1.5.1.2.1 Anti-TNF- α -Antikörper: Infliximab und Adalimumab

Infliximab ist ein chimärer monoklonaler IgG-Antikörper gegen das proinflammatorische Zytokin Tumornekrosefaktor- α (TNF- α). TNF- α wird v.a. von Makrophagen und Lymphozyten produziert und durch die Bindung von Anti-TNF- α -Antikörpern wie Infliximab neutralisiert. Infliximab hat eine Halbwertszeit von 8–10 Tagen und wird intravenös verabreicht. In der Regel werden zur Induktion einer Remission 5 mg/kg Körpergewicht in den Wochen 0, 2 und 6 verabreicht. Zur Remissionserhaltung wird diese Dosis im 8-wöchentlichen Abstand weitergeführt (67).

Bei Patienten mit Morbus Crohn können v.a. während eines Schubes höhere Mengen TNF- α in der Mukosa gefunden werden (68). Dabei scheint es einen Zusammenhang zwischen der Menge

an proinflammatorisch ausgeschütteten Zytokinen und dem Grad der Entzündung zu geben (69). Bei entzündlicher Erkrankung mit Morbus Crohn sprechen Nichtraucher und Patienten mit gleichzeitiger immunsuppressiver Therapie wie Azathioprin oder Methotrexat besser auf Infliximab an (70). Zu den schwerwiegenden Nebenwirkungen, die mit Infliximab assoziiert werden, gehören der medikamentös-induzierte Lupus, Zeichen von demyelinisierenden Erkrankungen wie Multiple Sklerose, ein erhöhtes Risiko für Malignome und akute Infusionsreaktionen. Infektionen wie eine Sepsis oder Pneumonie gehören zu den häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen und treten mit einer Häufigkeit von 2 % auf. Die Mortalität im Zusammenhang mit diesen beiden Infektionen liegt bei 0,8 % (71). Infliximab mit einer Begleittherapie mit Immunsuppressiva, wobei Azathioprin und Methotrexat als gleichwertig angesehen werden, zu kombinieren, senkt das Risiko der Bildung von Antikörpern gegen Infliximab. Anti-Infliximab-Antikörper können zu Infusionsreaktionen und einer kürzeren Wirkungsdauer führen. 4 Wochen nach einer Infusion mit Infliximab zeigten Patienten, die gleichzeitig Immunsuppressiva nahmen, höhere Infliximabspiegel. Auch unterliegen Patienten, die keine Begleittherapie mit Immunsuppressiva bekommen haben, öfter Infusionsreaktionen (72).

Adalimumab ist ein humaner monoklonaler IgG-Antikörper gegen TNF- α . Er hat eine Halbwertszeit von ca. 14 Tagen und wird subkutan verabreicht, sodass die Therapie durch den Patienten selbst erfolgen kann. Als Induktionsdosis werden dabei zunächst 80 mg bis 160 mg in Woche 0, 40 mg bis 80 mg in Woche 2 und dann als Erhaltungsdosis jede 2. Woche 40 mg verabreicht (67,73).

Adalimumab wird bei Patienten mit hochgradig aktivem Morbus Crohn verwendet, die auf eine Therapie mit Glukokortikoiden bzw. Immunsuppressiva nicht ausreichend ansprechen. Anti-Adalimumab-Antikörper sind relativ selten und daher ist auch das Risiko für allergische Reaktionen gering. Weitere Indikationen neben Morbus Crohn sind die rheumatoide Arthritis, Psoriasis-Arthritis, ankylosierende Spondylitis und die Plaque-Psoriasis (73). Schwerwiegende Infektionen treten bei einer Kombinationstherapie aus Adalimumab und Immunmodulatoren wie Thiopurinen oder Methotrexat seltener auf als bei einer Monotherapie mit Adalimumab. Zu den häufigsten opportunistischen Infektionen gehören Candida und Herpes zoster, wobei, betrachtet auf einen 4-monatigen Nachverfolgungszeitraum, die wenigsten opportunistischen Infektionen bei einer Monotherapie mit Adalimumab auftreten (74). Das Risiko für eine Krebserkrankung ist für Patienten, die eine Monotherapie mit Adalimumab erhalten, im Vergleich zu der Allgemeinbevölkerung nicht erhöht, im Gegensatz zu Patienten, die mit einer Kombinationstherapie

aus Adalimumab und einem Immunmodulator wie Thiopurinen oder Methotrexat behandelt werden (75).

1.5.1.2.2 Ustekinumab (Stelara)

Ustekinumab ist ein humaner monoklonaler IgG1-kappa Antikörper gegen die gemeinsame p40 Untereinheit der proinflammatorischen Zytokine Interleukin 12 und Interleukin 23 (76,77). Das ursprünglich für die Behandlung von Psoriasis zugelassene Medikament wurde für die Therapie des Morbus Crohn weiter untersucht (76). In einer Studie aus dem Jahr 2016 von Feagan et al. wurden Patienten mit mittel- bis schwergradig aktivem Morbus Crohn, die nicht oder nicht mehr auf eine Therapie mit Anti-TNF- α -Antagonisten oder eine konventionelle Therapie mit Azathioprin, 6-Mercaptopurin, Methotrexat oder Steroiden ansprachen oder es zu inakzeptablen Nebenwirkungen kam, als Induktionstherapie mit 130 mg pauschal oder 6 mg pro kg Körpergewicht Ustekinumab intravenös behandelt. Patienten, die damit eine Remission erreicht hatten, wurde 90 mg Ustekinumab subkutan alle 8 oder 12 Wochen als Erhaltungstherapie verabreicht. Patienten, die intravenös mit Ustekinumab behandelt wurden, zeigten in Woche 6 signifikant höhere Ansprechraten, d. h. eine klinische Remission, als Patienten, die mit einem Placebo therapiert wurden. Auch bei der subkutanen Erhaltungstherapie konnte in Woche 44 die Remission bei Patienten, die auf eine Induktionstherapie mit Ustekinumab ansprachen, beibehalten werden (77). Jedoch konnten auch Anti-Ustekinumab-Antikörper detektiert werden (78).

1.5.1.2.3 Anti-Integrin-Antikörper: Vedolizumab

Vedolizumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper gegen das Integrin $\alpha 4\beta 7$ und verhindert dadurch die Einwanderung von Lymphozyten in die Darmschleimhaut. Die intravenöse Applikation von Vedolizumab erfolgt für die Induktionsdosis mit 300 mg in den Wochen 0, 2 und 6 und mit einer Erhaltungsdosis mit 300 mg alle 4–8 Wochen (79,80). Die Halbwertszeit von Vedolizumab beträgt ca. 25 Tage (79).

Vedolizumab ist der Nachfolger von Natalizumab, einem Antikörper gegen das $\alpha 4\beta 1$ und $\alpha 4\beta 7$ Integrin, der wegen des Risikos der Progressiven Multifokalen Leukenzephalopathie (PML) durch die Reaktivierung des John Cunningham (JC) Virus wieder vom Markt genommen wurde. Bisher wurde unter der Therapie mit Vedolizumab, welches sich nur gegen das darm-spezifische $\alpha 4\beta 7$ Integrin und nicht gegen das darmunspezifische $\alpha 4\beta 1$ Integrin richtet, keine Fälle von PML dokumentiert. Jedoch sollten Patienten im Hinblick auf neurologische Ausfälle beobachtet werden. Patienten mit einem mittel- bis schwergradig aktivem Morbus Crohn haben

durch die Erstzulassung von Vedolizumab im Mai 2014 in den USA die Möglichkeit bei inadäquatem Ansprechen oder Intoleranz gegenüber Immunmodulatoren, Kortikosteroiden oder Anti-TNF- α -Antikörper mit dem neuen Antikörper behandelt zu werden. Allerdings konnten auch Anti-Vedolizumab Antikörper gefunden werden (79).

1.5.2 Operative Therapie

1.5.2.1 Indikationen und operative Strategien

Obwohl die medikamentöse Therapie in den letzten Jahren weiterentwickelt und verbessert wurde, gibt es bisher keinen zufriedenstellenden Ansatz zur Heilung. Daher müssen sich im Laufe eines Lebens 90 % der Patienten mit Morbus Crohn, sei es auf Grund von Komplikationen oder medikamentös nicht einstellbaren Krankheitsverläufen, einer chirurgischen Therapie unterziehen (81). Bei Morbus Crohn ist die Ileozökalresektion der häufigste Eingriff. Je nach Schweregrad bzw. Komplikationspotential ist mit mehreren Operationen im Verlauf zu rechnen. Daher ist bei Morbus Crohn auf eine strenge darmsparende Technik zu achten, wobei die Resektion auf den makroskopisch sichtbar befallenen Bereich begrenzt sein sollte. Dies gilt sowohl für die Dünndarm- als auch die übrige segmentale Kolonchirurgie (5). Das Einhalten von erweiterten Sicherheitsabständen scheint keine Vorteile zu bringen. Eine Studie von Fazio et al. hat gezeigt, dass es keinen Unterschied in der Rezidivrate gab, wenn der proximale Resektionsrand mit 2 cm oder mit 12 cm von dem makroskopisch betroffenen Bereich gewählt wurde. Da ein mikroskopischer Befall der Resektionsränder die Rezidivrate nicht beeinflusst, kann auf intraoperative Schnellschnittuntersuchungen verzichtet werden (82). Im Unterschied zu onkologischen Resektionen scheinen Resektionsränder mit 1 cm bis 2 cm Sicherheitsabstand von den makroskopisch betroffenen Bereichen ausreichend und mesenteriale Lymphknoten können erhalten bleiben (83). Im Anschluss an eine Resektion kann eine Anastomose in End-zu-End- oder Seit-zu-Seit-Technik mittels Klammernaht (Stapler) oder manuell erfolgen (5). Ob die Nahttechnik Einfluss auf die Rezidivrate hat, ist nicht abschließend geklärt, weswegen keine klare Empfehlung ausgesprochen werden kann (84).

Bei der Indikation einer operativen Therapie muss zwischen Notfalloperationen und elektiven Eingriffen unterschieden werden. Etwa 5 % der Operationsindikationen sind Notfälle wie Perforationen, Blutungen, Ileus, während elektive Operationen überwiegend wegen einer chronischen Stenose, einer therapierefraktären Enterokolitis sowie chronischer Abszesse und Fisteln durchgeführt werden. Entzündliche Stenosen sollten zunächst medikamentös behandelt

werden. Bei narbigen Stenosen, sofern sie noch passierbar sind, kann versucht werden, eine interventionelle Behandlung mittels Ballondilatation durchzuführen. Hochgradige chronische Stenosen können je nach Ausmaß entweder mit anschließender Anastomosierung bzw. Stomaanlage reseziert oder mittels Strikturoplastik operativ versorgt werden (5). Die Strikturoplastik eignet sich besonders für kurzstreckige narbige Stenosen. Dabei wird die Stenose längs inzidiert und anschließend mittels Einzelknopfnahnt oder fortlaufender Naht quer vernäht, wobei die Darmlänge erhalten bleiben kann (85). Stenosen mit einer Länge < 10 cm werden mit der Heineke-Mikulicz Technik und Stenosen mit einer Länge von 10 cm bis 20 cm mit der Finney Technik versorgt (86). Die Seit-zu-Seit isoperistaltische Strikturoplastik, die von Michelassi et al. 1996 beschrieben wurde, kann sowohl bei längeren als auch bei mehreren hintereinandergeschalteten Stenosen angewendet werden (87).

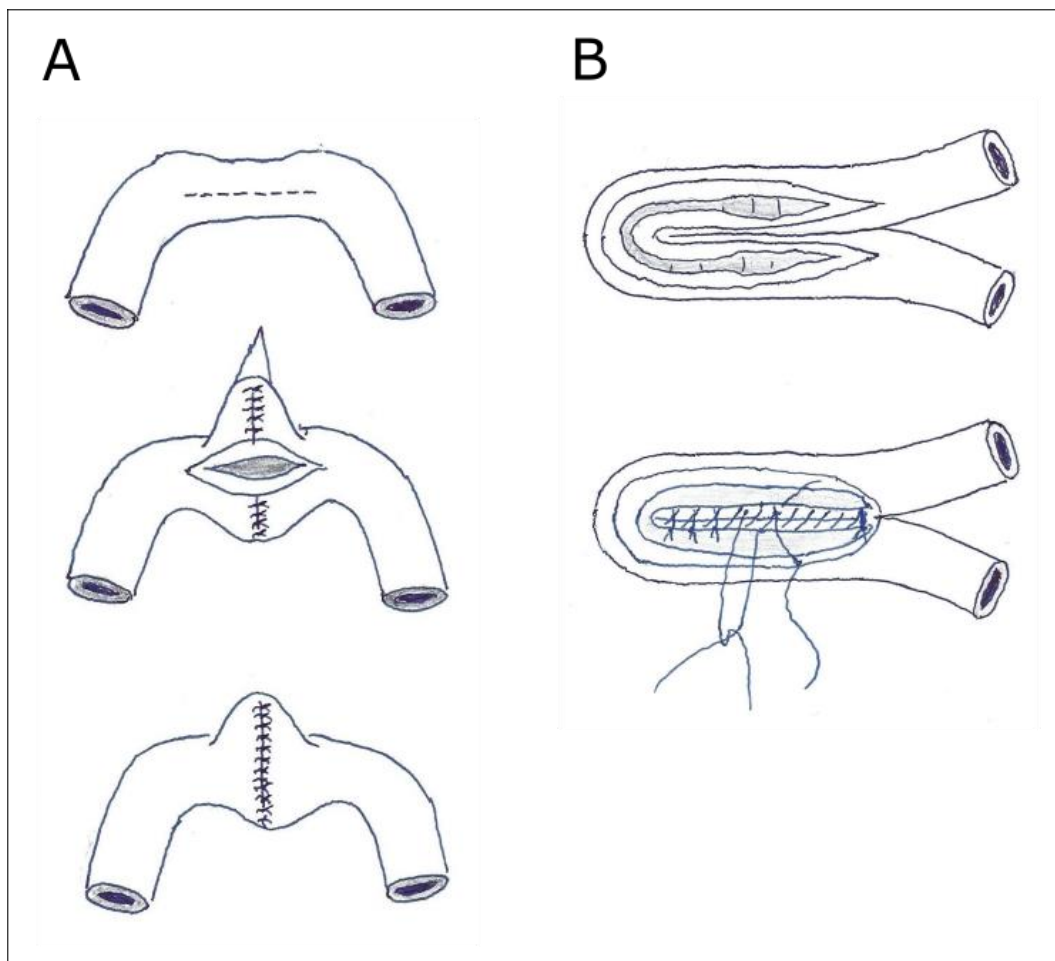


Abbildung 1: A. Heineke-Mikulicz-Strikturoplastik: Über dem strikтуриerten Bereich wird eine longitudinale Inzision durchgeführt, welche dann wieder transversal vernäht wird. B. Finney-Strikturoplastik: Die Inzision wird über dem strikтуриerten Bereich durchgeführt und dann die gegenüberliegenden Schnitt- bzw. Darmflächen miteinander vernäht. Abbildung gemäß (86).

1.5.2.2 Stomata: Indikationen, Möglichkeiten der Anlage und Komplikationen

Eine erhöhte Gefahr für Anastomoseninsuffizienzen stellen entzündlich veränderte Darmabschnitte dar. Als Grund für eine frühzeitige Anastomoseninsuffizienz zwischen dem postoperativen Tag 3 und 5 zählen intraoperative technische Probleme. Ursächlich für eine späte Anastomoseninsuffizienz zwischen dem postoperativen Tag 7 und 14 sind Durchblutungsstörungen, eine nicht spannungsfrei angelegte Anastomose oder systemisch relevante Faktoren, die einer suffizienten Anastomosenheilung entgegenstehen (88). Um einer Anastomoseninsuffizienz an entzündeten Darmabschnitten vorzubeugen, können Stomata verwendet werden. Man unterscheidet zwischen temporären bzw. protektiven oder permanenten sowie endständigen oder doppelläufigen Stomata. Temporäre Stomata bei Morbus Crohn sind indiziert u. a. wegen perianalen Fisteln, nach postoperativen Komplikationen nach einer Darmresektion, nach einer primären Diskontinuitätsresektion und als protektives Stoma proximal einer Anastomose (89). Eine permanente Stomaanlage wird z. B. bei nicht kontinenzerhaltenden Operationen verwendet.

1.5.2.2.1 Chirurgische Technik zur Anlage der verschiedenen Formen von Stomata

Ein Stoma sollte vor der Operation angezeichnet werden und im Bereich des Musculus rectus abdominis, unterhalb der Gürtellinie und nicht in einer Hautfalte liegen. Weiterhin sollte ein Stoma leicht zugänglich für den Patienten sein. Um die optimale Position der Markierung zusammen mit dem Patienten zu bestimmen, sollte die Haut des Patienten in liegender, sitzender, stehender und nach vorne gebeugter Position beurteilt werden. Wenn die Lage des Stomas erst während der Operation, wenn der Patient auf dem Rücken liegt und der Bauch eröffnet ist, bestimmt wird, kann dies zu einer schlechten Positionierung des Stomas führen. Schlecht positionierte Stomata können in der Folge zu Komplikationen führen, was bei temporären Stomata zu einer früheren Rückverlegung und bei permanenten Stomata eine Revision bedeuten kann (90).

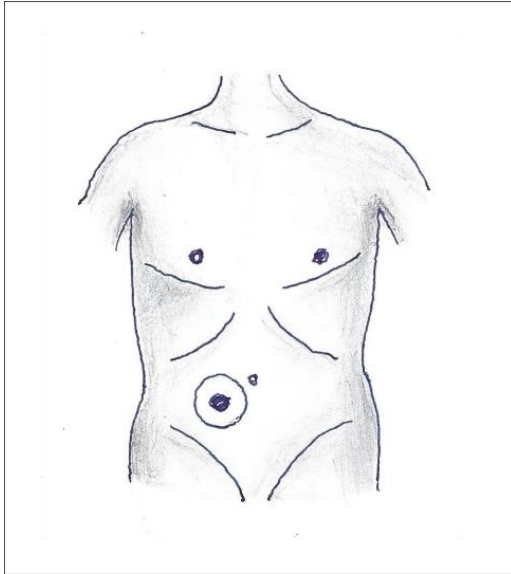


Abbildung 2: Typische Stomaplatzierung im Bereich des M. rectus abdominis gemäß (90).

1.5.2.2.1.1 Endständiges Ileostoma

Da Stuhl aus dem Ileum flüssig, voluminös und aus proteolytischen Enzymen besteht, ist die Anlage eines endständigen Ileostomas eine Herausforderung. Das Ileum wird im unteren rechten Quadranten spannungs- und torsionsfrei aus der Bauchdecke ausgeleitet (90). Patienten mit endständigen Ileostomata und Loop-Ileostomata, bei denen die Stomahöhe < 20 mm war, bekamen häufiger Leckagen und Hautirritationen (91).

Eine Diskontinuitätsresektion, d. h. eine endständige Ileostomie mit Blindverschluss des distalen Darmabschnittes (sog. Hartmannstumpf) kann nach subtotaler bzw. totaler Kolektomie durchgeführt werden (5,92). Bei nur geringer Resektionslänge des distalen Darmabschnitts mit viel verbleibendem Kolon spricht man auch von einem „hohen Hartmann“. Im Verlauf und nach Genesung des Patienten können in einer zweiten Operation das proximale und das distale Ende wieder verbunden werden. Hierfür ist jedoch eine erneute Laparotomie nötig. Durch ein endständiges Stoma ist eine vollständige Stuhlableitung gewährleistet (90).

Indikationen für ein endständiges Ileostoma sind u. a. eine schwere Proktitis, schwere perianale Erkrankung, fulminante Kolitis sowie Patienten, bei denen keine primäre ileorektale Anastomose durchgeführt werden kann (92). Bei einer Rektumexstirpation kann ein endständiges Kolostoma nötig werden (5).

1.5.2.2.1.2 Doppelläufiges Loop-Ileostoma

Temporäre, doppelläufige Stomata mit protektiver Funktion werden wegen der leichteren Anlage und Rückverlegung bevorzugt als Ileostoma verwendet (5). Bei einem doppelläufigen Ileostoma erfolgt so eine Stuhlableitung und eine gleichzeitige Entlastung der distalen Darmabschnitte. Es wird sowohl der afferente als auch der efferente Schenkel an der Hautoberfläche platziert. Das Stoma kann ohne Laparotomie zurückverlegt werden. Außerdem muss die Blutzufuhr im Gegensatz zum endständigen Stoma nicht unterbrochen werden, was bei adipösen Patienten von Vorteil sein kann. Nachteilig ist jedoch der mögliche Stuhlüberlauf in den abführenden Schenkel z. B. bei vorliegendem Stomaprolaps oder -retraktion (90). Als protektive Maßnahme kann das doppelläufige Stoma proximal einer frischen Anastomose als Insuffizienzschutz oder bei schweren perianalen Fisteln eingesetzt werden. Das Stoma bei perianalen Fisteln kann angelegt werden, bis eine distale Entzündung abgeklungen ist, um eine komplexe Fisteloperation zu vermeiden oder alternativ die perioperative Zeit von Fistelverschlussoperationen zu überbrücken (93,94).

1.5.2.2.1.3 Split-Loop-Stoma

Nachdem der befallene Darmabschnitt reseziert wurde, wird bei dem Split-Stoma das proximale und das distale Darmende ausgeleitet. Die Klammernaht wird am proximalen Ende entfernt und am distalen Ende nur die antimesenteriale Ecke eröffnet. Beide Enden werden mit Nähten fixiert. Am distalen Ende liegt die verbleibende Klammernaht im subkutanen Gewebe. Untersuchungen sind durch die kleine Öffnung des distalen Endes möglich (90).

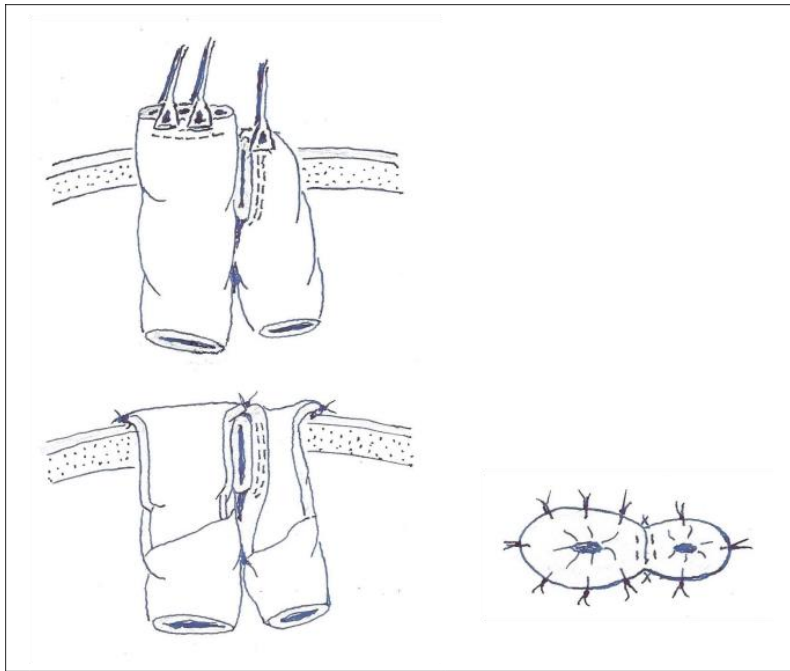


Abbildung 3: Anlage eines Split-Loop-Stoma gemäß (90).

1.5.2.2 Stomakomplikationen

59 % der Patienten mit Morbus Crohn wiesen 20 Jahre nach Anlage eines Ileostomas Stomakomplikationen auf (95). Zu den Stoma-assoziierten Komplikationen, vor allem bei bekannten Morbus Crohn, zählen Fisteln, Stomaretraktionen, -prolaps und -stenosen, peristomale Hernien, Nekrosen und das peristomale Pyoderma gangrenosum. Bei Patienten mit einem Kolostoma wurde früher eine chirurgische Revision für eine Stomarekonstruktion benötigt als bei Patienten mit einem Ileostoma (96). Vergleicht man jedoch die Lebensqualität von Patienten mit perianalen Fisteln, die mit oder ohne Stoma behandelt wurden, so zeigt sich, dass die der Stomaträger potentiell sogar eher besser ist. Vor allem die Symptome, die mit Morbus Crohn assoziiert sind, scheinen bei Stomaträgern weniger Beschwerden zu verursachen. Bei 85 % sind die Einschränkungen im Alltag, die durch das Stoma entstehen, nicht oder nur gering vorhanden verglichen mit den Einschränkungen, die durch die perianalen Fisteln entstanden sind (97).

1.5.2.3 Fisteln bei Morbus Crohn

Nicht alle Fisteln stellen eine Operationsindikation dar, jedoch sollte bei symptomatischen Fisteln eine chirurgische Therapie frühzeitig überlegt werden (98). Man unterscheidet zwischen absoluten und relativen Operationsindikationen. Zu den absoluten zählen enterovesikale Fisteln, hohe interenterische Fisteln mit funktionellem Kurzdarmsyndrom, sowie blind endende retroperitoneale Fisteln. Bei interenterischen Fisteln wird der Ursprung der Fisteln

einschließlich des von Morbus Crohn befallenen Abschnittes reseziert. Liegt die Mündung der Fistel (sog. Einschussfistel) an einem nicht von Morbus Crohn befallenen Bereich, so kann diese exzidiert und gegebenenfalls übernäht werden. Als kompliziert kann sich die Sanierung perianaler Fisteln herausstellen, da bei Morbus Crohn häufig komplexe perianale Fistelsysteme bestehen (5). Hierbei kann eine temporäre Antibiotikatherapie, eine medikamentöse Therapie mit Infliximab, zur Verhinderung von Immunreaktionen meist in Kombination mit einer zusätzlichen Therapie mit Azathioprin, 6-Mercaptopurin oder Methotrexat, aber auch eine operative Therapie zum Einsatz kommen. Bei der Operation können anale Strikturen dilatiert werden, eine Verschiebelappenplastik und nicht-schneidende Fadendrainagen verwendet werden. Es werden nicht-schneidende Fadendrainagen bevorzugt, da bei einer Fistulotomie und schneidenden Fadendrainagen das Risiko einer Inkontinenz und ausbleibenden Heilung besteht. Als weitere Option besteht eine Proktektomie oder die Anlage eines protektiven Stomas zur Ausschaltung der Stuhlpassage (99).

1.5.2.4 Postoperatives Rezidiv

Etwa 50 % der Patienten mit ileokolischer Resektion müssen innerhalb von 10 Jahren erneut wegen eines Rezidivs operiert werden. Als weitere Risikofaktoren für ein chirurgisches bzw. symptomatisches Rezidiv wurden ein größeres präoperatives Ausmaß der Erkrankung, Rauchen, das Auftreten postoperativer Komplikationen und ein perianaler Befall vermutet (84). In einer Studie mit 793 Resektionen und/oder Strikturoplastiken bei Patienten mit Morbus Crohn konnte festgestellt werden, dass eine Relaparotomie wegen eines rezidivierenden Morbus Crohn nach 5 Jahren bei 24 % der Patienten an einer beliebigen Stelle und bei 13 % an der gleichen Stelle durchgeführt werden musste. Nach 10 Jahren stieg die Relaparotomierate auf 41 % bzw. 26 %. Risikofaktoren für einer Relaparotomie auf Grund eines Lokalrezidiv waren ein junges Alter bei Erstdiagnose, das Vorliegen multipler Anastomosen, ein Duodenum- und Jejunumbefall sowie ein fistulierender Crohn Typ (enterokutane und perianale Fisteln) (100).

1.5.2.5 Postoperatives Kurzdarmsyndrom

Postoperativ kann es nach ausgedehnten Dünndarmresektionen zum Kurzdarmsyndrom kommen. Die klinische Symptomatik des Kurzdarmsyndroms präsentiert sich u. a. durch Malabsorption, Diarrhoe, Steatorrhoe und Gewichtsverlust. Ist die kritische Restdünndarmlänge von 60–100cm unterschritten, kann sich der Darm entweder an die neuen Gegebenheiten anpassen und trotzdem für eine orale Ernährung ausreichend sein oder es kann lebenslang eine

zusätzliche parenterale oder totale parenterale Ernährung (TPN) notwendig werden. Für das Gesamtergebnis spielt nicht nur die Restdarmlänge eine Rolle, sondern bei Morbus Crohn auch Faktoren, die den Langzeitverlauf des Kurzdarmsyndroms negativ beeinflussen. Dabei muss auch die Resorptions- und Absorptionsfähigkeit des übrig gebliebenen Darms in Betracht gezogen werden. Häufig werden Teile des Ileums und die Ileozökalklappe reseziert. Die Ileozökalklappe dient neben einer Verlängerung der Passage im Ileum auch der Verhinderung eines Übersiedelns von Kolonmikroorganismen in den Dünndarm. Das Ileum ist einerseits für die Resorption von Vitamin B12 und Gallensäuren zuständig und andererseits ist durch eine Verlängerung der Passagezeit im Vergleich zum Jejunum eine erhöhte Wasser- und Elektrolytaufnahme möglich (101). Bei einer ilealen Dysfunktion, wie z. B. bei einem Befall des Ileums bei Morbus Crohn bzw. nach ausgeprägten Ileumresektionen, können Diarrhoen auftreten. Eine Diarrhoe kann sowohl durch eine verkürzte intestinale Passagezeit als auch durch eine unzureichende bzw. fehlende Gallensäurenrückresorption im terminalen Ileum und einem daraus resultierenden Übertritt der Gallensäuren ins Kolon (chologene Diarrhoe) auftreten (101,102). Dabei können übermäßige Mengen an Gallensäuren im Kolon über eine Veränderung des Wasser- und Natriumtransports, eine Steigerung der Motilität im unteren Gastrointestinaltrakt, eine Vermehrung der Schleimsekretion sowie eine Stimulation der Defäkation zu Diarrhoen führen (102).

In den ersten Wochen nach der Darmresektion können schwerwiegende Diarrhoen sowie ein gravierender Flüssigkeitsverlust von mehreren Litern täglich auftreten. Dadurch können sich Dehydratationen entwickeln, welche bis zum prärenalen Nierenversagen führen können (103).

Im Gegensatz zum kompensierten Gallensäureverlustsyndrom, für welches die chologene Diarrhoe mit chronisch, wässrigen Diarrhoen charakteristisch ist, kommt es bei dem dekompenzierten Gallensäureverlustsyndrom durch einen absoluten Mangel an Gallensäuren zu einer mangelnden Aufnahme fettlöslicher Vitamine sowie einer mangelnden Fettverdauung und -resorption und in der Folge zu einer Steatorrhoe. Weiterhin kann es zu einer Nephro- und Urolithiasis durch eine vermehrte Resorption von Oxalsäure im Ileum und Kolon kommen. Calcium, welches normalerweise an Oxalsäure bindet, wird bei Steatorrhoe an freie Fettsäuren gebunden und steht somit nicht mehr für die intestinale Bindung an Oxalsäure zur Verfügung (104).

1.5.2.6 Postoperative Morbidität

Die postoperative Morbidität beschreibt die Häufigkeit von postoperativ auftretenden Komplikationen. Die entsprechenden Literaturangaben hierzu zeigen starke Schwankungen mit einer

Häufigkeit von 5 % bis 30 %. Als Grund für die große Spannbreite der Morbiditätsraten werden z. B. verschiedene Indikationsstellungen, unterschiedliche Methoden der präoperativen Therapie, die Häufigkeit der Diskontinuitätsresektion, die Zusammensetzung der Patientengruppen und vor allem eine variierende Definition der postoperativen Morbidität, angenommen. Daher wurde eine Untergliederung in krankheits- bzw. operationsspezifische und in nicht-spezifische Komplikationen vorgenommen. Es wird zwischen postoperativen intraabdominellen septischen Komplikationen (IASK) einerseits und zwischen extraabdominellen Komplikationen (z. B. Pneumonie, Wundinfektion, Harnwegsinfekt) sowie intraabdominellen nicht-septischen Komplikationen (z. B. Ileus, Nachblutung) andererseits unterschieden. Studien konnten die Häufigkeit auf 9 % bis 24 % eingrenzen, wenn die postoperativen Komplikationen auf IASK begrenzt wurden. Die postoperative Mortalität für IASK liegt bei 0 % bis 1,2 %. Zu den IASK gehören Anastomoseninsuffizienz, intraabdominelle Abszesse, Darmfisteln und Peritonitis. Diese Komplikationen sind mit einem hohen Risiko für die Entstehung eines Kurzdarmsyndroms und enterokutaner Fisteln, für die Anlage eines Stomas und die Notwendigkeit weiterer Revisionseingriffe verbunden. Auch die chirurgische Rezidivrate lag bei Patienten mit IASK nach 5 Jahren bereits bei 50 %. Zudem können IASK potentielle oder unmittelbare Lebensgefahr bedeuten. Da es sich hierbei um schwerwiegende Komplikationen mit u. U. lebensqualitätseinschränkenden Langzeitfolgen handelt, gilt es, Komplikationen möglichst frühzeitig zu entdecken und eine adäquate Behandlungsstrategie anbieten zu können.

Dabei scheinen vor allem postoperativ auftretendes Fieber und ein CRP > 200 mg/l, aber auch Übelkeit, Erbrechen, abdominelle Spannung und deutliche AZ-Verschlechterung wegweisend zu sein. Nach primärer Darmanastomose bestehen nach Komplikationseintritt die Optionen mittels konservativer Therapie, chirurgische Versorgung der bestehenden Anastomose und eventuell Anlage eines vorgeschalteten protektiven Stomas die Anastomose zu erhalten oder die Anastomose aufzulösen und ein endständiges Stoma anzulegen sowie den Kolonstumpf blind zu verschließen (105). Idealer als IASK zu behandeln, wäre es, Risikofaktoren für diese Komplikationen zu erkennen und diesen präventiv vorzubeugen.

1.6 Risikofaktoren und deren Prävention durch präoperative Maßnahmen

Im Folgenden werden die Risikofaktoren erläutert, die für die Entwicklung einer IASK nach Darmresektionen bei Patienten mit Morbus Crohn angenommen werden. Da es bezüglich der Risikofaktoren kontroverse Meinungen gibt, die im Diskussionsteil näher beschrieben werden,

sollen diese hier nur kurz vorgestellt, definiert und die Möglichkeiten der Prävention durch präoperative Maßnahmen erklärt werden.

1.6.1 Risikofaktor: Präoperativer Gewichtsverlust/Unterernährung/Hypoalbuminämie Prävention: Behandlung der Unterernährung

Mangelernährung bzw. Unterernährung tritt bei Patienten mit aktivem Morbus Crohn mit einer Prävalenz von 6,1 % im Vergleich zu 1,8 % bei Gesunden auf (106). Gründe für eine verminderte Nahrungsaufnahme und -absorption sowie die Entstehung von Ernährungsdefiziten können sowohl Übelkeit, Durchfall, Schmerzen und unerwünschte Medikamentennebenwirkungen sein. Ebenso kann eine reduzierte Darmsurface durch Entzündungen oder Resektionen im Bereich des Dünndarms zu einer Malabsorption führen. Appetitlosigkeit kann durch Zytokine wie TNF- α , IL-1, IL-6 und verstärkt werden. Durch einen erhöhten Grundumsatz bei schweren Schüben und eine reduzierte Zufuhr kann der Ernährungszustand bei Patienten mit Morbus Crohn negativ beeinflusst werden (107).

Bei bis zu 75 % der hospitalisierten Patienten mit aktivem Morbus Crohn konnte ein Gewichtsverlust festgestellt werden (108). Neben dem Makronährstoffmangel ist auch die Problematik des Mikronährstoffmangels zu beachten. Bei Patienten mit erhöhtem Risiko oder mit Hinweis auf Defizite sollte ein Screening vorgenommen werden (107). Bei Befall oder Resektion des terminalen Ileums kann es zu Resorptionsstörungen von Vitamin B12 und in der Folge zu einem Vitamin B12- und Folsäuremangel sowie zu einer Gallensäure-induzierten Diarrhoe kommen. Das Ausmaß der Steatorrhoe und der Mangel von fettlöslichen Vitaminen (Vitamin A,D,E,K) korrelieren miteinander (108). Der Vitamin-D-Mangel kann zu Osteoporose oder Osteomalazie führen. Eine Steroidtherapie kann die Problematik verstärken (107).

Präventiv sollten daher die Laborwerte für Kalzium, Vitamin D, Vitamin B12, Folsäure, Eisen und Zink bestimmt und bei einem Mangel die entsprechenden Stoffe substituiert werden. Eisen sollte wegen seiner möglichen proentzündlichen Aktivität nicht im akuten Schub substituiert werden, jedoch in Remission sollten Mangelzustände immer – bevorzugt intravenös – korrigiert werden. Genauso wichtig sind Screenings zur Prävention von Mangelernährung. Sie sollten initial bei Diagnosestellung eines Morbus Crohn und dann mindestens halbjährlich durchgeführt werden (107).

Von einem schwerwiegenden Ernährungsrisiko wird gesprochen, wenn entweder ein Gewichtsverlust $> 10\text{--}15\%$ innerhalb von 6 Monaten, ein BMI $< 18,5\text{ kg/m}^2$, ein SGA Grad C oder ein

Serumalbumin < 30 g/l ohne Hinweis auf eine hepatische oder renale Dysfunktion vorliegt (109). Die Erfassung der Daten zum schwerwiegenden Ernährungsrisikos ist insofern wichtig, als ein präoperativer Gewichtsverlust schon ab > 10 % innerhalb der letzten 3–6 Monate, ein BMI < 18,5 kg/m² und/oder niedriges Serumalbumin < 30 g/l das Risiko für postoperativ auftretende Komplikationen erhöhen (108). In die SGA Skala fließen Faktoren aus der Krankheitsgeschichte (z. B. Gewichtsveränderungen, Veränderungen der Nahrungsaufnahme, gastrointestinale Symptome) und die Ergebnisse der ärztlichen Untersuchung mit entsprechender Bewertung (Verlust von subkutanem Fettgewebe, Muskelschwund, Ödeme, Aszitis) ein. SGA-A bedeutet gut ernährt, SGA-B mäßig unterernährt und SGA-C stark unterernährt (110).

Präventiv sollten Patienten mit den genannten Kriterien eines schwerwiegenden Ernährungsrisikos präoperativ eine Ernährungstherapie erhalten. Falls möglich, sollte eine Operation erst ab einem Albuminspiegel von > 35 g/l durchgeführt werden. Eine supplementäre Therapie kann dabei einer Unterernährung bzw. ernährungsassoziierten Komplikationen entgegenwirken. Wenn zusätzlich zur normalen Ernährung 600 kcal pro Tag zugeführt werden sollen, eignet sich eine Trinknahrung. Enterale Maßnahmen werden ab > 600 kcal pro Tag ergriffen und meist als Sondennahrung über nasogastrale Sonden verabreicht. Eine perkutane endoskopisch eingelegte Sonde (PEG) wird bei einer Therapiedauer länger als 1 Monat empfohlen. Eine supplementäre enterale Ernährung wird auch im akuten Schub, bei Anzeichen einer schweren Proteinmangelernährung und manchmal auch in Remission empfohlen. Normalerweise wird einer ausschließlichen enteralen Ernährung im akuten Schub eine medikamentöse Therapie – meist Steroidtherapie – als Primärbehandlung zu Remissionsinduktion vorgezogen. Unklar ist, ob die Kombination der beiden Optionen zur Remissionsinduktion effektiver ist als eine alleinige medikamentöse Therapie. Treten bei der primär angestrebten oralen oder enteralen Therapie Komplikationen wie Stenosen, Übelkeit, Erbrechen oder Diarrhoe auf oder ist die enterale Therapie nicht oder nicht ausreichend suffizient zur Behandlung einer Mangelernährung, ist die Indikation zur parenteralen Ernährung gegeben (107).

1.6.2 Risikofaktor: Penetrierender Krankheitsphänotyp

Prävention: präoperative Abszessdrainage

Unter einem penetrierenden bzw. perforierenden Phänotyp, der in der Montreal Klassifikation durch das Befallsmuster B3 beschrieben wird, versteht man das Vorliegen von intraabdominellen Fisteln, Abszessen und/oder Konglomerattumoren. Der penetrierende Krankheitsphänotyp

ist ein weiterer relativ sicherer Risikofaktor für das Auftreten postoperativer Komplikationen, speziell auch der IASK (105).

Weiterhin stellen intraabdominelle Abszesse bzw. Abszesse im kleinen Becken häufige und potentiell lebensbedrohliche Komplikationen dar. Präventiv kann daher präoperativ eine Therapie intraabdomineller Abszesse erfolgen. Eine interventionelle, perkutane sonographisch oder CT-gesteuerte Abszessdrainage oder eine chirurgische Drainagebehandlung sollte von einer antibiotischen Therapie begleitet werden. Möglicherweise können sehr kleine Abszesse bereits durch Antibiotika therapiert werden. Da Abszesse häufig von E.coli, Enterococcus spp. und Bacteroides spp. besiedelt werden, ist eine Therapie mit Aminopenicillin und Beta-Laktamase-Inhibitor oder alternativ mit Gyrasehemmern bzw. mit Penemen oft sinnvoll. Es gibt die Strategie, die perkutane Abszessdrainage als definitive Therapie anzusehen und nur bei Auftreten eines Rezidivs zu operieren. Wegen der hohen Rezidivrate nach perkutaner Abszessdrainage sowie der hohen Morbidität und Mortalität bei Übersehen eines intraabdominellen Abszesses, wird ein zweizeitiger chirurgischer Eingriff empfohlen. Darunter versteht man eine präoperative interventionelle Abszessdrainage als Überbrückung bis zur endgültigen Operation, wodurch die postoperative Komplikationsrate gesenkt werden soll (111). Der optimale zeitliche Abstand zwischen Abszessdrainage und Operation beträgt ca. 6–8 Wochen (105).

Eine weitere Möglichkeit ist die primäre chirurgische Versorgung mit Drainage und Resektion des befallenen Darmabschnittes, welche jedoch wegen des erhöhten Komplikationsrisikos nur durchgeführt werden soll, wenn der Abszess interventionell nicht zugänglich oder oberflächlich ist (111). Bei Patienten mit perforierender Ileitis und präoperativer Abszessdrainage konnte die postoperative IASK-Rate im Gegensatz zu den Patienten, die keine präoperative Drainage erhielten, signifikant gesenkt werden (105).

1.6.3 Risikofaktoren: Steroide, Thiopurine, Methotrexat, Biologicals

Prävention: Veränderung der präoperativen Medikation

Vor allem die Einnahme von Steroiden mit Dosierungen > 40 mg/d werden von den meisten Studien als Risikofaktor für das Auftreten postoperativer Komplikationen gesehen (105,111). Da eine präoperative Steroidtherapie von 20 mg/d für länger als sechs Wochen das perioperative Komplikationsrisiko steigert, wird gemäß der aktuellen AWMF-S3 Leitlinie empfohlen, diese wenn klinisch möglich präoperativ zu reduzieren oder sogar abzusetzen (64). Allerdings führen Steroide oft zu einer effizienten Symptomlinderung, sodass sich eine Reduktion als

unmöglich erweisen bzw. zu einer Verstärkung der Symptomatik und damit zu einer Verschlechterung der präoperativen Ausgangssituation führen kann (105,111).

Entsprechend der aktuellen AWMF-S3 Leitlinie bleibt die Datenlage bezüglich der Thiopurine und Biologicals (Anti-TNF- α -Antikörper, Ustekinumab oder Vedolizumab) auf die perioperative Komplikationsrate kontrovers. Eine präoperative Fortführung muss gegen ein präoperatives Absetzen der Medikation mit dem damit einhergehenden Risiko für die Entstehung einer vermehrten Krankheitsaktivität abgewogen werden. Die präoperative Anwendung von Thiopurinen scheint relativ sicher im Hinblick auf das perioperative Komplikationsrisiko (64). Auch die Studie von Colombel et al. konnte keinen negativen Effekt von Thiopurinen oder Methotrexat auf die postoperative Komplikationsrate erkennen (112). Entsprechend der aktuellen Datenlage scheint eine präoperative Therapie mit Biologicals (Anti-TNF- α -Antikörper, Ustekinumab oder Vedolizumab) das postoperative Komplikationsrisiko nicht zu steigern (64).

1.6.4 Weitere mögliche Risikofaktoren

- **Dauer der Erkrankung:** Zeitraum der Erkrankung seit der Erstdiagnose

Patienten mit einer längeren Erkrankungsdauer (> 7,5 Jahre) litten häufiger unter einer postoperativen Anastomoseninsuffizienz (113).

- **Dauer der präoperativen therapierefraktären Beschwerden:** Zeitraum der Beschwerden, die dann zur Operation führen.

Die Erweiterung der konservativen medikamentösen Therapie in den letzten Jahren birgt die Gefahr, dass Patienten erst nach Ausschöpfen der konservativen Therapien und dann in einem schlechteren Allgemeinzustand operiert werden (111). Da die Umstellung und Erweiterung medikamentöser Maßnahmen zeitaufwändig ist, kann es sein, dass Patienten lange Zeit präoperativ an therapierefraktären Beschwerden leiden (105). Es wird vermutet, dass eine Verbindung zwischen der präoperativen Symptombdauer (≥ 6 Monate) und den postoperativ auftretenden IASK gibt (114). Präventiv sollte daher interdisziplinär d. h. unter Einbeziehung von Chirurgen, Gastroenterologen und möglicherweise anderen involvierten Fachbereichen und unter Einbeziehung der Patientenvorstellungen der richtige Zeitpunkt für eine Operation gewählt werden (111).

- **Anzahl der Voroperationen**

Eine Metaanalyse konnte ein erhöhtes IASK-Risiko für Patienten mit Voroperationen feststellen (115).

- **Operationstechnik und -dauer**

Vergleicht man die Anastomosentechniken, Seit-zu-Seit, End-zu-End und Seit-zu-End bzw. Handnaht und Stapleranastomose, so konnte nach langjähriger Diskussion, welche Technik zu bevorzugen ist, eine Äquivalenz der Verfahren festgestellt werden (105,111). Patienten mit einer längeren Operationsdauer litten häufiger unter einer postoperativen IASK bzw. Anastomoseninsuffizienzen (113,116).

- **Anämie/intraoperativer Blutverlust**

Unter Anämie versteht man definitionsgemäß eine erniedrigte Hämoglobinkonzentration im Blut (< 12 g/dl bei Frauen und < 13 g/dl bei Männern) bzw. einen erniedrigten Erythrozytenanteil am Blutvolumen. Als ein Risikofaktor für die Entwicklung von IASK bzw. Anastomoseninsuffizienzen bei Patienten mit Morbus Crohn wurde ein präoperativ erniedrigter Hämoglobinspiegel < 10 g/ml (117) und ein intraoperativer Blutverlust (113,116) angesehen.

1.6.5 Weitere mögliche Präventionsmöglichkeiten

- **Protektives Stoma oder primäre Diskontinuitätsresektion**

Um das Risiko einer Anastomosenkomplikation zu verringern, sollte wegen des stets hohen Operationsrisikos bei Patienten mit perforierender Ileitis oder Patienten in schlechtem Allgemein- und Ernährungszustand, die unter immunsuppressiver Therapie einschließlich Steroiden stehen, über ein protektives Stoma bei primärer Anastomosierung bzw. eine Diskontinuitätsresektion ohne primäre Anastomosierung nachgedacht werden. Durch diese Technik kann das Risiko einer postoperativen IASK gesenkt werden. Nach 2–3 Monaten kann meist eine durchgängige Darmpassage wiederhergestellt werden (105,111).

- **Präoperative Darmvorbereitung mittels mechanischer Darmspülung (mechanical bowel preparation = MBP) und oralen Antibiotika**

Die Datenlage zur Effektivität der präoperativen Darmvorbereitung mittels MBP und oralen Antibiotika hat sich über einen langen Zeitraum immer wieder geändert. Im Folgenden soll die Geschichte der Darmvorbereitung näher erläutert werden.

Bereits in einer Studie von 1959 wurde die präoperative Darmvorbereitung bei Kolonresektionen untersucht. Die Patienten wurden während der 72 Stunden vor der Operation mit Rizinusöl, Einläufen aus Kochsalzlösungen und einer oralen Antibiotikakombination aus Nystatin und Neomycin vorbereitet und durften 24 Stunden vor der Operation nur noch klare Flüssigkeiten zu sich nehmen. Die mechanische Darmspülung verlief überwiegend komplikationslos und es wurden auch keine Nebenwirkungen durch die Antibiotika beschrieben (118). In einer

prospektiven Studie von 1971 wurde die präoperative Darmvorbereitung bei Patienten mit einer elektiven radikalen Operation des Kolons bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa untersucht. Die präoperative Darmvorbereitung bestand dabei aus einem Standardschema mit mechanischer Darmvorbereitung, welche eine 5-tägige stufenweise Diät beinhaltete, bei der die Patienten am Tag vor der Operation nur noch Flüssigkeiten zu sich nehmen durfte, und einer antiseptischen Darmvorbereitung mit nicht-absorbierbaren oralen Sulfonamiden. Bei der Hälfte der Patienten wurde zusätzlich Colomycin hinzugefügt. Es zeigte sich im Hinblick auf die postoperativen Komplikationen kein Nutzen durch die zusätzliche Gabe von Colomycin. Zur Prävention postoperativer Komplikationen wird während der Zeit der mechanischen Darmvorbereitung dieser ein großer Nutzen zugeschrieben, dagegen wird über den Nutzen einer präoperativen Verabreichung mit verschiedenen Antibiotika diskutiert. Als Kritikpunkt der präoperativen Antibiotikagabe wird eine erhöhte Resistenzlage gegen Bakterien und vor allem nach Neomycingabe eine erhöhte Häufigkeit von Enterocolitis gesehen (119).

Auch wenn die Form der präoperativen mechanischen Darmvorbereitung früher eine andere war, als Fachkreise sie heute verstehen, so kann man sagen, dass bereits in den 1960ern und 1970ern die Wichtigkeit der mechanischen Darmspülung erkannt wurde.

Ende der 1970er Jahre wurde der Nutzen der mechanischen Darmspülung von fast allen Chirurgen anerkannt. Zu diesem Zeitpunkt gingen die Lehrmeinungen zur Verabreichung präoperativer oraler Antibiotika noch auseinander. Durch die Gabe der verschiedensten Einzeldosen oder Kombinationsdosen aus oralen und/oder parenteralen Antibiotika zur Darmvorbereitung wurden in Studien unterschiedlichste Ergebnisse bezüglich deren Wirksamkeit herausgefunden. Dabei zeigte sich die Antibiotikagabe auf die Verringerung der postoperativen Komplikationsrate in einigen Studien erfolgreich (120–123), in anderen ohne Signifikanz (124,125). In einer 1972 veröffentlichten Studie von Nichols et al. wurden bei Patienten ohne Darmerkrankungen nach präoperativer Darmvorbereitung Proben an verschiedenen Stellen des Darmes entnommen und auf die Bakterienkonzentrationen hin untersucht. Die dreitägige mechanische Darmvorbereitung, unter anderem bestehend aus Bisacodyl, Magnesiumsulfat und Einläufen, entfernte vor allem grobe Stuhlreste. In Kombination mit einer oralen Antibiotikatherapie aus Kanamycin, Neomycin oder Neomycin und Phthalylsulfathiazol konnten vor allem die Konzentrationen der aeroben Bakterien reduziert werden. In Kombination mit Neomycin und Erythromycin konnten die Konzentrationen von aeroben und anaeroben Bakterien reduziert werden. Die Reduktion der Bakterienkonzentration kann jedoch nicht mit der Reduktion postoperativer Infektionen gleichgesetzt werden (126). In einer weiterführenden Studie von 1973 wurden Patienten mit Darmerkrankungen untersucht, die eine elektive Kolonresektion bekamen

und entweder nur mit einer mechanischen Darmspülung, die aus den Bestandteilen der vorangehenden Studie bestand, oder zusätzlich mit einer oralen antibiotischen Therapie aus Neomycin und Erythromycin vorbereitet wurden. Postoperative Wundinfektionen traten bei 30 % der Patienten auf, die nur mit einer mechanischen Darmspülung behandelt wurden, dagegen bei keinem der Patienten, die zusätzlich eine orale antibiotische Therapie bekamen (127). In einer weiteren Studie aus dem Jahr 1974 konnte die postoperative Wundinfektionsrate durch die Kombination einer mechanischen Darmspülung und einer oralen Antibiotikagabe von Neomycin und Tetrazyklin vor elektiven kolorektalen Operationen signifikant gesenkt werden im Vergleich zu der alleinigen Gabe von Neomycin oder einem Placebo in Kombination mit einer MBP (128). Auch Goldring et al. konnte 1975 einen positiven Effekt einer mechanischen Darmspülung in Kombination mit der Gabe von Metronidazol und Kanamycin vor elektiven Kolonoperationen auf die postoperative Wundinfektionsrate feststellen. Dabei richtet sich Metronidazol vor allem gegen die anaerobe und Kanamycin gegen die aerobe Mikroflora des Darmes, welche durch die Gabe der beiden antimikrobiellen Stoffe reduziert werden konnte (129). 1977 wurde eine prospektive, randomisierte, doppelblinde klinische Studie durchgeführt, bei der alle Patienten eine mechanische Darmspülung erhielten, eine Patientengruppe zusätzlich orale Antibiotika bestehend aus Neomycin und Erythromycin und eine andere Patientengruppe ein Placebo bekamen. Am dritten präoperativen Tag begann bereits die Darmvorbereitung unter anderen mit der oralen Gabe von Bisacodyl, Magnesiumsulfat und mindestens zwei Einläufe sowie der oralen Gabe von Neomycin und Erythromycin bzw. der Gabe eines Placebos. Patienten, die eine Kombination aus mechanischer Darmspülung und einer oralen Gabe von Neomycin und Erythromycin vor der elektiven kolorektalen Operation erhielten, zeigten postoperativ signifikant weniger septische Komplikationen (122). In einer Studie von 1997, bei der Ärzte aus Nordamerika ihre Methoden zur präoperativen Darmvorbereitung bei elektiven kolorektalen Operationen beschrieben, wurde am häufigsten eine Kombination aus einer mechanischen Darmspülung sowie einer oralen und parenteralen Antibiotikatherapie verwendet (130).

Jedoch wurde die mechanische Darmspülung schon bald wieder in Frage gestellt.

Eine Studie von 1994 zeigte, dass Patienten mit systemischer Antibiotikagabe aber ohne präoperative mechanische Darmvorbereitung vor elektiven kolorektalen Resektionen ähnliche postoperative Ergebnisse hinsichtlich der Morbidität und Mortalität zeigten, wie Patienten die eine mechanische Darmvorbereitung bekamen (131). In der Studie von 1987 von Irving und Scrimgeour erhielt keiner der Patienten, die sich einer elektiven oder notfallmäßigen Kolonresektion unterzogen, eine präoperative Darmvorbereitung im Sinne einer mechanischen

Darmspülung oder einer oralen Antibiotikatherapie, sondern nur eine perioperative intravenöse Antibiotikagabe. Die Wundinfektionsrate betrug unter allen Patienten 8,3 %. Die Autoren gehen davon aus, dass orale Antibiotika unnötig sind und eine mechanische Darmvorbereitung den gut kontrollierbaren festen Stuhl in unkontrollierbaren flüssigen Stuhl umwandelt (132). Ähnliche Annahmen gab es auch in einer weiteren Studie aus dem Jahr 1994, die zeigte, dass flüssiger Stuhl zu einer stärkeren Kontamination führt als fester Stuhl. Auch hier war die postoperative Komplikationsrate höher bei Patienten, die sich einer präoperativen mechanischen Darmspülung vor elektiven kolorektalen Operationen unterzogen haben (133).

In einer Studie von Kehlet aus dem Jahr 1999 wurden erste Ansatzpunkte des sog. Fast-Track-Schemas entwickelt, denn es wurde festgestellt, dass Patienten mit elektiven Sigmoidresektionen eine kürzere Krankenhausaufenthaltsdauer hatten, wenn sie postoperativ früh mobilisiert wurden und einen frühen oralen Kostaufbau bekamen (134).

Heute versteht man unter dem Fast-Track-Schema ein multimodales perioperatives Behandlungskonzept, um die postoperative Morbidität zu senken. Zu den 7 Säulen des Fast-Tracks gehören eine atraumatische chirurgische Technik, eine schonende Narkose, eine effektive Schmerztherapie, eine frühe Mobilisation und motivierende Patientenführung, eine frühe orale Ernährung, eine Prophylaxe und Therapie des postoperativen Ileus sowie ein optimiertes perioperatives Volumenmanagement. Die zuletzt genannte Säule empfiehlt unter anderem, auf eine präoperative Darmspülung zu verzichten und die präoperative Nüchternheitsphase zu verkürzen (135).

Auch zu Beginn des neuen Jahrtausends stellten Studien die Darmspülung in Frage (136,137). Eine weitere Studie zeigte, dass die präoperative orthograde mechanische Darmspülung bei Patienten mit elektiver Kolonresektion im Hinblick auf die Anastomosenhheilung, die Infektionsrate oder den gesamten postoperativen Verlauf keinen signifikanten Unterschied aufweist (138). Neue Leitlinien zum Fast-Track und der perioperativen Versorgung von Patienten mit elektiven Operationen am Kolon erschienen. In den ERAS-Protokollen (Enhanced Recovery After Surgery) wurde die orthograde mechanische Darmspülung als routinemäßige Maßnahme bei Kolonoperationen aufgegeben (139). Vor der Verbreitung des Fast-Track Schemas war die präoperative orthograde mechanische Darmspülung für Patienten mit Morbus Crohn der Standard am Universitätsklinikum Regensburg. In den Jahren 2004–2005 wurde sie fast vollständig aufgegeben.

In den vorher genannten Studien, die die Rolle der präoperativen orthograden Darmspülung bei Kolonresektionen untersuchten, wurden Patienten mit Morbus Crohn einbezogen. In diesen Studien war jedoch die Patientengruppe mit Kolonkarzinomen um ein Vielfaches größer als die

mit Divertikulitis (132,138) und chronisch entzündlichen Erkrankungen (131,133,136,138). Da Patienten mit Morbus Crohn häufig unter einer immunsuppressiven Therapie stehen, häufiger unterernährt sind, ein anderes Mikrobiom haben und somit andere Grundvoraussetzungen für die Operation liefern, stellen sie eine ganz spezifische Untergruppe an Patienten, die sich einer kolorektalen Operation unterziehen müssen, dar. Unsere Hypothese ist, dass Patienten mit Morbus Crohn von einer präoperativen Darmspülung profitieren könnten.

Drei neuere populationsbasierte Studien aus den USA aus dem Jahr 2015 zeigten unabhängig voneinander erstaunliche Ergebnisse zur Darmvorbereitung. Patienten, die vor einer elektiven kolorektalen Resektion eine präoperative mechanische Darmspülung in Kombination mit einer oralen Antibiose erhielten, wiesen signifikant geringere postoperative Morbiditätsraten im Vergleich zu denen auf, die lediglich eine präoperative mechanische Darmspülung oder eine orale Antibiose oder überhaupt keine präoperative Darmvorbereitung bekamen (140–142). Auch hier wurden alle kolorektalen Resektionen mit einbezogen, wovon ein Großteil aus Resektionen von Kolonkarzinomen besteht (141,142). Der positive Einfluss von MBP und oraler Antibiose auf postoperative Infektionen der Operationsstelle war bei Patienten mit ileokolischen Resektionen im Vergleich zu den anderen kolorektalen Operationen am stärksten (141).

Bei Patienten mit Morbus Crohn sind ileokolische Resektionen am häufigsten. Im Gegensatz zu onkologischen Resektionen sind diese weniger anspruchsvoll, weniger umfangreich und beinhalten hauptsächlich Resektionen des Dünndarms. Daher könnte man davon ausgehen, dass die mechanische Darmspülung eine noch geringere Wirkung hat. Stenosen im Ileum und Kolon, die bei Patienten mit Morbus Crohn auftreten können, können bei der Durchführung einer mechanischen Darmspülung zu Nebenwirkungen führen. Trotzdem wurde, nachdem die drei populationsbasierten Studien 2015 veröffentlicht wurden, an den Krankenhäusern Gelsenkirchen und Bogenhausen an allen Patienten, die sich einer kolorektalen Resektion unterziehen mussten – einschließlich Patienten mit Morbus Crohn – eine präoperative mechanische Darmspülung vorgenommen und eine orale Antibiose verabreicht. Wie bereits beschrieben, stellen Patienten mit Morbus Crohn ein eigenes Patientengut dar. Die prä- und perioperativen Maßnahmen beeinflussen die Wahrscheinlichkeit einer IASK und haben damit einen großen Einfluss auf das postoperative Outcome. Einige Risikofaktoren und Präventionsmöglichkeiten zur Vermeidung postoperativer Komplikationen wurden bereits identifiziert. Leider erwähnte fast keine der Studien, die sich mit dem Risiko postoperativer Komplikationen bei Patienten mit Morbus Crohn befassten, den Einsatz von MBP und/oder einer oralen Antibiose. Um möglichst optimale Voraussetzungen für die Operation zu schaffen, müssen weitere potentielle

präoperative Stör- und Risikofaktoren aufgedeckt und Präventionsmöglichkeiten gefunden werden. Die Rolle der präoperativen orthograden mechanischen Darmspülung bei Patienten mit Morbus Crohn wurde bisher in noch keiner Studie gezielt untersucht. Daher beschäftigt sich die vorliegende Dissertation mit der Frage, welchen Einfluss die präoperative mechanische Darmspülung bei Patienten mit Morbus Crohn, die sich einer elektiven kolorektalen Resektion unterziehen müssen, hat.

2. Patienten und Methoden

Die Daten für die vorliegende retrospektive Studie wurden in den drei teilnehmenden Krankenhäusern in den folgenden Zeiträumen erfasst:

- Universitätsklinikum Regensburg von 1992 bis 2013
- Marienhospital Gelsenkirchen von 2009 bis 2014
- Städtisches Klinikum München Bogenhausen von 2014 bis 2017

Der Erfassungszeitraum von 1992 bis einschließlich 2017 beträgt 25 Jahre und betrifft Patienten mit elektiven kolorektalen Resektionen bei Morbus Crohn. Ausschlusskriterien für diese Studie waren:

- Notoperationen, da hier keine Zeit für eine präoperative Darmspülung ist.
- Dünndarmresektionen, die kein Kolon oder Rektum enthielten. Der Dünndarm ist fast steril und enthält deutlich weniger Bakterien als der Dickdarm.
- abdominoperineale Resektionen bei perianaler Erkrankung, denn Fisteloperationen stellen eine eigene Operationsindikation dar.
- Operationen wegen Kolonkarzinomen ausgelöst durch Morbus Crohn. Patienten mit Kolonkarzinomen unterschiedlichster Ätiologie stellen eine eigene Patientengruppe dar.

Datenbasis sind die DRG-Daten in den Datenbanken der drei teilnehmenden Krankenhäuser. Anhand der OPS- und ICD-Codes konnte eine Patientenliste erstellt werden. Die Akten der Patienten wurden im Archiv gesucht und eingesehen. Anhand der Pflegedokumentation, die viermal täglich vom Pflegepersonal durchgeführt wird, können neben den dokumentierten pflegerischen Tätigkeiten auch ausführliche Informationen über den physischen und mentalen Zustand des Patienten gewonnen werden. Ärztliche Anweisungen und Medikationen sind hier ebenfalls festgehalten und können so Jahre später noch recherchiert werden.

Hieraus konnten die folgenden Daten erhoben werden:

- Präoperative Parameter: Darmvorbereitung (Darmspülung, Laxanzien, Einlauf), Komplikationen bei der Darmspülung (Erbrechen, Koliken, Übelkeit), orale Antibiose und totale parenterale Ernährung
- Postoperative Parameter: CRP-Werte, Morbidität, Mortalität

Zwischen 1992 und 2003 wurde bei den meisten Patienten, die sich einer elektiven kolorektalen Resektion unterzogen, versucht, eine mechanische Darmspülung anzuwenden. Seit 2004 – während des Übergangs zum Fast-Track-Verfahren – wurde die mechanische Darmspülung allmählich immer seltener durchgeführt, bis sie schließlich zwischen 2006 und 2015 kaum noch Verwendung fand. Im März 2016 wurde sie als Behandlungsstandard wiedereingeführt. Seitdem wird die mechanische Darmspülung am Tag vor der Operation kombiniert mit präoperativen oralen Antibiotika durchgeführt, wobei den Patienten um 19 und um 23 Uhr jeweils Paromomycin 2 g und Metronidazol 1 g verabreicht wird. Patienten, die eine mechanische Darmspülung erhielten, durften sich, bis sie am frühen Nachmittag am Tag vor der Operation mit der Spülung begannen, normal ernähren. Nach der MBP durften die Patienten nur noch klare Flüssigkeiten zu sich nehmen. Die Wahl des Abführmittels für die mechanische Darmspülung wurde durch die aktuellen jeweiligen Krankenhausrichtlinien festgelegt. Die meisten Patienten bekamen zwischen 2 und 4 Liter Polyethylenglykol (PEG) Darmspüllösung mit oder ohne Zusatz eines hochdosierten Senneblattpräparats. Ein kleiner Anteil der Patienten erhielt eine Natriumphosphatlösung. Die Abführmittel waren in den Pflegeberichten mit den Handelsnamen Clean-Prep, Endofalk, X-Prep, Cascarasalax und Fleet dokumentiert. Bis einschließlich 2005 wurde überwiegend Clean-Prep in Kombination von X-Prep, aber auch ohne X-Prep verabreicht. Ab 2006 bekamen die Patienten, wenn sie gespült wurden, zumeist Fleet. Wenn es bei den Patienten zu Komplikationen in Folge der Darmspülung, wie Erbrechen, Koliken oder Übelkeit, kam, wurde entschieden, ob die Darmspülung fortgesetzt werden kann oder abgebrochen werden muss. Patienten, bei denen es Unklarheiten zum Spülprotokoll gab, wurden ausgeschlossen. Für den direkten Vergleich wurden nur Patienten, die eine mechanische Darmspülung am Tag vor der Operation und solche, die keine Darmspülung erhielten, einbezogen. Patienten, bei denen die Darmspülung mehr als einen Tag vor der Operation durchgeführt wurde, wurden vom direkten Vergleich ausgeschlossen. Von den 259 Patienten, die eine MBP erhielten, erfolgte die Darmspülung bei 232 (89,6 %) Patienten am Tag vor der Operation und bei 27 (10,4 %) Patienten mehr als einen Tag vor der Operation. Die mechanische Darmspülung wurde mehr als einen Tag vor der Operation verabreicht, wenn am Tag vor der Operation eine Darmspiegelung geplant war oder wenn die Operation aus anderen Gründen um 1–2 Tage verschoben werden musste. Die mechanische Darmspülung wurde dann nicht wiederholt.

In allen Patientenfällen wurde 30 bis 60 Minuten vor dem Hautschnitt eine perioperative intravenöse Antibiose eingesetzt, welche aus einem Cephalosporin der 3. Generation und Metronidazol bestand.

Auf Grundlage der intraoperativen und histologischen Befunde wurde das Befallsmuster anhand der Montreal-Klassifikation gegliedert in:

- B1: Nicht strikturierend / nicht penetrierend
- B2: strikturierend
- B3: penetrierend

Sowie die Lokalisation klassifiziert in:

- L1: Terminales Ileum
- L2: Kolon
- L3: Ileokolon

Als primärer Endpunkt der Studie galt das Auftreten von postoperativen intraabdominellen septischen Komplikationen (IASK), definiert als Anastomoseninsuffizienzen, Darmfisteln, intraabdominelle Abszesse und Peritonitis. Zu den sekundären Endpunkten zählten Anastomosenkomplikationen (wie Anastomoseninsuffizienz, perianastomotischer Abszess und Peritonitis), die Gesamtkomplikationsrate und der höchste C-reaktive-Protein (CRP) Serumspiegel an den postoperativen Tagen 3 bis 5. Eine Anastomoseninsuffizienz wurde definiert als eine Nahtunterbrechung der Anastomose, die durch radiologische Schnittbildgebung oder eine erneute Intervention nachgewiesen wurde. Eine perianastomotische Peritonitis, die zum Zeitpunkt der Revisionsoperation entdeckt wurde, wurde als jede sichtbare fibrinöse oder eitrige Peritonitis an der Darmanastomose definiert, auch wenn keine nachweisbare Insuffizienz vorlag. Der primäre (IASK) und sekundäre (Anastomosenkomplikationen) Endpunkt sind bewusst teilweise überlappend gewählt. Während Anastomosenkomplikationen direkt durch eine MBP und orale Antibiose beeinflusst werden können, fasst der Begriff IASK alle wichtigen Komplikationen zusammen. Dabei sind mit IASK Komplikationen definiert, die einerseits unabhängig von der Anlage einer Anastomose auftreten und andererseits solche die nicht durch eine MBP und orale Antibiose beeinflusst werden können, wie z. B. eine intraoperative Verletzung von Darmschlingen. Da diese Komplikationen jedoch sehr schwerwiegend sind, sollten diese immer miterfasst werden. Schlussendlich sind jedoch Anastomosenkomplikationen die häufigsten IASK.

Es wurde davon ausgegangen, dass diejenigen Patienten, welche innerhalb der letzten 8 Wochen vor der Operation eine Infliximab-Infusion oder eine Adalimumab-Injektion innerhalb von 2 Wochen vor der Operation erhalten hatten, mit TNF- α -Hemmern behandelt wurden. Jegliche Einnahme von Steroiden am Tag vor der Operation wurde als "Steroidgebrauch" definiert. Wenn immunsuppressive Medikamente, wie Methotrexat und Azathioprin, innerhalb eines

Monats vor der Operation eingenommen wurden, wurde berücksichtigt, dass diese die postoperative Morbidität beeinflussen. Daher galt als allgemeine Richtlinie, vor der Operation die Behandlung mit TNF- α -Hemmer einzustellen und Steroide auszuschleichen. Die Operation wurde bei Bedarf verschoben, sofern die Patienten eine Operationsverzögerung ohne wesentliche Verschlechterung der Symptome verkraften konnten.

Für die retrospektive Analyse bereits bestehender Datensätze aus der routinemäßigen Patientenversorgung ist nach geltendem Recht (Bayrisches Krankenhausgesetz [BayKrG] §27) keine Genehmigung durch die Prüfungskommission erforderlich. Die Ethikkommission der Bayerischen Landesärztekammer hat das vorliegende Manuskript genehmigt und bestätigt, dass eine formelle ethische Genehmigung nicht erforderlich ist.

Statistik

Der Mann-Whitney U-Test und der Student t-Test wurden angewendet, um Gruppen hinsichtlich kontinuierlicher Variablen zu vergleichen. Der χ^2 und der exakte Test nach Fischer wurden für kategoriale Variablen verwendet. Alle P-Werte waren zweiseitig. Das Signifikanzniveau wurde auf $P < 0,05$ festgelegt. Variablen, die sich in der univariaten Analyse als signifikant erwiesen haben, wurden in die nachfolgende multivariate Analyse mit einem schrittweisen logistischen Regressionsmodell eingeschlossen. Die rückwärtige Eliminierung, die nicht vorab festgelegt war, wurde auf einem Signifikanzniveau von 5 % durchgeführt.

Das „One-to-one Propensity-Score-Matching“ wurde durchgeführt, um Verzerrungen auf Grund fehlender Randomisierung auszugleichen. Diese Verzerrungen ergaben sich als Folge der unterschiedlichen kovariablen Verteilung unter den Patienten, die einem der beiden Ansätze zur Darmvorbereitung zugeteilt wurden. Der Propensity-Score stellt die Wahrscheinlichkeit dar, dass jeder Patient einer bestimmten Behandlungsoption zugeordnet wird. Der Propensity-Score wurde mit dem Statistikpaket für Sozialwissenschaften Version 20 (IBM, Chicago, IL, USA) erstellt. Eine multivariate logistische Regressionsanalyse wurde durchgeführt, wobei die abhängige Variable die Verwendung einer mechanischen Darmspülung war und alle relevanten unabhängigen Variablen, die als potenzielle Störfaktoren angesehen wurden, beinhaltete. Zu den potentiellen Störfaktoren gehören Alter, Geschlecht, frühere Darmresektionen, präoperative Steroidzufuhr, Anti-TNF-Alpha Einnahme, Azathioprin und Methotrexat Einnahme, Anlage einer Anastomose, Stomaanlage, penetrierende Phänotypen, Erkrankungslokalisation, ileokolische Resektion und präoperative Gewichtsabnahme. Es wurde die Option

"Wahrscheinlichkeiten" ausgewählt und der Propensity-Score erstellt. Die vorhergesagten Werte wurden dann verwendet, um ein 1:1 „Nearest-Neighbor-Matching“ zu erhalten. Beim „Nearest-Neighbor-Matching“ wird ein unbehandelter Proband (Patienten, die keine mechanische Darmspülung erhielten) ausgewählt, dessen Propensity-Score am nächsten an dem eines behandelten Probanden (Patienten, die eine mechanische Darmspülung erhielten) liegt. So wurden Patienten vom Vergleich der Ergebnisse ausgeschlossen, bei denen der Propensity-Score nicht exakt angepasst werden konnte.

3. Fragestellung

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit den folgenden Fragestellungen:

- Analyse der postoperativen Morbidität und Mortalität nach elektiven Darmresektionen bei Morbus Crohn
- Analyse der Risikofaktoren für die Entwicklung postoperativer Gesamtkomplikationen und intraabdomineller septischer Komplikationen
- Ermittlung des Einflusses der präoperativen Darmvorbereitung
- Ermittlung der Nebenwirkungen der präoperativen Darmvorbereitung
- Ermittlung des Einflusses weiterer präoperativer Präventionsmethoden

4. Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv und Operationsmerkmale

Zwischen Juni 1992 und Mai 2017 wurden an den drei bereits genannten teilnehmenden Zentren insgesamt 680 Darmresektionen zur Behandlung von Morbus Crohn durchgeführt. Patienten, die sich Notoperationen (n = 100), Dünndarmresektionen (n = 17) oder abdominoperinealen Resektionen bei perianaler Erkrankung (n = 17) unterzogen haben, wurden ausgeschlossen. Da es Patienten gab, auf die mehrere der genannten drei Ausschlusskriterien zutrafen, konnten 549 Patienten in die weiteren Analysen einbezogen werden. Patienten- und Operationsmerkmale von Patienten mit elektiven kolorektalen Operationen bei Morbus Crohn sind in Tabelle 7 dargestellt.

Da die Studie einen Zeitraum von 25 Jahren umfasst und alle drei beteiligten Institutionen Lehrkrankenhäuser sind, wurden die Operationen von insgesamt 90 Chirurgen durchgeführt. Allerdings wurden 406 von 549 in die Studie einbezogenen Operationen von 13 Chirurgen durchgeführt oder assistiert (74 %).

Tabelle 7: Merkmale von Patienten, die sich zwischen 1992 und 2017 einer elektiven kolorektalen Resektion bei Morbus Crohn unterzogen (Für einige Variablen lagen die Daten nicht bei allen Patienten vor). MBP – mechanical bowel preparation (= mechanische Darmvorbereitung).

Variable	Anzahl der Patienten mit elektiven kolorektalen Resektionen mit positiver Variable/Anzahl der Patienten mit vorhandener Variable (%)
männliches Geschlecht	264/549 (48 %)
Durchschnittsalter zum OP-Zeitpunkt (Altersspannweite)	36.9 (14–83)
Erkrankungslokalisation	
- L1 (terminales Ileum)	387/549 (70 %)
- L2 (Kolon)	65/549 (12 %)
- L3 (Ileokolon)	97/549 (18 %)
Befallsmuster	

- nicht strikturierend, nicht penetrierend (B1)	15/546 (3 %)
- strikturierend (B2)	145/546 (27 %)
- penetrierend (B3)	386/546 (70 %)
analer Befall	196/523 (37,5 %)
frühere Darmresektionen	213/549 (39 %)
Steroid Einnahme	261/539 (48 %)
Azathioprin Einnahme	105/538 (19,5 %)
Methotrexat Einnahme	16/538 (3 %)
TNF-alpha Inhibitor Einnahme	39/546 (7 %)
Präoperativer Gewichtsverlust von > 5 %	158/445 (35 %)
Nikotinabusus	229/525 (44 %)
Anlage einer intestinalen Anastomose	455/549 (83 %)
Laparoskopische OP	79/549 (14 %)
- Konversionsrate	15 %
Ileokolische Resektionen	455/549 (83 %)
- ohne Anastomose	83 (15 %)
- mit handgenähter Anastomose	333 (61 %)
- mit geklammerter Anastomose	39 (7 %)
Präoperative MBP	521/549 (95 %)
- keine	262/521 (50 %)
- am Tag vor der OP	232/521 (44,5 %)
- mehr als einen Tag vor der OP	27/521 (5 %)
keine verfügbaren Daten	28/549 (5 %)
Präoperative Einnahme oraler Antibiotika	21/549 (4 %)
Präoperative totale parenterale Ernährung von mind. 7 Tagen	49/531 (9 %)

4.2 Verteilung der Patienten mit mechanischer Darmspülung (MBP)

259 Patienten erhielten eine präoperative MBP. Davon wurde 96 Patienten eine Polyethylenglykol (PEG) Lösung, 143 Patienten eine PEG-Lösung in Kombination mit einem hochdosiertem

Senneblattpräparat und 3 Patienten Natriumphosphat verabreicht. Für 17 Patienten lagen keine Daten vor.

Bei 232 Patienten wurde die MBP am Tag vor der Operation und bei 27 Patienten mehr als einen Tag vor der Operation durchgeführt. Die präoperative MBP wurde mehr als einen Tag vor der Operation verabreicht und nicht wiederholt, wenn am Tag vor der Operation eine Koloskopie geplant war oder die Operation aus logistischen Gründen um 1–2 Tage verschoben werden musste. Bei 28 Patienten konnten retrospektiv keine Informationen mehr über die Durchführung einer mechanischen Darmspülung in den Akten gefunden werden. Für die uni- und multivariate Analyse wurden nur Patienten in die Berechnungen einbezogen, die entweder keine MBP oder eine MBP am Tag vor der Operation erhielten.

Bei 8 der insgesamt 259 Patienten mit MBP lagen keine Informationen bezüglich Nebenwirkungen vor. Bei den verbleibenden 251 Patienten wurden bei 37 (15 %) Nebenwirkungen wie Erbrechen oder Bauchschmerzen, die während oder im Rahmen der MBP auftraten, dokumentiert und bei 19 (7,5 %) Patienten musste die MBP auf Grund von Nebenwirkungen abgebrochen werden.

Eine präoperative MBP zur Vorbereitung auf eine elektive kolorektale Resektion bei Morbus Crohn wurde in den Jahren 1992 bis 2004 bei 225 von 259 (87 %) Patienten, zwischen 2005 und 2015 bei 13 von 227 (6 %) Patienten und zwischen 2016 und 2017 bei 21 von 35 (60 %) Patienten durchgeführt.

Das Studienprofil (Abbildung 4) soll die hier beschriebenen Zusammenhänge noch einmal graphisch verdeutlichen.

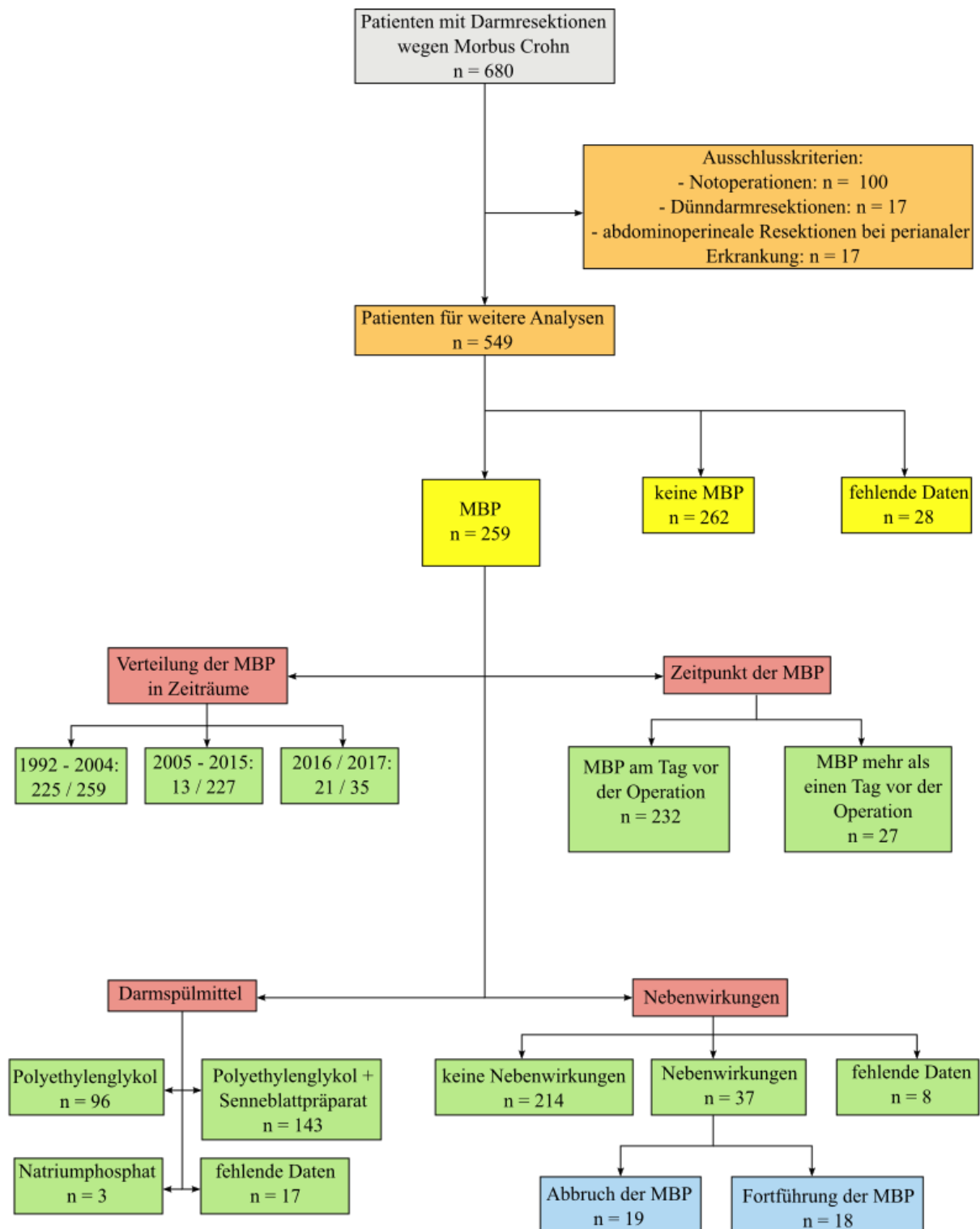


Abbildung 4: Studienprofil der mechanischen Darmspülung.

4.3 Vergleich der Basismerkmale von Patienten mit und ohne präoperative MBP

Den Vergleich der Basismerkmale von Patienten, die am Tag vor der Operation eine präoperative MBP erhielten und von Patienten, bei denen keine präoperative MBP durchgeführt wurde, zeigt Tabelle 8. Bei Patienten, die am Tag vor der Operation eine MBP erhielten, war die Wahrscheinlichkeit signifikant geringer, eine penetrierende Erkrankung zu haben, TNF- α -Inhibitoren einzunehmen, sich ileokolischen Resektionen zu unterziehen und sich früheren Darmresektionen unterzogen zu haben. Jedoch nahmen Patienten, bei denen eine präoperative MBP durchgeführt wurde, signifikant häufiger Steroide ein und die Operationen wurden signifikant häufiger mit einer Anastomose abgeschlossen. Zwischen 2006 und 2009 – einem Zeitraum, in dem die MBP nicht angewandt wurde – wurden alle geklammerten ileokolischen Anastomosen durchgeführt.

Tabelle 8: Basismerkmale von Patienten, die am Tag vor der OP eine mechanische Darmvorbereitung (MBP) erhielten bzw. nicht erhielten.

Variable	MBP am Tag vor der OP n = 232	Keine präoperative MBP n = 262	p
Durchschnittsalter zum OP-Zeitpunkt	36,2	37,4	0,27
männliches Geschlecht, %	45 %	48 %	0,59
OP wegen penetrierender Erkrankung, %	64 %	75 %	0,011
Perianale Erkrankung, %	35 %	39 %	0,30
Frühere Darmresektionen, %	31 %	43 %	0,007
Steroid Einnahme, %	57 %	40,5 %	< 0,001
Azathioprin Einnahme, %	19 %	20 %	0,91
TNF-alpha Inhibitor Einnahme, %	2 %	13 %	< 0,001
laparoskopische OP, %	16 %	13 %	0,37
Anlage einer intestinalen Anastomose, %	97 %	70 %	< 0,001
Ileokolische Resektionen, %	76 %	86 %	0,006
Geklammerte ileokolische Anastomose, %	0 %	22 %	< 0,001

4.4 Einflussfaktoren auf postoperative intraabdominelle septische Komplikationen (IASK)

4.4.1 Planmäßige Durchführung der MBP vs. Abweichungen vom Spülprotokoll

Die univariate Analyse von klinischen Faktoren, die mit dem Auftreten von postoperativen IASK verbunden sind, zeigt Tabelle 9. Die Durchführung einer MBP am Tag vor der Operation senkte die IASK-Rate signifikant (12 % vs. 24 %; $p < 0,001$). Die Häufigkeit von IASK betrug 18,5 % bei Patienten, die eine MBP mehr als einen Tag vor der Operation erhielten. Das Ergebnis unterscheidet sich nicht signifikant von dem bei Patienten, die die MBP am Tag vor der Operation erhielten (18,5 % vs. 12 %; $p = 0,35$). Die Häufigkeit von IASK war bei Patienten erhöht, die die MBP abgebrochen hatten im Vergleich zu denen, die die MBP abgeschlossen hatten. Jedoch war der Unterschied statistisch nicht signifikant (21 % vs. 12 %; $p = 0,28$).

Tabelle 9: Faktoren, die mit dem postoperativen Risiko von intraabdominellen septischen Komplikationen durch univariate Analyse verbunden sind.

Variable	Häufigkeit intraabdomineller septischer Komplikationen	p
Geschlecht		
- männlich (n = 264)	18 %	0,45
- weiblich (n = 285)	21 %	
Alter*		
- ≤35 Jahre (n = 261)	21 %	0,45
- >35 Jahre (n = 288)	18 %	
Erkrankungslokalisation		
- L1 (n = 387)	19 %	0,71
- L2 (n = 65)	23 %	
- L3 (n = 97)	19 %	
Befallsmuster		
- nicht-penetrierender Befall (n = 160)	12 %	0,008
- penetrierender Befall (n = 386)	22 %	
analer Befall		
- Ja (n = 196)	20 %	

- Nein (n = 327)	17 %	0,41
frühere Darmresektionen		
- Ja (n = 213)	22,5 %	
- Nein (n = 336)	17 %	0,15
Steroid Einnahme		
- Ja (n = 261)	18 %	
- Nein (n = 278)	20 %	0,58
Azathioprin Einnahme		
- Ja (n = 105)	23 %	
- Nein (n = 433)	19 %	0,34
Methotrexat Einnahme		
- Ja (n = 16)	44 %	
- Nein (n = 522)	19 %	0,022
TNF- α -Inhibitor Einnahme		
- Ja (n = 39)	20,5 %	
- Nein (n = 507)	19 %	0,83
Präoperativer Gewichtsverlust von > 5 %		
- Ja (n = 158)	27 %	
- Nein (n = 287)	16 %	0,009
Nikotinabusus		
- Ja (n = 229)	19 %	
- Nein (n = 296)	18 %	0,26
Laparoskopische OP		
- Ja (n = 79)	19 %	
- Nein (n = 470)	19 %	1,0
Anlage einer intestinalen Anastomose		
- Ja (n = 455)	22 %	
- Nein (n = 94)	7 %	0,001
Präoperative MBP		
- Nein (n = 262)	24 %	
- am Tag vor der OP (n = 232)	12 %	< 0,001
Präoperative Einnahme oraler Antibiotika		
- Ja (n = 21)	0 %	

- Nein (n = 528)	20 %	0,02
Art der ileokolischen Anastomose		
- handgenäht (n = 412)	19 %	
- geklammert (n = 42)	48 %	< 0,001
Dauer der therapierefraktären präoperativen Symptome		
- ≤6 Monate (n = 216)	15 %	
- >6 Monate (n = 269)	24 %	0,022
Präoperative totale parenterale Ernährung von mind. 7 Tagen		
- Ja (n = 49)	8 %	
- Nein (n = 482)	20 %	0,053

* - „Alter“ hatte keinen Einfluss auf die IASK-Rate auch unter Verwendung als kontinuierliche Variable ($p = 0,57$).

4.4.2 Univariate Analyse

Das postoperative Risiko einer IASK wurde in der univariaten Analyse (s. Tabelle 9) neben der MBP am Tag vor der Operation auch mittels präoperativer Einnahme oraler Antibiotika (0 % vs. 20 %; $p = 0,02$) und präoperativer totaler parenteraler Ernährung über mindestens 7 Tage (8 % vs. 20 %; $p = 0,053$) signifikant gesenkt. Zu den Faktoren, die das Risiko einer IASK signifikant erhöhten, gehören penetrierende Erkrankungen (22 % vs. nicht-penetrierende Erkrankung 12 %; $p = 0,008$), die Einnahme von Methotrexat (44 % vs. 19 %; $p = 0,022$), präoperativer Gewichtsverlust von > 5 % (27 % vs. 16 %; $p = 0,009$), die Anlage einer intestinalen Anastomose (22 % vs. 7 %; $p = 0,001$), geklammerte ileokolische Anastomososen (48 % vs. 19 %; $p < 0,001$) und die Dauer der therapierefraktären präoperativen Symptome > 6 Monate (24 % vs. 15 %, $p = 0,022$).

4.4.3 Multivariate Analyse

Faktoren, die mit dem Risiko einer postoperativen IASK in der univariaten Analyse assoziiert waren, wurden in die nachfolgende multivariate Analyse einbezogen. In der multivariaten Analyse waren ein präoperativer Gewichtsverlust von > 5 % (Hazard Ratio 2,0; 95 % CI, 1,1 – 3,6; $p = 0,024$), eine penetrierende Erkrankung (HR 2,6; 95 % CI, 1,3 – 5,4; $p = 0,01$) und

geklammerte ileokolische Anastomosen im Gegensatz zur handgenähten ileokolischen Anastomosen (HR 3,3; 95 % CI, 1,4 – 7,7; $p = 0,006$) mit einem erhöhten Risiko für postoperative IASK verbunden. Eine präoperative MBP am Tag vor der Operation verringerte die Häufigkeit von postoperativen IASK signifikant (HR 0,45; 95 % CI, 0,23 – 0,86; $p = 0,016$).

Weiterhin wurde das Risiko von postoperativen Anastomosenkomplikationen in der multivariaten Analyse durch eine präoperative MBP am Tag vor der Operation (HR 0,55, 95 % CI 0,32 – 0,93, $p = 0,027$) signifikant gesenkt und durch einen präoperativen Gewichtsverlust von $> 5\%$ (HR 1,79, 95 % CI 1,03 – 3,13, $p = 0,04$), eine penetrierende Erkrankung (HR 2,51, 95 % CI 1,29 – 4,89, $p = 0,007$) und geklammerte ileokolische Anastomosen (HR 2,71, 95 % CI 1,24 – 5,95, $p = 0,013$) signifikant erhöht.

4.4.4 Einnahme von TNF- α -Hemmern

Vor der Operation nahmen 39 von 546 Patienten TNF- α -Hemmer ein (s. Tabelle 7). Nur 2 von 265 Patienten (0,8 %), die sich zwischen 1992 und 2004 einer Operation unterzogen haben, wurden während einer Therapie mit TNF- α -Hemmern operiert. Diese Zahl stieg zwischen 2005 und 2009 auf 8 % (11 von 132) und zwischen 2010 und 2017 auf 17 % (26 von 149) ($p < 0,001$). Unter Behandlung von TNF- α -Hemmern traten postoperative IASK bei 7 von 33 Patienten (21 %), die sich ohne präoperativer MBP einer Operation unterzogen, auf. Dagegen bei 0 von 5 Patienten, die sich mit präoperativer MBP einer Operation unterzogen ($p = 0,56$). Bei einem Patienten waren keine Daten bezüglich der präoperativen MBP verfügbar.

4.5 Postoperatives Outcome

4.5.1 Gesamtheit

Postoperative Komplikationen traten bei 29,5 % (162 von 549) auf. Die Häufigkeit von IASK betrug 19 % (106 von 549). Von 455 Patienten, bei denen während der Operationen eine intestinale Anastomose angelegt wurde, traten bei 91 Patienten (20 %) Anastomosenkomplikationen auf. Insgesamt starben 3 Patienten (0,5 %) an postoperativen Komplikationen. Die postoperative Krankenhausaufenthaltsdauer variierte in einem Bereich von minimal 4 Tagen und maximal 448 Tagen. Die durchschnittliche Dauer des postoperativen Krankenhausaufenthaltes betrug 13,4 Tage, bei einem Median von 10 Tagen. Es gab keine signifikanten Unterschiede in

der postoperativen IASK-Rate zwischen den drei teilnehmenden Krankenhäusern (20 %, 23 % bzw. 16,5 %).

4.5.2 Patienten mit präoperativer MBP

Patienten, die am Tag vor der Operation eine MBP erhielten, entwickelten signifikant weniger postoperative Anastomosenkomplikationen als Patienten, bei denen keine MBP erfolgte (12 % vs. 29,5 %, $p < 0,001$). Darüber hinaus war die Gesamtkomplikationsrate niedriger bei Patienten, die am Tag vor der Operation eine MBP erhielten (20 % vs. 37 %, $p < 0,001$). Der mittlere C-reaktive Protein (CRP) Serumspegel an den postoperativen Tagen 3 bis 5 betrug 120,1 mg/l bei Patienten, bei denen am Tag vor der Operation eine MBP durchgeführt wurde, und 159,4 mg/l bei Patienten, die keine MBP erhielten ($p = 0,001$). Nach Ausschluss der Patienten, die postoperative IASK entwickelten, blieb der Unterschied statistisch signifikant (98,9 mg/l vs. 129,4 mg/l, $p = 0,004$).

Abbildung 5 veranschaulicht den Zusammenhang zwischen der Durchführung einer MBP und der Häufigkeit von postoperativen Anastomosenkomplikationen zwischen 1992 und 2017. Es gab einen offensichtlichen Rückgang der Rate postoperativer Anastomosenkomplikationen (Abbildung 5) und der Häufigkeit von zweizeitigen ileokolischen Resektionen (Abbildung 6) nach der Wiedereinführung von MBP im Jahr 2016. 75 von 83 (90,4 %) der zweizeitigen ileokolischen Resektionen wurde zwischen 2005 und 2017 durchgeführt.

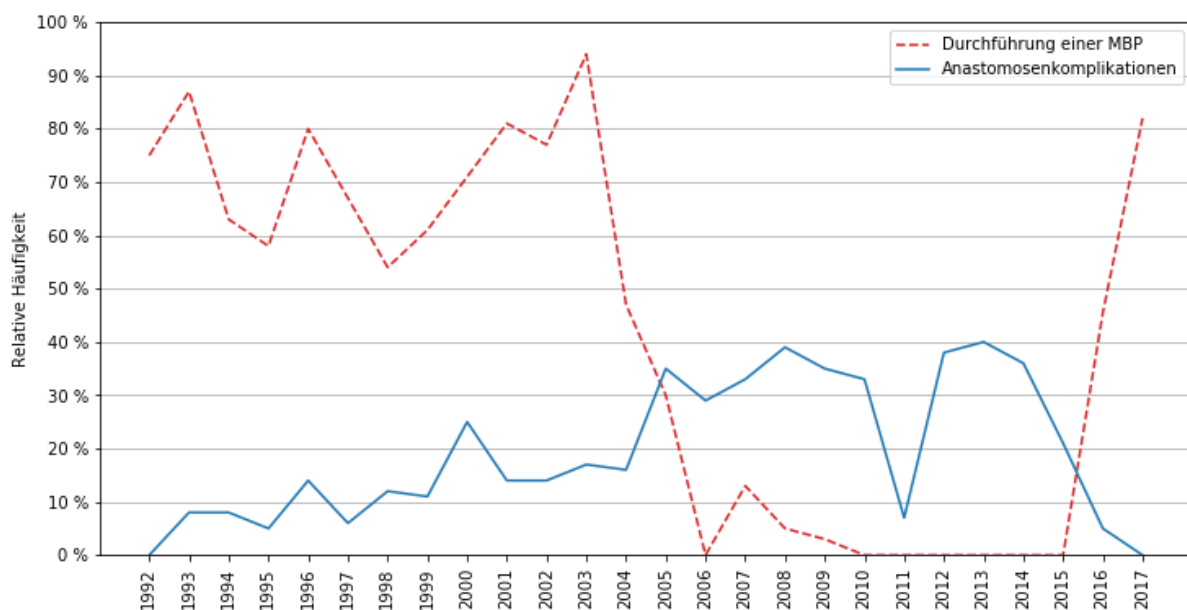


Abbildung 5: Relative Häufigkeit für die Durchführung einer MBP und für Anastomosenkomplikationen bei allen ($n = 680$) Patienten mit Morbus Crohn zwischen 1992 und 2017.

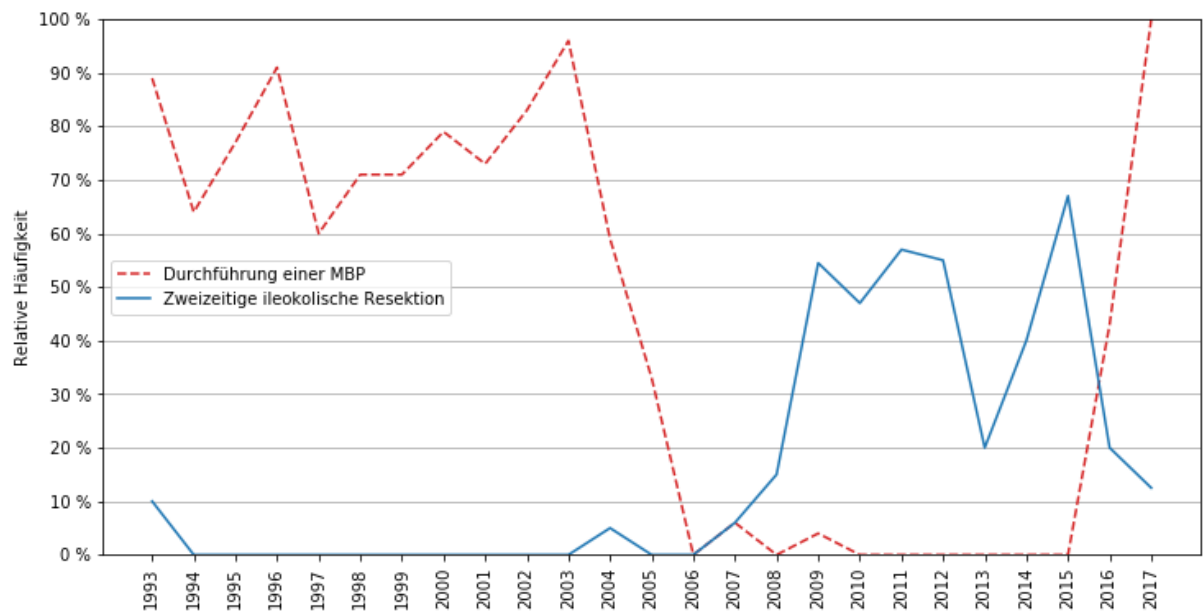


Abbildung 6: Relative Häufigkeit für die Durchführung einer MBP und für zweizeitige ileokolische Resektionen bei ($n = 455$) Patienten mit Morbus Crohn im Verlauf der Zeit.

Abbildung 7 zeigt den jährlichen Durchschnitt der höchsten postoperativen CRP-Werte an den Tagen 3 bis 5. Hier kann man erkennen, dass der mittlere postoperative CRP-Wert mit Abschaffung der MBP in den Jahren 2004/2005 von 112 mg/l auf 162,7 mg/l steigt. Nach Wiedereinführung der MBP im Jahr 2016 konnte der mittlere postoperative CRP-Wert auf 108,5 mg/l gesenkt werden.

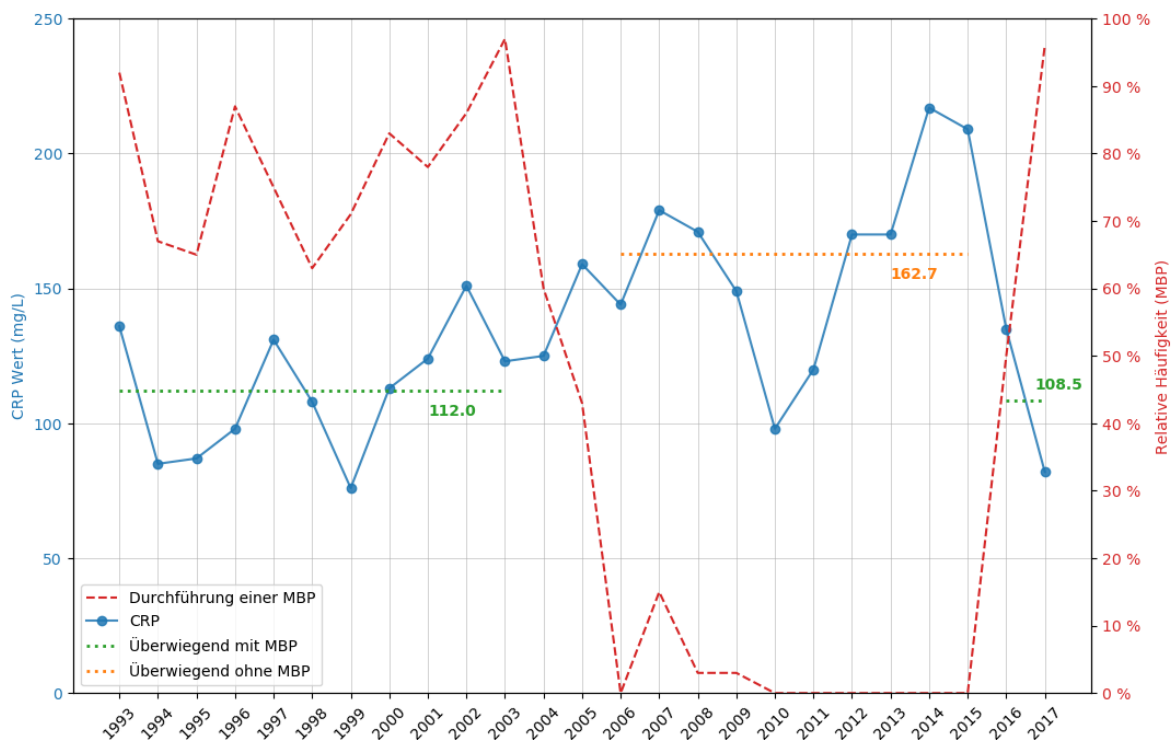


Abbildung 7: Jährlicher Durchschnitt der höchsten postoperativen CRP-Werte an den Tagen 3–5 und relative Häufigkeit für die Durchführung einer MBP bei (n = 549) Patienten mit Morbus Crohn im Verlauf der Zeit.

4.5.3 Patienten mit verschiedenen Krankheitsphänotypen und präoperativer MBP

Der Einfluss der präoperativen MBP auf das postoperative Ergebnis bei verschiedenen Gruppen der Krankheitsphänotypen ist in Tabelle 10 dargestellt. Den bedeutendsten Einfluss hatte eine MBP auf die Häufigkeit von Anastomosenskomplikationen bei Patienten, die sich einer ileokolischen Resektion bei penetrierender Erkrankung unterzogen haben (11 % vs. 36 %; $p < 0,001$). Ileokolische Resektionen bei penetrierender Erkrankung stellten die größte Indikationsgruppe dar. Unter diesen Patienten hatte die Gruppe mit MBP eine signifikant verringerte IASK-Rate (12 % vs. 26 %; $p = 0,003$) und einen verringerten höchsten mittleren postoperativen CRP-Spiegel (122,6 mg/l vs. 166,8 mg/l; $p = 0,004$) im Vergleich mit der Gruppe ohne MBP. Der

Einfluss von MBP auf die IASK-Rate bei Patienten mit Kolonresektion bei Erkrankung des Kolons bei Morbus Crohn war ebenfalls signifikant (14 % vs. 32 %; $p = 0,043$).

Tabelle 10: Einfluss der präoperativen mechanischen Darmvorbereitung (MBP) auf das postoperative Ergebnis bei verschiedenen Krankheitsphänotypengruppen.

Krankheitsphänotyp	IASK Rate, %	Rate der Anastomosenkomplikationen, %	Höchster postoperativer CRP-Spiegel, mg/l*
Ileokolische Resektion bei penetrierender Erkrankung (n = 288) - MBP (n = 120) - keine MBP (n = 168)	12 % 26 % $p = 0,003$	11 % 36 % $p < 0,001$	122,6 166,8 $p = 0,004$
Ileokolische Resektion bei nichtpenetrierender Erkrankung (n = 110) - MBP (n = 55) - keine MBP (n = 55)	7 % 11 % $p = 0,74$	7 % 12 % $p = 0,51$	98,9 133,1 $p = 0,21$
Kolonresektion bei Erkrankung des Kolons bei Morbus Crohn (n = 93) - MBP (n = 56) - keine MBP (n = 37)	14 % 32 % $p = 0,043$	15 % 32 % $p = 0,13$	121,1 162,5 $p = 0,11$

* - *höchster C-reaktive Protein (CRP) Serumspiegel an den postoperativen Tagen 3 bis 5*

4.6 Ergebnisse der Propensity-Score Analyse

Nach dem Propensity-Score-Matching bestand jede Gruppe aus 105 Patienten. Beide Gruppen waren nun hinsichtlich der wichtigsten Basismerkmale vergleichbar. Eine Ausnahme stellt die Verwendung der geklammerten ileokolischen Anastomose (Tabelle 11) dar, da diese nur zwischen 2006 und 2009 und bei Patienten, die keine präoperative MBP erhielten, angewendet wurde.

In der univariaten Analyse wurden die folgenden Variablen mit einer erhöhten IASK-Rate in Verbindung gebracht: geklammerte ileokolische Anastomosen (42 % vs. 18 %, $p = 0,009$), Steroidgebrauch (28 % vs. 14 %, $p = 0,018$) und präoperativer Gewichtsverlust von mindestens 5 % (31 % vs. 14 %, $p = 0,006$). Die Durchführung einer präoperativen MBP war mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit für postoperative IASK verbunden (10 % vs. 35 %, $p < 0,001$). Auch hier wurden Faktoren, die das Risiko von IASK in den univariaten Analysen beeinflussten, in die logistische Regressionsanalyse eingeschlossen. In der multivariaten Analyse wurde der Steroidgebrauch (Hazard Ratio 2,2; 95 % CI, 1,1 – 4,67; $p = 0,035$) und ein präoperativer Gewichtsverlust von mehr als 5 % (HR 2,7; 95 % CI, 1,3 – 5,8; $p = 0,007$) mit einer erhöhten IASK-Rate assoziiert. Auch hier reduzierte die präoperative MBP das Risiko von IASK signifikant (HR 0,29; 95 % CI, 0,13 – 0,63; $p = 0,002$).

Tabelle 11: Basismerkmale von Patienten, die am Tag vor der Operation eine mechanische Darmvorbereitung (MBP) erhielten bzw. nicht erhielten nach dem Propensity-Score-Matching.

Variable	MBP am Tag vor der OP N = 105	Keine präoperative MBP N = 105	p
Durchschnittsalter zum OP-Zeitpunkt	36,6	37,5	0,62
Männliches Geschlecht, %	50,5 %	46 %	0,58
OP wegen penetrierender Erkrankung, %	73 %	69,5 %	0,65
Perianale Erkrankung, %	36 %	33 %	0,66
Frühere Darmresektionen, %	39 %	37 %	0,89
Steroid Einnahme, %	48 %	48 %	1,0
Azathioprin Einnahme, %	17 %	20 %	0,72
TNF- α -Inhibitor Einnahme, %	4 %	4 %	1,0
Laparoskopische OP, %	16 %	11 %	0,42
Anlage einer intestinalen Anastomose, %	93 %	95 %	0,77
Ileokolische Resektionen, %	88 %	84 %	0,55
Geklammerte ileokolische Anastomose, %	0 %	26 %	< 0,001

5. Diskussion

5.1 Postoperative Komplikationen

Die Häufigkeit postoperativer Komplikationen wird in der Medizin durch die Morbidität beschrieben. Postoperative Komplikationen nach Darmresektionen bei Patienten mit Morbus Crohn werden in der Literatur mit einer Häufigkeit zwischen 5 % bis 30 % angegeben. Als Grund für die breite Spanne unterschiedlicher Häufigkeiten werden z. B. verschiedene Indikationsstellungen, unterschiedliche Methoden der präoperativen Therapie, die Häufigkeit der Diskontinuitätsresektion, die Zusammensetzung der Patientengruppen und vor allem eine variierende Definition der postoperativen Morbidität genannt. Daher wurde eine Untergliederung in krankheits- bzw. operationsspezifische und in unspezifische Komplikationen vorgenommen. Bei Patienten mit Morbus Crohn wurde eine weitere Einteilung in extraabdominelle Komplikationen (z. B. Wundinfektion, Pneumonie, Harnwegsinfekt), in nicht-septische Komplikationen (z. B. Nachblutung, Ileus) sowie in intraabdominelle septische Komplikationen (sog. IASK) vorgenommen. Zu den IASK gehören je nach Studie Anastomoseninsuffizienzen, intraabdominelle Abszesse und Darmfisteln. Studien, bei denen die postoperativen Komplikationen auf IASK begrenzt wurden, kamen auf Häufigkeiten für IASK von 9 % bis 24 %. Die postoperative Mortalität für IASK liegt bei 0 % bis 1,2 % (105).

Der primäre Endpunkt der vorliegenden Studie war das Auftreten von IASK, definiert als Anastomoseninsuffizienzen, intraabdominelle Abszesse, Darmfisteln und Peritonitis. Sekundäre Endpunkte waren Anastomosenkomplikationen (wie Anastomoseninsuffizienz, perianastomotischer Abszess oder Peritonitis), Gesamtkomplikationsrate und höchster Serum-C-reaktiver Protein (CRP)-Spiegel an den postoperativen Tagen 3 bis 5. Eine Anastomoseninsuffizienz wurde definiert als eine Nahtunterbrechung der Anastomose, die durch radiologische Schnittbildgebung oder eine erneute Intervention nachgewiesen wurde. Eine perianastomotische Peritonitis, die zum Zeitpunkt der Revisionsoperation entdeckt wurde, wurde als jede sichtbare fibrinöse oder eitrige Peritonitis an der Darmanastomose definiert, auch wenn keine nachweisbare Insuffizienz vorlag. Der primäre (IASK) und sekundäre (Anastomosenkomplikationen) Endpunkt sind bewusst teilweise überlappend gewählt. Während Anastomosenkomplikationen direkt durch eine MBP und orale Antibiose beeinflusst werden können, fasst der Begriff IASK alle wichtigen Komplikationen zusammen. Dabei sind mit IASK Komplikationen definiert, die einerseits unabhängig von der Anlage einer Anastomose auftreten und

andererseits solche die nicht durch eine MBP und orale Antibiose beeinflusst werden können, wie z. B. eine intraoperative Verletzung von Darmschlingen. Da diese Komplikationen jedoch sehr schwerwiegend sind, sollten diese immer miterfasst werden. Schlussendlich sind jedoch Anastomosenkomplikationen die häufigsten IASK.

In der Literatur gibt es unterschiedliche Definitionen von Anastomosenkomplikationen:

1. Insuffizienz als sichtbaren Stuhlaustritt
2. Insuffizienz als anastomosennaher Abszess
3. Insuffizienz als anastomosennahe Peritonitis

In der vorliegenden Studie wurden Patienten mit einer perianastomotischen Peritonitis demnach als Anastomosenkomplikation klassifiziert. Die Gesamtkomplikationsrate lag bei 29,5 %, die IASK-Rate bei 19 % und die Mortalitätsrate bei 0,5 %. Patienten mit einer präoperativen MBP hatten im Vergleich zu Patienten ohne präoperative MBP eine signifikant niedrigere Gesamtkomplikationsrate (20 % vs. 37 %, $p < 0,001$) und eine signifikant niedrigere IASK-Rate (12 % vs. 24 %, $p < 0,001$). Patienten, die mehr als einen Tag vor der Operation eine MBP erhielten, hatten eine IASK-Rate von 18,5 %. Sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Analyse zeigte sich, dass die MBP einen signifikant positiven Einfluss auf die postoperativen Raten von IASK und Anastomosenkomplikationen hatte.

Im Vergleich mit den IASK-Raten anderer Studien aus Tabelle 14, ist die IASK-Rate in der vorliegenden Studie höher. Die IASK-Rate von Patienten mit präoperativer MBP liegt im Vergleich dazu im Durchschnitt mit der IASK-Rate anderer Studien.

Je nach Definition von IASK wurden in der Literatur unterschiedlichste IASK-Raten identifiziert. Zählten zu IASK nur Anastomoseninsuffizienz und intraabdominelle Abszesse (IASK-Rate 2,7 % bei Kanazawa et al. (116), 9,3 % bei Alves et al. (143)), war die IASK-Rate tendenziell niedriger, als wenn enterokutane Fisteln (IASK-Rate 13 % bei Yamamoto et al. (144); 11 % bei Tay et al. (145); 11 %, Tzivanakis et al. (146); 11,1 % bei Serradori et al. (147)) oder zusätzlich noch die Insuffizienz von Darmstümpfen und Insuffizienz von sekundär genähten inneren Fisteln (14 % bei Iesalnieks et al. (114)) hinzugefügt wurden. Die Minderheit der Studien zählten Wundinfektionen zu den IASK.

Höhere postoperative Komplikationsraten in unserer Studie könnten auch durch eine unterschiedliche Definition der nur wenige Wochen postoperativ aufgetretenen Abszesse und enterokutanen Fisteln, welche sowohl als postoperative Komplikation, als auch als Rezidiv klassifiziert werden können, entstehen. Die Mehrzahl der Studien begrenzten das Auftreten postoperativer Komplikationen auf einen Monat bzw. 30 Tage nach der Operation. Wir haben

in unserer Studie auf die 30-Tage Grenze verzichtet und alle postoperativen Komplikationen eingeschlossen, sofern ein zeitlicher und logischer Zusammenhang bestand und diese eindeutig auf die durchgeführte Operation zurückzuführen waren.

Alves et al. und Yamamoto et al. stellten fest, dass sich die Wahrscheinlichkeit für IASK mit der vorliegenden Anzahl an Risikofaktoren (s. Tabelle 12) erhöhte. Patienten mit drei oder mehr Risikofaktoren haben ein erhöhtes Risiko für eine IASK. Daher erscheint für diese Risikokonstellation eine primäre Anastomose nicht sinnvoll und anstelle dieser wird vorgeschlagen, ein temporäres Stoma anzulegen (143,144).

Tabelle 12: Einfluss der Anzahl der vorliegenden Risikofaktoren auf die IASK-Rate.

Studie	Anzahl der Risikofaktoren	Anzahl der Personen mit entsprechender Anzahl an Risikofaktoren	Anzahl der Personen mit IASK	IASK-Rate in %
Alves et al. (143)	keine oder 1	51	0	0 %
	2	81	13	16 %
	3	27	7	26 %
	4	2	2	100 %
Yamamoto et al. (144)	0	208	11	5 %
	1	209	33	16 %
	2	98	14	14 %
	3	35	10	29 %
	4	16	8	50 %

Die Studien von Zerbib et al. und Bellolio et al. haben erstaunlich niedrige IASK-Raten erzielt. Der Anteil der Patienten mit penetrierendem Phänotyp war sowohl in unserer Studie mit 70,7 % als auch in der Studie von Zerbib et al. mit 100 % (148) und in der Studie von Bellolio et al. mit 67,5 % (149) relativ hoch. So bleibt die IASK-Rate für Patienten mit penetrierender Erkrankung in unserer Studie mit 22 % signifikant höher als in den beiden anderen Studien mit 4,8 % (149) und 5,1 % (148). Dieser Unterschied könnte sich wie folgt begründen lassen. Im Vergleich zu unserer Studie, welche auch Patienten mit vorangehenden Darmresektionen einschließt, haben die beiden Studien nur Patienten eingeschlossen, die sich ihrer ersten

ileokolischen Resektion unterzogen haben. In unserer Studie wurden 61 % der Patienten erstmalig, 22 % der Patienten zweimalig und 17 % der Patienten mehr als zweimalig operiert. Somit haben sich 39 % der Patienten bereits einer vorangehenden Darmresektion unterzogen, wobei die IASK-Rate für Patienten mit im Vergleich zu ohne vorangehende Darmresektion etwas höher war (22,5 % vs. 17 %, $p = 0,15$). Beide Studien haben bei Bedarf eine ausführliche präoperative Optimierung im Sinne einer Darmruhe, TPN, Abszessdrainage und Antibiose durchgeführt. In unserer Studie hingegen erhielten nur 4 % eine präoperative orale Antibiose, 44,5 % eine MBP am Tag vor der Operation und 9 % eine präoperative TPN und Darmruhe für mindestens 7 Tage. Ebenfalls wurden in beiden Studien deutlich mehr laparoskopische Operationen durchgeführt (148,149) (s. Tabelle 13). Begründet wurde die niedrige IASK-Rate durch das ausführliche präoperative Management sowie die Auswahl eines günstigen Operationszeitpunktes (149).

Tabelle 13: Vergleich der Rate an laparoskopischen Operationen und der Konversionsrate in der vorliegenden Studie mit weiteren Studien.

	Rate an laparoskopischen Operationen	Konversionsrate
Bellolio et al. (149)	58 %	23 %
Zerbib et al. (148)	45 %	31 %
vorliegende Studie	14 %	15 %

So konnten Maartense et al. zeigen, dass sowohl die postoperative Morbidität als auch die Krankenhausaufenthaltsdauer bei Patienten mit Morbus Crohn nach laparoskopischen Operationen im Vergleich zu offenen Operationen signifikant niedriger ist (150). Eine weitere Studie konnte zeigen, dass die postoperativen Serumwerte von IL-6, IL-10, CRP und der Granulozyten-Elastase, welche als Indikatoren für operativen Stress verwendet wurden, nach laparoskopischen im Vergleich zu offenen Kolonresektionen signifikant niedriger waren (151). Die postoperative IASK-Rate nach laparoskopischen Operationen war in unserer Studie gleich mit der von offenen Operationen, jedoch war der Anteil der Patienten mit laparoskopischen Operationen mit 14% auch relativ gering. So könnte es dennoch sein, dass die beiden oben genannten Studien eine niedrigere IASK-Rate durch eine höhere Rate an laparoskopischen Operationen erzielen konnten (148,149). Bei allerdings hoher Rate von Rezidiveingriffen, wie in der vorliegenden Studie, ist ein laparoskopisches Vorgehen aufgrund intraabdomineller Adhäsionen oft nicht möglich.

5.2 Risikofaktoren für IASK

Tabelle 14: Risikofaktoren für die Entwicklung von IASK im Vergleich mit weiteren großen Studien.

Studie, Patientenanzahl, Studienzeitraum	IASK	IASK gesamt	Nicht-IASK	Mortalität	Risikofaktoren für IASK in multivariater Analyse
Kanazawa et al.(116) (n = 550) 2005–2010	- Anastomoseninsuffizienz (bestätigt durch Stuhl in der Drainage, Peritonitis, postoperative enterokutane Fisteln ausgehend von der Anastomose) 2 % - Intraabdomineller Abszess (bestätigt durch perkutane Punktion oder CT) 0,7 %	2,7 %	• k. A.	0 %	- penetrierender Phänotyp - Operationsdauer > 180 min - Handgenähte Anastomose
Alves et al. (143) (n = 161) 1984–2004	- Anastomoseninsuffizienz (bestätigt durch Eiter oder Stuhl in der Drainage, Hautfistel, Beckenabszess, Peritonitis) 8 % - Intraabdomineller Abszess (bestätigt durch perkutane Punktion oder Relaparotomie) 1,9 %	9 %	- Ileus 2,5 % - Harnwegsinfekt 3,1 % - Pneumonie 1,2 % - Wundinfektion 6,8 % - Blutung 1,2 %	0 %	- reduzierter Ernährungszustand (Gewichtsverlust > 10 %) - intraabdomineller Abszess - präoperative Steroideinnahme > 3 Monate - rezidivierende Crohn-Schübe
Yamamoto et al.(144) (n = 343) 1980–1997 (Anzahl der Operationen: 566)	- Anastomoseninsuffizienz 6 % - Intraabdomineller Abszess 10 % - enterokutane Fistel 5 %	13 %	- Wundinfektion 6 % - intraabdominelle Blutung 0,5 % - intestinale Blutung 0,5 % - Ileus 1,6 % - Myokardinfarkt 0,2 % - Lungenembolie oder TVT 1,1 % - Harnwegsinfektion 0,5 %	1,1 %	- präoperativ erniedrigter Albuminspiegel - präoperative Steroideinnahme - intraabdomineller Abszess - intraabdominelle Fistel

Iesalnieks et al.(114) (n = 282) 1992–2005	• Anastomoseninsuffizienz • intraabdomineller Abszess • enterokutane Fistel • Insuffizienz von Darmstümpfen • Insuffizienz von Fisteln	14 %	• Wundinfektion 3 % • Ileus 1,5 % • tiefe Beinvenenthrombose 0,6 % • Krampfanfall 0,3 % • Hernie 0,3 % • Fieber unklarer Ursache 0,3 % • Jugularvenenthrombose 0,3 % • Pneumothorax 0,3 %	1,2 %	• Gelenkbeteiligung • präoperative Symptombdauer > 6 Monate bis zur Operation • Gewichtsverlust > 5 % innerhalb der letzten 6 Monate
Post et al. (152) (n = 514) 1981–1989	• Wundinfektion 3,7 % • Intraabdomineller Abszess 1,7 % • Anastomoseninsuffizienz 2,1 %	k. A.	• Intestinale Obstruktion 1,4 % • Blutung 0,5 % • V.a. Peritonitis 0,2 % • septische Coxitis 0,2 % • ZVK Infektion 0,5 % • Urosepsis 0,5 % • Pneumonie 0,9 % • venöse Thrombose 0,2 % • psychiatrisch/neurologisch 0,5 %	0,5 %	• präoperative Einnahme von Steroiden • präoperativer intraabdomineller Abszess
El-Hussuna et al.(113) (n = 369) 2000–2007 (Anzahl der Operationen: 417)	• Anastomoseninsuffizienz 7 %, • Abszess 9 %, • Fistel 1 %	12,5 %	• Wundinfektion/ Pneumonie/ HWI 22,3 %, • Wunddehiszenz 6,7 % • Thromboembolie 0,5 % • kardiovaskuläre Komplikationen 1 %	1,2 %	• präoperative Einnahme von Steroiden > 20 mg/d • Operationszeit ≥ 118 min • kolo-kolische Anastomose
Colombel et al. (112) (n = 270) 1998–2001	• Anastomoseninsuffizienz 3 % • intraabdomineller Abszess 2 % • enterokutane Fistel 1 %	k. A.	• Wundinfektion 10 % • extraabdominelle Infektion 7 % • nicht-infektiöse Komplikation 7 %	0 %	• keine
Tay et al. (145) 1998–2002	• intraabdomineller Abszess 6 % • Anastomoseninsuffizienz 4 % • enterokutane Fistel 4 %	11 %	• k. A.	k. A.	• AZA, 6-MP, MTX und Infliximab senken das IASK-Risiko
Appau et al. (153) (n = 389) 1998–2007	• Anastomoseninsuffizienz 5,1 % • intraabdomineller Abszess 5,1 %	k. A.	• Sepsis 11,3 %	0,25 %	• präoperative Einnahme von Infliximab

Rizzo et al. (154) (n = 114) 2004–2010	• infektiöse Komplikationen (Pneumonie, Sepsis, Wundinfektion, intraabdomineller Abszess) • Anastomoseninsuffizienz 6,1 %	k. A.	• Gesamtkomplikationsrate 21,1 % • postoperative Hypomotilität 1,8 % • thrombotische Komplikationen 0,9 % • hepatorenale Komplikationen 2,6 % • Blutung mit folgender Operation 3,5 %	0 %	• Präoperative Einnahme von hochdosierten Steroiden (> 20 mg/d oral und 6 Wochen oder intravenös $\geq$ 40 mg/d und $\geq$ 7 Tage)
Morar et al. (155) (n = 163) 2005–2010 (Anzahl der Operationen: 175)	• Bei einzeitigen Eingriffen 9,2 % • Bei zweizeitig Eingriffen 12,1 %	k. A.	• k. A.	k. A.	• intraabdominelle Sepsis • perioperative Therapie mit Biologics
Yamamoto et al. (156) (n = 231)	• intraabdominelle Sepsis 12 % • Anastomoseninsuffizienz 8 %	k. A.	• Gesamtkomplikationsrate 18 %	k. A.	Kein Einfluss auf IASK: • Immunsuppressiva (Azathioprin, 6-Mercaptopurine) und Biologics (Infliximab, Adalimumab) Einfluss auf IASK: • Bluttransfusionen • perforierender Phänotyp • End-zu-End-Anastomose
Telem et al. (157) (n = 270) 2002–2007	• Anastomoseninsuffizienz 2,6 %	k. A.	• k. A.	k. A.	• präoperativer Albuminspiegel < 35 g/l • Operationszeit $\geq$ 200 min • intraoperativer Blutverlust $\geq$ 200 ml • Notwendigkeit einer intraoperativen Transfusion • histologischer Befall der Resektionsränder
Tzivanakis et al. (146) (n = 207) 2000–2010	• Anastomoseninsuffizienz 6,9 % • intraabdomineller Abszess 3,5 % • enterokutane Fistel 0,6 %	11 %	• k. A.		• präoperative Einnahme von Steroiden • präoperativer intraabdomineller Abszess

Serradori et al. (147) (n = 217) 2000–2010	- Anastomoseninsuffizienz 4,6 % - intraabdomineller Abszess 5,5 % - enterokutane Fistel 0,9 %	11,1 %	• k. A.	0 %	• präoperative Einnahme von TNF- α -Hemmern in Kombination mit Steroiden
Bellolio et al. (149) (n = 434) 1990–2010	- Anastomoseninsuffizienz - Abszess	3,2 %	• k. A.	0 %	• k. A.
Ghoneima et al. (158) (n = 79) 2012–2017	- Anastomoseninsuffizienz - intraabdomineller Abszess - Eiteransammlungen	k. A.	• k. A.	k. A.	• k. A.
Yamamoto et al. (159) (n = 48)	- Anastomoseninsuffizienz 8,3 % - intraabdomineller Abszess 8,3 % - enterokutane Fistel 2,1 % - Wundinfektion 6,2 %	14,6 %	- Gesamtkomplikationsrate 25 % - Blutung 2,1 % - Ileus 8,3 % - Pneumonie 4,2 % - Pankreatitis 2,1 % - Harnwegsinfekt 2,1 %	k. A.	• penetrierender Phänotyp
Zhu et al. (160) (n = 122) 2011–2015	- Anastomoseninsuffizienz 2,5 % - intraabdomineller Abszess 6,6 % - Wundinfektion 13,9 %	22,95 %	- Harnwegsinfekt - Pneumonie - ZVK-Infektion	0 %	- BMI < 17,5 kg/m² - Albumin < 33,6 g/l - CRP $\geq$ 10 mg/l
Iesalnieks et al. (161) 1992–2017	- Anastomoseninsuffizienz - Peritonitis - Abszess	17 %	• k. A.	0,5 %	Einfluss auf IASK: - präoperativer Hämoglobinspiegel <10g/dl - Anlage einer Anastomose keinen Einfluss auf IASK: - präoperative Medikation
Shental et al. (162) 2000–2010	- Anastomoseninsuffizienz - intraabdomineller Abszess und Flüssigkeitsansammlungen - enterokutane Fisteln	15 %	• k. A.	0 %	- Krankheitsdauer länger als 10 Jahre - zusätzliche Sigmoidektomie - positive histologische Resektionsränder
Iesalnieks et al. (163) 1992–2009	- Anastomoseninsuffizienz - intraabdomineller Abszess - Darmfistel - Insuffizienz von Darmstümpfen - Insuffizienz von genähten sekundären inneren Fisteln	21 %	• k. A.	1,7 %	- Dauer der klinischen Verschlechterung - präoperativer Gewichtsverlust von > 5 %

Aberra et al. (164) (n = 159) 1992–2000	postoperative Infektionskomplikationen:	• Wundinfektion • Sepsis • Pneumonie • Peritonitis • abdomineller Abszess • Wunddehiszenz • Harnwegsinfektion • Temperatur > 38,6 °C unklarer Ursache	k. A.	• präoperative Einnahme von Steroiden
--	---	---	-------	---

5.2.1 Präoperativer CRP

Daten zu präoperativen CRP-Werten wurden in der vorliegenden Studie nicht erhoben, jedoch konnte in der Literatur gezeigt werden, dass Patienten mit postoperativen septischen Komplikationen höhere präoperative CRP-Werte (142 vs. 43 mg/l, $p < 0,001$ bei Kühn et al. (165); $30,44 \pm 37,06$ vs. $15,99 \pm 33,30$ mg/l, $p = 0,052$ bei Zhu et al. (160)) im Vergleich zu Patienten ohne postoperative septischen Komplikationen hatten. Sowohl in der univariaten (71,43 % vs. 32,98 %, $p < 0,001$) als auch in der multivariaten (OR 3,611, 95 % CI 1,17 – 11,14, $p = 0,026$) Analyse war ein präoperativer CRP ≥ 10 mg/l signifikant mit einer höheren Rate postoperativer septischer Komplikationen verbunden (160). Eine präoperative exklusive enterale Ernährung (EEN) konnte den präoperativen CRP signifikant senken (Anfangswert 36 (13–91) mg/l vs. präoperativ 8 (4–31) mg/l, $p = 0,004$ bei Heerasing et al. (166)). Ein präoperativer CRP ≥ 40 mg/l hatte bei Morar et al. hingegen keinen Einfluss auf die postoperative IASK-Rate (155). Die Datenlage zur Rolle des präoperativen CRP auf postoperative IASK nach intestinalen Resektionen bei Patienten mit Morbus Crohn ist bisher übersichtlich. Zu deren Verbesserung könnten weitere Studien einerseits die Effektivität präoperativer Optimierungsmaßnahmen anhand des präoperativen CRP evaluieren und andererseits die Rolle des präoperativen CRP auf die postoperativen IASK untersuchen.

5.2.2 Präoperative Opioidaufnahme

In unserer Studie war die Anzahl der Patienten mit präoperativer Opioidaufnahme zu gering, um deren Einfluss auf die postoperative Komplikationsrate zu ermitteln. In der Literatur hatten Crohn-Patienten mit Opioidaufnahme ein signifikant höheres Risiko für postoperative (schwerwiegende) Komplikationen (26 % vs. 9 %, $p = 0,03$ bei O'Brien et al. (167); 52,8 % vs. 40,8 %, $p = 0,03$ bei O'Brien et al. (167)).

$p < 0,001$ bei Li et al. (168)), einen längeren Krankenhausaufenthalt (8 vs. 6 Tage, $p = 0,025$ bei O'Brien et al. (167); 11,2 vs. 7,7 Tage, $p < 0,001$ bei Li et al. (168)) und mehr Wiederaufnahmen innerhalb von 30 Tagen nach Entlassung (29 % vs. 13 %, $p = 0,033$ bei O'Brien et al. (167)) als Patienten ohne präoperativer Opioidaufnahme. Postoperative (schwerwiegende) Komplikationen traten bei 16,1 % bei O'Brien et al. (167) und bei 43 % bei Li et al. (168) auf. In der multivariaten Analyse zeigte sich die präoperative Opioidaufnahme als signifikanter Risikofaktor für postoperative (schwerwiegende) Komplikationen (OR = 2,994, 95 % CI 1,024 – 8,751, $p = 0,045$ bei O'Brien et al. (167); OR = 1,26, 95 % CI 1,02 – 1,82, $p = 0,04$ bei Li et al. (168)), für einen längeren Krankenhausaufenthalt ($p < 0,001$ bei beiden Studien (167,168)) und für eine Wiederaufnahme (OR 2,978, 95 % CI 1,075 – 8,247, $p = 0,036$ bei O'Brien et al. (167)). Unterschiede in den beiden Studien sind, dass O'Brien et al. eine Opioidaufnahme innerhalb von 6 Monaten präoperativ und nur postoperative schwerwiegenden Komplikationen (167), hingegen Li et al. eine Opioidaufnahme innerhalb von 1 Monat präoperativ und generell postoperative Komplikationen bewertete (168). Anhand der vorliegenden Daten ist es nicht möglich, einen kausalen Zusammenhang zwischen präoperativer Opioidaufnahme und postoperativen Komplikationen, Wiederaufnahme und längeren Krankenhausaufenthalt festzustellen, denn Patienten mit präoperativer Opioidaufnahme haben oftmals einen schwereren Verlauf. Wie von Li et al. vorgeschlagen, sollte daher vor der Einnahme von Opioiden die Möglichkeit einer Operation in Betracht gezogen werden (168). So könnten anstelle einer langfristigen Opioidaufnahme, welche eine bevorstehende Operation zeitlich verzögert und das postoperative Outcome offenbar nicht verbessert, besser Maßnahmen zur präoperativen Optimierung (s. Kapitel 5.3.1 Präoperative Optimierung), welche den präoperativen Zustand der Patienten nachweislich verbessern, ergriffen werden. Bei bereits bestehender Opioidaufnahme könnte durch eine präoperative Optimierung zumindest eine Opioidreduktion erreicht werden.

5.2.3 Steroide und TNF- α -Hemmer

In der vorliegenden Studie gab es in den Basismerkmalen einige grundsätzliche Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne MBP. Die Gruppe mit MBP bestand hauptsächlich aus Patienten, die zwischen 1992 und 2004 operiert wurden, während fast alle Operationen in der Gruppe ohne MBP zwischen 2005 und 2015 durchgeführt wurden. Die vorliegende Studie spiegelt zudem die Entwicklung der Therapieoptionen bei Morbus Crohn in den letzten 25 Jahren wider, d. h. ein vermehrter Einsatz von Thiopurinen und TNF- α -Hemmern und die allmählich

abnehmende Rolle der präoperativen Einnahme von Steroiden. Es scheint, als würde der weit verbreitete Einsatz von Immunmodulatoren und Biologicals zu weniger Operationen bei Morbus Crohn im Bereich des Kolons und bei strikturierender Erkrankung führen, da diese gut auf moderne Behandlungsstrategien ansprechen. Im Gegensatz dazu scheinen die modernen Behandlungsstrategien bei penetrierender Erkrankung am distalen Ileum nicht so erfolgreich zu wirken und damit auch nicht die Häufigkeit ileokolischer Resektionen wegen penetrierender Komplikationen zu beeinflussen. Der Anteil der Patienten, die sich einer ileokolischen Resektion bei penetrierender Erkrankung unterzogen, hat im letzten Jahrzehnt deutlich zugenommen.

5.2.3.1 Steroide

Durch die Unterschiede in den Behandlungen mit Steroiden ist es schwierig, deren Einfluss auf die postoperativen IASK zu ermitteln und diese vergleichend zu bewerten. Einerseits gibt es die Möglichkeit, im akuten Schub einer Morbus Crohn Erkrankung eine hochdosierte Steroiddosis zu verabreichen und diese dann langsam auszuschleichen, andererseits gibt es Patienten, die dauerhaft auf Steroide zum Senken der Krankheitsaktivität eingestellt sind.

Der Anteil der Patienten mit präoperativer Steroideinnahme beträgt in unserer Studie 48 % und ist auch in anderen Studien (s. Tabelle 15) tendenziell eher hoch. Es wird kontrovers diskutiert, ob durch eine präoperative Steroideinnahme die Heilung von Anastomosen negativ beeinflusst wird und daher einen Einfluss auf postoperative IASK hat. Die präoperative Einnahme von Steroiden war in unserer Studie, genauso wie in weiteren Studien (112,145), nicht mit einer signifikant erhöhten postoperativen IASK-Rate assoziiert (18 % vs. 20 %, $p = 0,58$). Die Mehrzahl der Studien konnten jedoch feststellen, dass die präoperative Einnahme von Steroiden mit signifikant mehr postoperativen IASK verbunden war (s. Tabelle 15). In diesen Studien gab es vor allem Unterschiede in der Dosis und in der Dauer der täglichen Steroideinnahme. Möglicherweise ist die erhöhte Komplikationsrate bei Patienten mit Steroideinnahme jedoch auch ein Spiegelbild der Krankheitsaktivität und des Schweregrades der Erkrankung und weniger eine Nebenwirkung der Steroide (144). Da eine präoperative Steroidtherapie von 20 mg/d für länger als sechs Wochen das perioperative Komplikationsrisiko steigert, wird gemäß der aktuellen AWMF-S3 Leitlinie empfohlen, diese wenn klinisch möglich präoperativ zu reduzieren oder sogar abzusetzen (64).

Tabelle 15: Vergleich von Studien mit präoperativer Steroideinnahme als Risikofaktor für postoperative Komplikationen/IASK.

Studie	Patientengut	postoperative Komplikationsrate gesamt	Anteil der Patienten mit präoperativer Steroideinnahme	Definition: Dosis und Dauer der präoperativen Steroideinnahme	postoperative Komplikationen/ IASK/ etc. im Vergleich bei Patienten mit vs. ohne präoperative Steroideinnahme gemäß der jeweiligen Definition, p-Werte	Ergebnis der multivariaten Analyse
El-Hussuna et al. (113)	Morbus Crohn	IASK-Rate: 13 %	15,8 %	Dosis von ≥ 20 mg/d Prednisolon für länger als 4 Wochen und innerhalb einer Woche vor der Operation	19,7 % vs. 11,1 %, p = 0,04	OR 0,355, 95% CI 0,167 – 0,756; p = 0,007
Post et al. (152)	Morbus Crohn	Gesamtkomplikationsrate: 9,7 %	62,5 %	k. A.	12,5 % vs. 6,7 %	p = 0,03
Alves et al. (143)	Morbus Crohn	IASK-Rate: 9 %	36,6 %	Steroideinnahme ≥ 3 Monate	18,6 % vs. 3,9 %	OR 5,95, 95 % CI 1,04 – 34,1
Yamamoto et al. (144)	Morbus Crohn	IASK-Rate: 13 %	38,8 %	Steroideinnahme von mindestens einem Monat unmittelbar vor der Operation	18 % vs. 11 %, p = 0,02	p=0,03

Rizzo et al. (154)	Morbus Crohn und Colitis Ulcerosa	Gesamtkomplikationsrate: 21,1 % infektiöse Komplikationsrate: 14,9 %	hochdosierte Steroide: 10,5 % Steroide: 42 %	hochdosierte Steroideinnahme: präoperative Einnahme von Methylprednisolon > 20 mg/d oral über > 6 Wochen oder die intravenöse Gabe ≥ 40 mg/d für ≥ 7 Tage	gesamte Komplikationen: 58,3 % vs. 16,7 %, $p = 0,0031$; infektiöse Komplikationen: 50,0 % vs. 10,8 %, $p = 0,0024$	gesamte Komplikationen: OR: 7,3048; CI: 1,4157 – 37,6921; $p = 0,0175$; infektiöse Komplikationen: OR: 5,5875; CI: 1,0264 – 30,5171; $p = 0,0466$
Tzivankis et al. (146)	Morbus Crohn	IASK-Rate: 11 %	k. A.	Dosis von ≥ 10 mg/d Prednisolon über ≥ 4 Wochen vor der Operation oder vorheriger Steroidgebrauch, der innerhalb von 2 Wochen vor der Operation beendet wurde	univariate Analyse: $p = 0,046$	k. A.
Serradori et al. (147)	Morbus Crohn	IASK-Rate: 11,1 %	40,1 %	Steroideinnahme zum Zeitpunkt der Operation	17,2 % vs. 6,9 %	nicht signifikant

Suding et al. (169)	Kolon- und Rektumkarzinom, Divertikulitis, benigne Neoplasie des Kolons, Andere	Rate der Anastomoseninsuffizienz: 3,6 %	5,4 %	Steroidgebrauch von 0–40 mg/d zum Zeitpunkt der Operation	11,1 % vs. 3,1 %; univariate Analyse: OR 3,85, 95 % CI 1,24 – 11,93, p = 0,02	nicht signifikant
Yamamoto et al. (159)	Morbus Crohn	Gesamtkomplikationsrate: 25 % IASK-Rate: 14,6 %	50 %	mediane präoperative Prednisoloneinnahme von 20 mg/d	Gesamtkomplikationen: 38 % vs. 13 %, p = 0,046 IASK: 25 % vs. 4 %, p = 0,04	Gesamtkomplikationen: OR 5,4, 95 % CI 1,03 – 28,4, p = 0,046 IASK: nicht signifikant

5.2.3.2 TNF- α -Hemmer

Über die Jahre verbreitete sich der Einsatz von TNF- α -Hemmern und so wurden auch Operationen unter Einnahme von TNF- α -Hemmern häufiger. In unserer Studie nahmen 7 % der Patienten präoperativ TNF- α -Hemmer ein, wobei dies zwischen 1992 und 2004 0,8 %, zwischen 2005 und 2009 8 % und zwischen 2010 und 2017 17 % der Patienten waren. Die präoperative Einnahme von TNF- α -Hemmern war nicht mit einer signifikant erhöhten postoperativen IASK-Rate assoziiert (20,5 % vs. 19 %, p = 0,83). Unter Einnahme von TNF- α -Hemmern hatten Patienten ohne präoperative MBP jedoch signifikant mehr postoperative IASK als Patienten mit präoperativer MBP (21 % vs. 0 %). Bei manchen Patienten, bei denen eine Operation als unumgänglich gesehen wird, können TNF- α -Hemmer erfolgreich sein. Somit kann man jedoch davon ausgehen, dass Patienten unter TNF- α -Hemmern kränker sind und postoperative Komplikationen somit nicht immer im kausalen Zusammenhang mit der präoperativen Therapie mit TNF- α -Hemmern stehen, sondern auch mit dem schwierigeren Verlauf der Patienten korrelieren (153).

Wie auch in unserer Studie konnten weitere Studien bei Crohn-Patienten ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen der präoperativen Einnahme von TNF- α -Hemmern und einem höheren Risiko für postoperative Komplikationen (154,170), Gesamtkomplikationen, intraabdomineller Sepsis, Anastomoseninsuffizienz (156) und IASK (113) erkennen. Es wurde eine Einnahme innerhalb von 12 Wochen bzw. 3 Monaten (113,154) oder 8 Wochen (156) präoperativ berücksichtigt sowie teilweise ebenfalls Patienten mit Colitis ulcerosa eingeschlossen (154). Ebenfalls konnten zwei weitere Metaanalysen keinen signifikanten Einfluss einer präoperativen Einnahme von Infliximab hinsichtlich der postoperativen Komplikationen, der Reoperationen und der Mortalität (171,172) sowie der stationären Wiederaufnahme (172) bestätigen.

Im Gegensatz dazu zeigten mehrere Metaanalysen, dass bei Crohn-Patienten mit präoperativer Einnahme von TNF- α -Hemmern signifikant mehr postoperative infektiöse Komplikationen auftraten (OR 1,45; 95 % CI 1,03 – 2,05 bei Billioud et al. (173); OR 1,50, 95 % CI 1,08 – 2,08 bei Kopylov et al. (174); OR 1,47, 95 % CI 1,08 – 1,99 bei Yang et al. (175)). Bei Kopylov et al. wurde eine Einnahme von TNF- α -Hemmern innerhalb von 3 Monaten vor der Operation berücksichtigt (174) und bei Yang et al. hatte die präoperative Einnahme von TNF- α -Hemmern ebenfalls einen signifikanten Einfluss auf postoperative Gesamtkomplikationen (OR 1,45, 95 % CI 1,04 – 2,02) und nicht-infektiöse Komplikationen (OR 2,29, 95 % CI 1,14 – 4,61) (175). Auch weitere einzelne Studien zeigten, dass Crohn-Patienten mit präoperativer Einnahme von TNF- α -Hemmern signifikant mehr postoperative IASK entwickelten (32 % vs. 0 %, $p = 0,059$ bei Samimi et al. (176); 50 % vs. 8 %, $p = 0,004$ bei Morar et al. (155); 29 % vs. 13,5 %, $p = 0,043$ bei Serradori et al. (147)). Während der Zusammenhang bei Morar et al. auch in der multivariaten Analyse (OR 24,6, 95 % CI 2 – 298, $p = 0,01$) signifikant war (155), war bei Serradori et al. hierbei nur die präoperative kombinierte Einnahme von Steroiden und TNF- α -Hemmern (OR 8,03, 95 % CI, 1,93 – 33,43; $p = 0,035$) (147) signifikant. Bei Appau et al. erhöhte eine 3-monatige präoperative Einnahme von Infliximab in der multivariaten Analyse das postoperative Risiko für eine Sepsis (OR 2,62, 95 % CI 1,12 – 6,13, $p = 0,027$), einen intraabdominellen Abszess (OR 5,78, 95 % CI 1,69 – 19,7, $p = 0,005$) und eine Wiederaufnahme (OR 2,33, 95 % CI 1,02 – 5,33, $p = 0,045$) (153).

Interessanterweise kam die Studie von Tay et al. zu einem gegensätzlichen Ergebnis. Hierbei hatten Crohn-Patienten mit segmentaler Resektion und primärer Anastomose oder Strikturoplastik, welche innerhalb von 8 Wochen präoperativ Immunmodulatoren (Azathioprin/ 6-Mercaptopurin/ Methotrexat $\pm$ Infliximab oder Infliximab alleine) einnahmen, ein signifikant niedrigeres Risiko für postoperative IASK (5,6 % vs. 25 %, $p \leq 0,01$) im Vergleich zu Patienten ohne präoperative Einnahme von Immunmodulatoren (145). Kritisch betrachtet werden muss

jedoch, dass innerhalb der Gruppe mit präoperativer Einnahme von Immunmodulatoren 69 % der Patienten ausschließlich mit Azathioprin, 6-Mercaptopurin oder Methotrexat, 28 % der Patienten mit Azathioprin/6-Mercaptopurin/Methotrexat + Infliximab und nur 3 % der Patienten ausschließlich mit Infliximab behandelt wurden.

5.2.4 Reduzierter Ernährungszustand

Gründe für eine verminderte Nahrungsaufnahme und -absorption sowie die Entstehung von Ernährungsdefiziten können sowohl Übelkeit, Durchfall, Schmerzen und unerwünschte Medikamentennebenwirkungen sein. Ebenso kann eine reduzierte Darmsurface durch Entzündungen oder Resektionen im Bereich des Dünndarms zu einer Malabsorption führen. Durch einen erhöhten Grundumsatz bei schweren Schüben und eine reduzierte Zufuhr kann der Ernährungszustand bei Patienten mit Morbus Crohn negativ beeinflusst werden (107). Von der Mehrzahl der Studien wird ein verminderter Ernährungszustand, welcher durch Messparameter wie den präoperativen Serumalbuminspiegel, den präoperativen BMI oder einen präoperativen prozentualen Gewichtsverlust des Körpergewichts innerhalb einer bestimmten Zeit definiert wird, als Risikofaktor für postoperative IASK gesehen (s. Tabelle 16). In unserer Studie waren 35 % der Patienten von einem präoperativen Gewichtsverlust von > 5 % betroffen. Sowohl in der univariaten (27 % vs. 16 %, $p = 0,009$) als auch in der multivariaten (HR 2,0, 95 % CI 1,1 – 3,6, $p = 0,024$) Analyse war der präoperative Gewichtsverlust von > 5 % signifikant mit einem erhöhten Risiko postoperativer IASK assoziiert. Auch war der präoperative Gewichtsverlust von > 5 % in der multivariaten Analyse signifikant mit einem erhöhten Risiko postoperativer Anastomosenkomplikationen assoziiert (HR 1,79, 95 % CI 1,03 – 3,13, $p = 0,04$). Daten zur Albuminkonzentration konnten in der vorliegenden Studie nicht erhoben werden, da keine der teilnehmenden Institutionen Routinemessungen durchgeführt hatte. Als Konsequenz wurde in der Universitätsklinik Regensburg im Folgenden ein Routinescreening zur Malnutrition, welches u. a. auch die prä- und postoperative Albuminkonzentration einschließt, eingeführt.

Tabelle 16: Vergleich von Studien mit präoperativ reduziertem Ernährungszustand als Risikofaktor für postoperative Komplikationen/IASK.

Studie	Patientengut	Definition präoperativ reduzierter Ernährungszustand	postoperative Komplikationsrate gesamt	postoperative Komplikationen/IASK/ Anastomoseninsuffizienz im Vergleich bei Patienten mit vs. ohne reduziertem Ernährungszustand gemäß der jeweiligen Definition, p-Werte	Ergebnis der multivariaten Analyse
Alves et al. (143)	Morbus Crohn	Gewichtsverlust von > 10 % innerhalb von 6 Monaten	IASK-Rate: 9 %	24,3 % vs. 4,8 %	OR 6,23, 95% CI 1,75 – 22,52
Yamamoto et al. (144)	Morbus Crohn	Albuminspiegel von < 30 g/l	IASK-Rate: 13 %	21 % vs. 12 %, p = 0,01	p = 0,04
Iesalnieks et al. (114)	Morbus Crohn	Gewichtsverlust von > 5 % innerhalb der letzten 6 Monate	IASK-Rate: 14 %	22,6 % vs. 11,5 %, p = 0,04	p = 0,03
Iesalnieks et al. (163)	Morbus Crohn	Gewichtsverlust von > 5 %	IASK-Rate: 21 %	p = 0,004	p = 0,022
Zhang et al. (177)	Morbus Crohn	BMI von < 16,2 kg/m ²	IASK-Rate: 10,9 %	k. A.	OR 10,286, 95 % CI 1,158 – 91,386
Telem et al. (157)	CED, Kolon-/Rektumkarzinom, Divertikelkrankheit, Andere	Albuminspiegel < 35 g/l	Rate der Anastomoseninsuffizienz: 2,6 %	k. A.	OR 2,8, 95 % CI 1,3 – 5,1, p = 0,03

Suding et al.(169)	Kolon- / Rektumkarzinom, Divertikulitis, benigne Neoplasie des Kolons, Andere	Albuminspiegel < 35 g/l	Rate der Anastomoseninsuffizienz: 3,6 %	7,0 % vs. 2,5 %, univariate Analyse: OR 2,95, 95 % CI 1,26 – 6,87, p = 0,01	OR 2,56, 95 % CI 1,07 - 6,16, p = 0,04
Zhu et al.(160)	Morbus Crohn	BMI < 17,5 kg/m ² , Albuminspiegel < 33,6 g/l	IASK-Rate: 22,95 %	BMI: 67,86 % vs. 32,14 % Albuminspiegel: 57,14 % vs. 42,86 %	BMI OR 7,352, 95 % CI 2,377 – 22,736, p = 0,001 Albuminspiegel: OR 3,631, 95 % CI 1,181 – 11,167, p = 0,024
Morar et al.(155)	Morbus Crohn	Albuminspiegel < 25 g/l	IASK-Rate: 9,2 %	29 % vs. 7 %, p = 0,04	nicht signifikant

Oftmals haben oben genannte Studien zwei der drei Messparameter analysiert, konnten jedoch nur für einen Messparameter einen signifikanten Einfluss auf postoperative Komplikationen ermitteln. So war bei Zhang et al. zwar ein BMI von < 16,2 kg/m² mit der Entwicklung von IASK bei elektiven intestinalen Resektionen bei Morbus Crohn assoziiert, nicht jedoch der Serumalbuminspiegel (177). Alle Patienten erhielten in der Studie von Suding et al. im Rahmen der präoperativen Vorbereitung eine mechanische Darmspülung entweder mit Polyethylenglykol oder Natriumphosphat und keiner der Patienten eine orale Antibiose (169). Eventuell ist die Rate der Anastomoseninsuffizienzen in dieser Studie relativ gering, weil einerseits Patienten unterschiedlicher Operationsindikationen eingeschlossen wurden und andererseits bei allen eine mechanische Darmspülung durchgeführt wurde. Zur Prävention postoperativer IASK werden weiterhin von mehreren der Autoren präoperativen Ernährungsmaßnahmen empfohlen (114,157). Im Gegensatz dazu konnten andere Studien keine Assoziation zwischen einer Unterernährung, welche als ein präoperativer Gewichtsverlust von > 10 % oder die Notwendigkeit einer enteralen oder parenteralen Ernährung definiert wurde (146), oder zwischen einem

Gewichtsverlust, BMI und präoperativer Ernährungstherapie (147) oder zwischen einer Hypoalbuminämie (116,145,146,152) und einem erhöhten Risiko für postoperative IASK feststellen.

5.2.5 Penetrierende Entzündung

Der penetrierende Phänotyp wird seit einigen Jahren nach der Montreal-Klassifikation als B3 eingestuft. B3 bedeutet das Vorhandensein von intraabdominellen oder perianalen Fisteln, Konglomerattumoren und/oder Abszessen zu irgendeinem Zeitpunkt im Krankheitsverlauf (59,61). In älteren Studien wird der penetrierende Phänotyp als „Vorhandensein von intraabdominellen Fisteln oder Abszessen“ umschrieben, jedoch umfasst dies nicht den Konglomerattumor („inflammatory mass“). Somit fehlen in solchen Studien Patienten mit einem Konglomerattumor bei der Risikoeinschätzung des penetrierenden Phänotyps für IASK. Einige Studien differenzieren weiterhin zwischen dem penetrierenden Phänotyp und dem Vorliegen eines intraabdominellen Abszesses/Fisteln bzw. intraabdomineller Sepsis zum Zeitpunkt der Operation (116,143,155). Andere klassifizierten Patienten mit einem Abszess oder Fistel als penetrierenden Phänotyp, wenn dieser vor der Operation, zum Zeitpunkt der Operation oder histologisch diagnostiziert wurde (149,159). Der penetrierende Phänotyp wurde in unserer Studie gemäß der Montreal-Klassifikation anhand von intraoperativen und histologischen Befunden klassifiziert. In unserer Studie waren 70,7 % der Patienten von einem penetrierenden Phänotyp betroffen. Sowohl in der univariaten (22 % vs. 12 %, $p = 0,008$) als auch in der multivariaten (HR 2,6, 95 % CI 1,3 – 5,4, $p = 0,01$) Analyse war der penetrierende Phänotyp signifikant mit einem erhöhten Risiko postoperativer IASK assoziiert. Auch war der penetrierende Phänotyp in der multivariaten Analyse signifikant mit einem erhöhten Risiko postoperativer Anastomosenkomplikationen assoziiert (HR 2,51, 95 % CI 1,29 – 4,89, $p = 0,007$).

In der Literatur gibt es eine Vielzahl an Studien, in welchen der penetrierende Phänotyp ein signifikanter Risikofaktor für postoperative IASK ist (5,5 % vs. 1,0 %, $p = 0,001$ bei Kanazawa et al. (116), 4,8 % vs. 0 %, $p = 0,007$ bei Bellolio et al. (149), 19 % vs. 6 %, $p = 0,002$ bei Yamamoto et al. (156), 30 % vs. 5 %, $p = 0,04$ bei Yamamoto et al. (159), 15,8 % vs. 7,3 % bei Alves et al. (143), 15 % vs. 4 %, $p = 0,021$ bei Morar et al. (155), 29 % vs. 6 %, $p = 0,047$ bei Samimi et al. (176)). Auch in der multivariaten Analyse konnten Studien den penetrierenden Phänotyp als Risikofaktor für postoperative IASK identifizieren (HR 4,281, 95 % CI 1,339 – 13,683, $p = 0,014$ bei Kanazawa et al. (116), OR 14,2, 95 % CI 1,2 – 174,6, $p = 0,04$ bei Yamamoto et al. (159)).

Das Vorliegen eines intraabdominellen Abszesses bzw. intraabdominellen Fistel zum Zeitpunkt der Operation wurde ebenfalls als Risikofaktor für die Entwicklung postoperativer IASK ermittelt (Abszess: 25 % vs. 10 %, $p < 0,0001$; Fistel: 25 % vs. 11 %, $p = 0,0001$ bei Yamamoto et al. (144), Abszess: 40 % vs. 7,3 %; Fistel: 20,5 % vs. 5,7 % bei Alves et al. (143), Abszess: $p = 0,018$ bei Tzivanakis et al. (146)). Auch in der multivariaten Analyse war dieser Risikofaktor in einigen Studien signifikant (Abszess: $p = 0,03$; Fistel: $p = 0,04$ bei Yamamoto et al. (144), Abszess: OR 7,47, 95 % CI 1,5 – 37,69 bei Alves et al. (143)). Auch das Vorliegen einer präoperativen/intraoperativen intraabdominellen Sepsis (=Abszess und/oder Fistel) wurde in der univariaten (18 % vs. 6 %, $p = 0,012$ bei Myrelid et al. (178), 18 % vs. 4 %, $p = 0,005$ bei Morar et al. (155)) und in der multivariaten (OR 4,9, 95 % CI 1,2 – 19,5, $p = 0,024$ bei Myrelid et al. (178), OR 8,6, 95 % CI 1,2 – 60,1, $p = 0,03$ bei Morar et al. (155)) Analyse als Risikofaktor für postoperative IASK genannt.

Tabelle 17: Vergleich der IASK-Raten bei penetrierendem Phänotyp verschiedener Studien.

	IASK-Rate bei penetrierendem Phänotyp	IASK-Rate gesamt
vorliegende Studie	22 %	19 %
Kanazawa et al. (116)	5,5 %	2,7 %
Yamamoto et al. (159)	30 %	14,6 %
Morar et al. (155)	15 %	9,2 %
Bellolio et al. (149)	4,8 %	3,2 %
Alves et al. (143)	15,8 %	9 %
Samimi et al. (176)	29 %	24 %

Im Vergleich zu den anderen Studien ist sowohl die IASK-Rate bei penetrierendem Phänotyp als auch die gesamte IASK-Rate unserer Studie leicht erhöht (s. Tabelle 17). So konnte Bellolio et al. durch präoperative Vorbereitung mittels Antibiotika, perkutaner Drainage und Ernährungstherapie einschließlich TPN und Darmruhe, falls bei den Patienten indiziert, insgesamt gute postoperative IASK-Raten erzielen (149) (s. hierzu auch Kapitel 5.1). Alves et al. differenzieren zwischen der IASK-Rate bei penetrierendem Phänotyp (15,8 %) und der IASK-Rate bei intraoperativem Vorliegen eines intraabdominellen Abszesses (40 %) bzw. Fisteln (20,5 %). So können einerseits Abszesse bei penetrierendem Phänotyp noch präoperativ

drainiert und mittels Antibiotika behandelt werden, während intraabdominelle Abszesse zum Zeitpunkt der Operation eher unerwartet entdeckt werden (143). Möglicherweise ist die IASK-Rate bei penetrierendem Phänotyp andererseits hierbei vergleichsweise etwas niedriger, da die IASK-Rate bei intraoperativem Vorliegen eines intraabdominellen Abszesses bzw. Fistel getrennt betrachtet und in unserer Studie als penetrierender Phänotyp gewertet wurde.

Interessanterweise wurde in einer weiteren Studie zwischen penetrierendem Phänotyp mit präoperativer intraabdomineller Sepsis (IAS), d. h. Patienten mit undrainiertem Abszess, Phlegmonen oder generalisierter Peritonitis, und zwischen penetrierendem Phänotyp ohne IAS, d. h. Patienten mit enterokutanen oder inneren Fisteln sowie therapiertem Abszess und/oder Phlegmonen, differenziert. Patienten mit penetrierendem Phänotyp mit IAS hatten im Vergleich zu Patienten mit penetrierendem Phänotyp ohne IAS und Patienten ohne penetrierenden Phänotyp signifikant schlechtere postoperative Ergebnisse wie eine Stomaanlage ($p < 0,05$), Komplikationen an der Operationsstelle ($p < 0,05$), postoperative IASK ($p < 0,05$) und schwerwiegende Komplikationen ($p < 0,05$). In der multivariaten Analyse war die penetrierende Erkrankung mit IAS signifikant mit postoperativen schwerwiegenden Komplikationen assoziiert (OR 13,034, 95 % CI 2,22 – 76,52, $p = 0,004$) (179). Durch diese Differenzierung haben hierbei nicht zwangsläufig alle Patienten mit penetrierendem Phänotyp ein schlechtes postoperatives Ergebnis. Weiterhin hatten Patienten mit penetrierender Ileitis bei einer Dauer der klinischen Verschlechterung > 5 Monate ein signifikant höheres Risiko für IASK (31 % vs. 13 %, $p = 0,002$). Dabei wurde der Zeitraum vom Beginn der klinischen Exazerbation, die nicht erfolgreich medikamentös therapiert werden konnte, bis zum Zeitpunkt der Operation als Dauer der präoperativen klinischen Verschlechterung gewertet (163). Auch in unserer Studie hatten Patienten bei einer Dauer der therapierefraktären präoperativen Symptome > 6 Monate in der univariaten Analyse ein signifikant höheres Risiko für postoperative IASK im Vergleich zu Patienten mit einer Dauer ≤ 6 Monate (24 % vs. 15 %, $p = 0,022$). Weiterhin benötigten Patienten mit penetrierendem Phänotyp häufiger eine Ileostomie (11,9 % vs. 2,8 %, $p = 0,002$), eine präoperative TPN (17,1 % vs. 4,3 %, $p < 0,001$) und hatten einen längeren Krankenhausaufenthalt (8,5 vs. 7 Tage, $p < 0,001$) (149).

5.3 Prävention von IASK

5.3.1 Präoperative Optimierung

Vermutlich kann man die Gesamtkomplikationsrate bei Patienten mit Morbus Crohn und Darmresektionen nur unwesentlich beeinflussen. Das Risiko postoperative Komplikationen zu entwickeln, hängt u. a. mit der präoperativen Aktivität und Schwere der Erkrankung zusammen. Jedoch gibt es – wie oben beschrieben – bestimmte Risikofaktoren, die die IASK-Rate beeinflussen. Mit der Kenntnis und weiterer Erforschung möglichst vieler Risikofaktoren, kann man diese präoperativ beseitigen und dadurch das Risiko für postoperative IASK senken. Je nach Risikoprofil sollten präoperative Präventionsmaßnahmen und/oder eine zweizeitige Operation mittels Stomaanlage in Betracht gezogen werden.

Die Studie von Zerbib et al. wird hier näher erläutert, da sich diese mit den präoperativen Vorbereitungsmaßnahmen intensiv auseinandergesetzt und so eine merklich niedrigere IASK-Rate erzielen konnte. Nach präoperativen Vorbereitungsmaßnahmen wurde bei Patienten mit Morbus Crohn bei penetrierender Erkrankung eine elektive Ileozökalresektion wegen intraabdomineller Abszesse und/oder Fisteln durchgeführt. Das präoperative Management soll die Rate der postoperativen Morbidität und der Stomaanlagen senken und setzte sich bei Bedarf aus den folgenden Maßnahmen zusammen:

- Ernährungstherapie und ggf. Darmruhe („bowel rest“): 2 Wochen präoperativ wurde eine exklusive enterale Ernährung (EEN) bei Patienten mit einem Subileus bzw. eine enterale Ernährung (EN) mit zusätzlicher normaler Ernährung bei Patienten mit noch durchgängiger Passage begonnen. Bei Ileus, kompletter Nahrungsintoleranz und bei Patienten mit schwerer Kolitis oder Abszess, wurde eine dreiwöchige präoperative totale parenterale Ernährung (TPN) angesetzt.
- Abszessdrainage: Abszesse > 5 cm wurden perkutan oder chirurgisch entfernt. 2 bis 3 Wochen nach der Abszessdrainage erfolgte die Ileozökalresektion.
- medikamentöse Therapie: alle Patienten bekamen eine 15-tägige präoperative intravenöse antibiotische Therapie bestehend aus Metronidazol und Fluorchinolon oder Cephalosporin. Steroide wurden schrittweise ausgeschlichen, während Azathioprin, Methotrexat und Anti-TNF- α Hemmer sofort abgesetzt wurden.

Von der gesamten Patientenpopulation erhielten 64 % eine präoperative Ernährungstherapie und 14 % der Patienten eine Abszessdrainage, während ein Absetzen von Steroiden, Immunsuppressiva und Anti-TNF- α Hemmern bei 45 % der Patienten erfolgte. Die Ileozökalresektion

wurde offen oder laparoskopisch durchgeführt. Ein endständiges Ileostoma wurde nur bei intraoperativ bestehendem Abszess oder bei Indikation zur Sigmoidektomie bei komplexer ileosigmoidaler Fistel angelegt und nach 3 Monaten durch eine ileokolische Anastomose ersetzt. 7,7 % der Patienten bekamen ein temporäres Stoma (148). Postoperative Komplikationen wurden durch die Morbiditätsskala nach Dindo et al. klassifiziert (180) und innerhalb von 3 Monaten nach der Ileozökalresektion als postoperative Morbidität definiert. Die Gesamtkomplikationsrate betrug 18 % und die IASK-Rate 5,1 %, wobei alle Anastomoseninsuffizienzen (Grad II nach Dindo) konservativ und eine intraabdominelle Sekretansammlung (Grad IIIa nach Dindo) mittels perkutaner Drainage behandelt werden konnten (148). Obwohl in der vorliegenden Studie nicht nur Patienten mit penetrierendem Phänotyp eingeschlossen waren, konnte selbst bei der Gruppe mit präoperativer MBP eine IASK-Rate von nur 12 % erreicht werden. Hierbei erhielten alle Patienten eine perioperative intravenöse Antibiose, nur 4 % eine präoperative orale Antibiose, 44,5 % eine MBP am Tag vor der Operation und 9 % eine präoperative TPN und Darmruhe für mindestens 7 Tage. Angelehnt an die Studie von Zerbib et al. soll im Folgenden die präoperative Ernährung und Abszessdrainage, die Auswirkungen der Modulation einer präoperativen medikamentösen Therapie sowie die Prävention der Komplikationen durch eine zweizeitige Operation mittels Stomaanlage diskutiert werden.

5.3.1.1 Präoperative Ernährung

Neben der Darmruhe gibt es verschiedene Möglichkeiten der Ernährungstherapie (s. hierzu auch Kapitel 5.3.1). Klassischerweise wird, wie von Brennan et al. beschrieben, bei der exklusiven enteralen Ernährung (EEN) flüssige Nahrung durch eine nasogastrale Sonde in den Magen-Darm-Trakt verabreicht und auf eine normale Ernährung verzichtet. Die intravenös verabreichte totale parenterale Ernährung (TPN) umgeht den Magen-Darm-Trakt vollständig (181). In einer aktuellen Übersicht der ECCO werden bei Patienten mit Morbus Crohn durch eine präoperative Ernährungstherapie (EEN oder TPN) postoperative Komplikationen – genauso wie bei Brennan et al. (20,0 % vs. 61,3 %; OR 0,26, 95 % CI 0,07 – 0,99, $p < 0,001$) (181) – reduziert und der Ernährungszustand verbessert (182). In unserer Studie gab es bezüglich einer präoperativen Ernährung keine krankenhausinternen Richtlinien, sodass bei Patienten sowohl die TPN als auch die enterale Ernährung nach Einschätzung des Kliniklers durchgeführt wurde.

5.3.1.1.1 Enterale Ernährung

5.3.1.1.1.1 Enterale Ernährung bei Erwachsenen

Das Darmmikrobiom ist verantwortlich für die Vermittlung von Immunantworten, wobei bei Patienten mit Morbus Crohn eine Dysbiose beobachtet wird. Dabei scheint die exklusive enterale Ernährung (EEN) nützliche Mikroorganismen zu begünstigen und den Gallensäurestoffwechsel zu verbessern. Bei Erwachsenen ist die Rolle der EEN noch nicht vollständig erforscht. Sie ist jedoch z. B. ein Therapieansatz bei Patienten, die keine pharmakologische Therapie wünschen (183).

Während in unserer Studie die Rolle der präoperativen enteralen Ernährung nicht ermittelt wurde, konnten in der Literatur mehrere Studien deren positiven Effekt nachweisen. Crohn-Patienten mit einer EEN zeigten im Vergleich zu Patienten ohne EEN eine signifikant geringere Häufigkeit postoperativer Komplikationen (17,8 % vs. 36,0 %, $p = 0,033$ bei Ge et al. (184), 8 % vs. 32 %, $p < 0,001$ bei Heerasing et al. (166), 21,9 % vs. 73,2 %; OR 0,09, 95 % CI 0,06 – 0,13, $p < 0,001$ bei Brennan et al. (181)), postoperativer IASK (4 % vs. 25 %, $p = 0,04$ bei Yamamoto et al. (159), 3 % vs. 20 %, $p = 0,019$ bei Heerasing et al. (166), 3,6 % vs. 17,6 %, $p = 0,02$ bei Li et al. (185)), postoperativer infektiöser bzw. nicht-infektiöser Komplikationen (21,4 % vs. 43,6 %, $p = 0,03$ bzw. 26,2 % vs. 51,3 %, $p = 0,02$ bei Wang et al. (186)), der medianen Operationsdauer ($p < 0,001$ bei Heerasing et al. (166)) und reduzierter endoskopischer Rezidivraten 6 Monate postoperativ (11,9 % vs. 28,4 %, $p = 0,044$ bei Ge et al. (184), 7,1 % vs. 25,6 %, $p = 0,03$ bei Wang et al. (186)). Auch in der multivariaten Analyse war das Risiko für IASK bei Patienten mit EEN signifikant niedriger (OR 9,1, 95 % CI 1,7 – 167,9, $p = 0,036$ bei Heerasing et al. (166); OR 5,7, 95 % CI 1,2 – 27,2, $p = 0,029$ bei Li et al. (185)). Neben dem verminderten Risiko von IASK scheint die EEN auch zur Verlängerung des präoperativen Zeitraums ohne Notwendigkeit einer Einnahme von Immunsuppressiva beizutragen und vor Wundinfektionen, Ileus, Stoma und Reoperationen zu schützen (187). Durch die EEN (Status nach im Vergleich zu vor einer EEN) konnten Patienten ihren Ernährungsstatus (Albumin $p = 0,015$, prognostischer Ernährungsindex $p = 0,002$ und Hämoglobin $p = 0,013$ bei Ge et al. (184); mittlerer Serumalbuminspiegel (31 (23–39) g/l vs. 30 (23–38) g/l, $p = 0,04$ bei Yamamoto et al. (159); Serumalbumin: $p < 0,01$ bei Li et al. (185); BMI: $18,5 \pm 0,4 \text{ kg/m}^2$ vs. $17,9 \pm 0,5 \text{ kg/m}^2$, $p < 0,01$, Albumin: $35,7 \pm 0,4 \text{ g/l}$ vs. $33,5 \pm 0,4 \text{ g/l}$, $p < 0,01$, Präalbumin: $195,3 \pm 5,4 \text{ mg/l}$ vs. $135,8 \pm 4,2 \text{ mg/l}$, $p < 0,01$ und Hämoglobin: $104,5 \pm 3,5 \text{ g/l}$ vs. $96,7 \pm 3,3 \text{ g/l}$, $p < 0,01$ bei Wang et al. (186)) und ihren Entzündungsstatus (CRP: $p = 0,032$ bei Ge et al. (184), CRP: $25,2 (0,8–68) \text{ mg/l}$ vs. $30,5 (12,0–112,0) \text{ mg/l}$, $p = 0,02$ bei Yamamoto et

al. (159), CRP: 8 (4–31) mg/l vs. 36 (13–91) mg/l, $p = 0,004$ bei Heerasing et al. (166), CRP: $p < 0,001$ bei Li et al. (185); CRP: $4,6 \pm 0,5$ mg/l vs. $23,5 \pm 2,1$ mg/l, $p < 0,01$ und CDAI: $139,8 \pm 3,4$ vs. $213,9 \pm 4,9$ bei Wang et al. (186)) signifikant verbessern.

Unterschiede zwischen den Studien bei der präoperativen EEN gab es hinsichtlich der Menge (25–30 kcal/kg des Körpergewichts pro Tag (184); 1800–2400 kcal/d (159)) und der Dauer (mindestens 4 Wochen (184); mindestens 2 Wochen (159,166); 3 Monate (185), 4 Wochen (186)).

Die Studie von Heerasing et al. wurde vom „Newcastle-Ottawa-Score“ mit guter Qualität bewertet (187) und zudem konnte bei 25 % der Patienten durch eine EEN die Operation vermieden werden (166). In einer weiteren Studie von Wall et al. zeigten Patienten mit aktivem Morbus Crohn, die über 2 Wochen eine EEN bekamen, eine signifikante Verbesserung der Krankheitssymptome ($p = 0,003$), des CRP ($p = 0,005$), des IGF-1 ($p = 0,006$) und des fäkalen Calprotectin ($p = 0,028$). Eine daran anschließende 6-wöchige Behandlung mit EEN oder PEN (= partielle enterale Ernährung) mit normaler Ernährung konnte die bereits erzielten Verbesserungen erhalten, jedoch zeigte sich kein signifikanter Unterschied in den klinischen Ergebnissen zwischen den beiden Behandlungsmöglichkeiten (188).

5.3.1.1.1.2 Enterale Ernährung bei Kindern

Bei Kindern mit Morbus Crohn stellt die EEN eine konventionelle Therapie zur Induktion einer Remission mit dem zusätzlichen Nutzen einer Ernährungsunterstützung und einer steroidsparenden Therapie während des Wachstums dar (183), denn eine langfristige Steroideinnahme kann sich negativ auf den Knochenstoffwechsel auswirken und eine Wachstumshemmung bei Kindern verursachen. Kinder mit ≤ 17 Jahren bei leichtem bis mittelschwerem Morbus Crohn zeigten, dass eine exklusive enterale Ernährung (EEN) im Vergleich zur Therapie mit Kortikosteroide zu höheren Remissionsraten (63 % vs. 47 %, $p = 0,036$ bei Cohen-Dolev et al. (189), 90,0 % vs. 50,0 %, $p < 0,05$ bei Luo et al. (190)), einem besseren Wachstum (189,190) und weniger Nebenwirkungen (190) führten. Die Rückfall- und Komplikationsraten unterschieden sich nicht zwischen den beiden Therapieoptionen (189). Im Gegensatz dazu zeigte die Metaanalyse von Yu et al., dass die Therapie mit EEN nur genauso wirksam wie die Therapie mit Steroiden bei Kindern mit Morbus Crohn hinsichtlich der Induktion einer Remission (OR 1,35, 95 % CI 0,9 – 2,1, $p = 0,14$) waren. Jedoch hatten Kinder mit EEN mit größerer Wahrscheinlichkeit eine endoskopische (OR 5,24, 95 % CI 2,06 – 13,37, $p = 0,0005$) und histologische (OR 4,78, 95 % CI 1,89 – 12,08, $p = 0,0009$) Heilung der Mukosa, der Pediatric Crohn's

Disease Activity Index (PCDAI) war niedriger und das Wachstum besser (191). Die bessere Wahl für die Erstlinientherapie bei Kindern mit aktivem Morbus Crohn stellt die enterale Ernährung dar, da sich bei dieser ein verbessertes Wachstum und eine verbesserte Entwicklung ohne die Nebenwirkungen der Steroidtherapie zeigen (192).

5.3.1.1.2 Parenterale Ernährung

In der vorliegenden Studie wurden Patienten, die sich einer Notfalloperation unterzogen, ausgeschlossen, da eine MBP unter diesen Bedingungen nur selten durchgeführt werden kann. Daher könnten diese Patienten, die meist unter einer akuten obstruktiven Symptomatik leiden, einem erhöhten Komplikationsrisiko ausgesetzt sein. Durch Darmruhe und totale parenterale Ernährung (TPN) sowie gegebenenfalls Antibiotika könnten einige dieser Patienten zu elektiven Fällen werden, denen dann eine präoperative MBP ermöglicht werden kann. Außerdem könnten dabei in dieser Zeit Steroide ausgeschlichen werden. In den in der vorliegenden Studie betrachteten Krankenhäusern ist diese Behandlung für Patienten mit Morbus Crohn, die wegen akuter abdomineller Symptome eine Operation benötigen, eine derzeit standardmäßige Strategie. In unserer Studie war bei Patienten mit TPN und Darmruhe von mindestens 1 Woche die Häufigkeit von IASK bemerkenswert niedrig, obwohl dieser Einfluss nur in der univariaten Analyse statistisch signifikant war (8 % vs. 20 %, $p = 0,053$). Auch andere Autoren konnten nachweisen, dass eine präoperative TPN postoperative Komplikationen signifikant senkte (5 % vs. 45 %, $p < 0,05$ bei Rombeau et al. (193), 0 % vs. 27,6 %, $p < 0,05$ bei Jacobson et al. (194)). Bei Rombeau et al. erhielten Patienten mit CED mindestens 5 Tage eine präoperative TPN (193), während bei Jacobson et al. Patienten mit mäßigem bis schwerem Morbus Crohn eine Kombination aus präoperativer totaler parenteraler Ernährung (TPN) und Darmruhe (= keine zusätzliche orale Ernährung) über mindestens 18 Tage bis zum Erreichen einer klinischen Remission erhielten. Hierbei verbesserte sich während der präoperativen TPN der Ernährungszustand (Körpergewicht, Serumalbumin, Serumtrijodthyronin stiegen) und die Entzündungsaktivität (Serumhaptoglobin und Leukozytenzahl sanken) verminderte sich (194).

In der Literatur war die TPN weiterhin mit weniger resezierter Dünndarmlänge und einem längeren Krankenhausaufenthalt assoziiert (195). Bei Ostro et al. konnte bei Patienten mit aktivem Morbus Crohn, welche auf eine konventionelle medikamentöse Behandlung nicht ansprachen, durch eine TPN mit kompletter Darmruhe bei 77 % der Patienten eine Remission erreicht werden und der Serumalbuminwert signifikant verbessert werden ($p < 0,001$) (196). Patienten mit postoperativen Komplikationen hatten bei Rombeau et al. entweder einen präoperativen

Serumalbuminspiegel < 35 g/l oder einen Serumtransferrinspiegel < 150 mg/dl. Daher wird eine TPN über mindestens 5 Tage bei Patienten mit CED und schwerem Proteinmangel empfohlen (193). Ein weiterer interessanter Punkt ist die Wernicke Enzephalopathie nach TPN bei Patienten mit Morbus Crohn. Der Mikronährstoffmangel bei Patienten mit Morbus Crohn führt zu einer Kombination aus einer reduzierten Nahrungsaufnahme, krankheitsbedingter Malabsorption und katabolem Zustand. Häufig ist bei Crohn-Patienten auch der Thiaminspiegel reduziert. Die Wernicke Enzephalopathie stellt eine Folge des schweren Thiaminmangels dar und steht häufig im Zusammenhang mit übermäßigem und regelmäßigem Alkoholkonsum. Jedoch kann diese auch nicht-alkoholischer Ursache sein, wie z. B. bei stark unterernährten Patienten mit Morbus Crohn und verlängerter TPN-Gabe ohne Thiaminzusatz. Diese Patienten wurden durch plötzlich einsetzende Ophthalmopathie, zerebelläre Funktionsstörung und Verwirrung symptomatisch. Durch die intravenöse Gabe von Thiamin konnten die Symptome gelindert werden. So scheint die Zugabe von Thiamin bei unterernährten Patienten mit Morbus Crohn von zentraler Relevanz (197).

5.3.1.2 Präoperatives Absetzen der Medikation von Steroiden und TNF- α -Hemmern

Die Rolle der präoperativen Einnahme von Steroiden und TNF- α -Hemmern auf das Risiko für postoperative IASK wurde bereits in Kapitel 5.2.3 ausführlich erläutert. Während die Mehrzahl der Studien die präoperative Steroideinnahme als Risikofaktor für postoperative IASK identifizieren, bleibt die Datenlage bezüglich der TNF- α -Hemmer kontrovers. In unserer Studie war die allgemeine Richtlinie TNF- α -Hemmer präoperativ abzusetzen und Steroide auszuschleichen. Die Operation wurde bei Bedarf verschoben, vorausgesetzt die Patienten konnten eine Verzögerung ohne wesentliche Verschlechterung der Symptome tolerieren.

Gemäß der aktuellen AWMF-S3 Leitlinie wird empfohlen die präoperative Steroidtherapie, wenn klinisch möglich zu reduzieren oder sogar abzusetzen, da eine präoperative Dosis von 20 mg/d für länger als sechs Wochen das perioperative Komplikationsrisiko steigert. Entsprechend der aktuellen Datenlage scheint eine präoperative Therapie mit Biologicals (Anti-TNF- α -Antikörper, Ustekinumab oder Vedolizumab) das postoperative Komplikationsrisiko nicht zu steigern (64). Möglicherweise stehen postoperative Komplikationen auch nicht immer im Zusammenhang mit der präoperativen nebenwirkungsreichen Therapie mit Steroiden bzw. TNF- α -Hemmern, sondern sind eher ein Spiegelbild der Krankheitsaktivität und des Schweregrades der Erkrankung (144,153). Da durch das Absetzen der Medikation die Krankheitsaktivität steigen kann, muss eine Unterbrechung bzw. Fortführung der Medikation schlussendlich

patientenorientiert und im Einzelfall (z. B. Notfalloperation/elektive Operation bzw. Wirkungs-
dauer der präoperativen Medikamente) geprüft werden.

5.3.1.3 Präoperative bzw. alleinige perkutane Abszessdrainage

Beim Auftreten von intraabdominellen Abszessen gehört die antibiotische Therapie immer zum Behandlungskonzept. Zusätzlich gibt es einerseits die alleinige perkutane Drainage mit kurativer Absicht, d. h. mit dem Ziel der definitiven Therapie, bei welcher nur bei deren Versagen im Verlauf operiert wird. Andererseits steht die präoperative perkutane Drainage als Überbrückungsmaßnahme („Bridging“) bis zur nachfolgenden elektiven Operation zur Verfügung, mit dem Ziel der Verbesserung des postoperativen Outcomes und der Minderung des Operationsrisikos. Klassischerweise erfolgt eine perkutane Abszessdrainage ultraschall- oder CT-gesteuert. In unserer Studie wurde die Rolle der präoperativen perkutanen Abszessdrainage auf das postoperative Ergebnis nicht ermittelt. Eine präoperative perkutane Abszessdrainage wurde immer durchgeführt, sofern dies möglich war. Der zeitliche Abstand zwischen einer präoperativen perkutanen Abszessdrainage und einer nachfolgenden Operation wurde nach Einschätzung des Kliniklers festgelegt.

Die Metaanalyse von He et al. fasst die beiden Möglichkeiten einer Abszessdrainage bei Crohn-Patienten mit intraabdominellem Abszess übersichtlich zusammen. Hierbei wurden Patienten mit initialer perkutaner Drainage, welche in einer Subgruppenanalyse in Patienten mit präoperativer und alleiniger perkutaner Drainage unterteilt wurden, mit Patienten mit initialer Operation verglichen. Der initialen perkutanen Drainage folgt somit eine oder keine nachfolgende Operation. Obwohl bei der alleinigen perkutanen Drainage keine operative Behandlung im Vorfeld geplant ist, muss beispielsweise bei fehlender klinischer Verbesserung, bei Komplikationen oder bei einem Abszessrezidiv trotzdem letztendlich eine nachfolgende Operation erfolgen. Die Gesamtkomplikationsrate war bei Patienten mit initialer Operation signifikant höher, verglichen mit Patienten mit initialer perkutaner Drainage (OR 0,58, 95 % CI 0,35 – 0,95, $p = 0,03$). Es gab keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Abszessrezidive zwischen den beiden Gruppen. Die präoperative perkutane Drainage war verglichen mit der initialen Operation mit einer signifikant niedrigeren Gesamtkomplikationsrate verbunden (OR 0,44, 95 % CI 0,23 – 0,83, $p = 0,01$). Das Risiko für ein Abszessrezidiv war signifikant höher für Patienten mit alleiniger perkutanen Drainage als für Patienten mit initialer Operation (OR 2,16, 95 % CI 1,03 – 4,54, $p = 0,04$) (198).

Auch gemäß der AWMF-S3 Leitlinie von 2014 wird wegen der hohen Rezidivrate nach perkutaner Abszessdrainage sowie der hohen Morbidität und Mortalität bei Übersehen eines intraabdominellen Abszesses eine präoperative perkutane Abszessdrainage mit nachfolgender Operation, d. h. das Bridging-Verfahren empfohlen. Eine primäre operative Drainage und Resektion des befallenen Darmabschnittes soll wegen des erhöhten Komplikationsrisikos nur durchgeführt werden, wenn der Abszess interventionell nicht zugänglich oder oberflächlich ist (111).

5.3.1.3.1 Alleinige perkutane Abszessdrainage

Zur Behandlung intraabdomineller Abszesse im Rahmen von Morbus Crohn wurden in den folgenden Studien die Ergebnisse einer initialen alleinigen perkutanen mit denen einer initialen chirurgisch-operativen Drainage verglichen. Im Rahmen der initialen Operation wurde neben der offenen Abszessdrainage eine begleitende (199) oder auch keine begleitende Darmresektion vorgenommen (200–203). In einige Studien wurden auch Beckenabszesse miteinbezogen (199–202), bei weiteren ist die Aussagekraft auf Grund kleiner Patientenpopulation nur begrenzt (199,200). Der Anteil der Patienten, die nach einer initialen alleinigen perkutanen Drainage eine nachfolgende Operation benötigten, war zumeist hoch (70,7 % bei Clancy et al. (204); 72,7 % bei Lobatón et al. (199), 60 % bei Xie et al. (200), 31,0 % bei Gutierrez et al. (201), 70 % bei Bermejo et al. (202), 39,8 % bei He et al. (198)). Im Gegensatz dazu war der Anteil der Patienten, die nach einer initialen operativen Drainage eine erneute nachfolgende Operation benötigten, zumeist niedriger (17,9 % bei Clancy et al. (204), 30,8 % bei Xie et al. (200), 13,5 % bei Gutierrez et al. (201)). Im Vergleich zwischen den beiden initialen Behandlungsmöglichkeiten (perkutan/operativ) gab es keinen signifikanten Unterschied in der postoperativen/-interventionellen Komplikationsrate, der Rate der endgültigen permanenten Stomaanlagen, in der Krankenhausaufenthaltsdauer (204), der Rate der Abszessrezidive (203) oder in der medianen Zeit bis zur Abszessauflösung (201). Eine Behandlung mit einem TNF- α -Hemmer als Monotherapie oder in Kombination mit einem Immunsuppressivum (Azathioprin, 6-Mercaptopurin, Methotrexat) im Vergleich zu keiner medikamentösen Therapie nach der perkutanen Drainage war bei Nguyen et al. mit einem signifikant niedrigerem Risiko für ein Abszessrezidiv verbunden (HR 0,08, 95 % CI 0,02 – 0,36, $p < 0,001$) (203).

Hingegen waren im Vergleich zur initialen operativen Drainage bei Xie et al. nach einer initialen alleinigen perkutanen Drainage postinterventionelle/-operative Komplikationen (20 % vs. 69,2 %, $p = 0,036$) und endgültige Stomaanlagen (10 % vs. 69,2 %, $p = 0,01$) signifikant seltener (200) und bei Clancy et al. bestand nach einer alleinigen perkutanen Drainage ein

signifikant höheres Risiko für ein Abszessrezidiv (OR 6,544, 95 % CI 1,783 – 24,010, $p = 0,005$) (204). Signifikante Risikofaktoren, die zum Versagen einer initialen nicht-operativen Abszessdrainage (d. h. perkutane Drainage oder medikamentöse Therapie) führten, waren bei Lee et al. vorliegende Fisteln ($p = 0,019$) und die gleichzeitige Einnahme von Steroiden ($p = 0,019$) (205). Bei Lobatón et al. war eine Operation nach Scheitern einer initialen perkutanen Drainage im Vergleich zu einer initialen Operation mit einem signifikant längeren Gesamtkrankenhausaufenthalt ($p = 0,017$) verbunden (199).

Unterschiede zwischen den Studien ergaben sich in der Definition eines therapeutischen Erfolgs der Abszessdrainage. Dies war einerseits eine Abszessauflösung (mittels bildgebender Verfahren) ohne Wiederauftreten bzw. klinische Anzeichen eines Rezidivs innerhalb eines Jahres (199,202) und andererseits eine Auflösung des Abszesses durch röntgenradiologische Bestätigung oder alternativ ein vollständiges Verschwinden der Symptome des Patienten (201). In einer weiteren Studien wurde neben der initialen perkutanen und operativen Drainage auch eine initiale alleinige Antibiotikatherapie berücksichtigt (202). Patienten, welche initial operiert wurden, hatten eine höhere therapeutische Erfolgsrate (95,5 % vs. 27,3 %, $p < 0,001$ bei Lobatón et al. (199), 91 % vs. 30 % bei Bermejo et al. (202)) als Patienten mit initialer perkutanen Drainage, wohingegen eine alleinige Antibiotikatherapie ebenfalls einen guten therapeutischen Erfolg erzielen konnte (63 % bei Bermejo et al. (202)).

In einigen Fällen (30 % (202,204), 27,3 % (199)) kann somit durch eine initiale alleinige perkutane Drainage eine nachfolgende Operation vermieden werden. Auch wenn eine nachfolgende Operation durch eine perkutane Drainage oftmals nicht verhindert werden konnte, so kann sie dennoch eine bessere Ausgangssituation für eine sichere Anastomose bei Darmresektionen bieten (200). Auch Golfieri et al. sahen die perkutane Abszessdrainage mit zufriedenstellenden kurativen Erfolgsraten als gute Alternative zu einer frühen Operation. Sofern die perkutane Drainage erfolglos blieb, half sie dennoch bei der Planung elektiver Operationen und Reduktion operativer Komplikationen (206).

5.3.1.3.2 Präoperative perkutane Abszessdrainage

Die folgenden Studien verglichen die postoperativen Ergebnisse von Crohn-Patienten mit präoperativer perkutaner Abszessdrainage mit nachfolgender elektiver Operation mit denen, die sich ohne präoperative perkutane Abszessdrainage einer initialen Operation unterzogen haben. Der zeitliche Abstand zwischen präoperativer perkutaner Drainage und nachfolgender Operation betrug 2–3 Wochen (148) bzw. 6–8 Wochen (143).

Bei Patienten mit Abszessen war eine präoperative perkutane Drainage in 48 % (207) bzw. 29,7 % (148) der Fälle möglich. Gründe, welche zum Verzicht einer präoperativen perkutanen Drainage führen, sind eine ungünstige Abszessstelle mit extrem schwierigem oder unmöglichem Zugangsweg zur Abszesshöhle (207) oder aber auch wenn die Abszesshöhle radiologisch unzugänglich bzw. eine Drainage wegen komplexer multilokulärer Eigenschaft des Abszesses ungeeignet ist (208). Die technische Erfolgsrate (100 % bei Müller-Wille et al. (207), 92 % bei Bafford et al. (209)) und die klinische Erfolgsrate (74 % bei Bafford et al. (209), 65 % bei da Luz Moreira et al. (210)) der präoperativen perkutanen Drainage waren hoch. Eine klinisch erfolgreiche perkutane Drainage wurde in den Studien unterschiedlich definiert. Während dies bei Bafford et al. eine klinische Verbesserung (Abnahme der Schmerzen, des Fiebers oder der Leukozytenzahl und/oder Abszessauflösung in der nachfolgenden Bildgebung) mit einer elektiven Operation oder einer Verzögerung der Operation von mehr als 30 Tagen (209) darstellte, bezeichneten da Luz Moreira et al. eine Abszessauflösung (klinische Verbesserung, Abwesenheit von Fieber und Abnahme der Leukozyten) mit nachfolgender elektiven Operation (210) als erfolgreich. Die Abszessdrainage war technisch nicht erfolgreich, wenn die Drainage versucht jedoch nicht abgeschlossen werden konnte, weil keine Flüssigkeit aus dem Abszess aspiriert werden konnte (209). Unterschiede zwischen den Studien zeigten sich in der Definition von postoperativen IASK, wobei manche nur Anastomoseninsuffizienzen, intraabdominelle Abszesse und Fisteln (207) und andere zusätzlich auch Wundinfektionen (209,210) zählten.

Bei Müller-Wille et al. hatten Patienten mit präoperativer perkutaner Drainage im Vergleich zu den initial operierten Patienten signifikant weniger postoperative IASK (25 % vs. 69 %, $p = 0,04$) einen signifikant kürzeren durchschnittlichen postoperativen Krankenhausaufenthalt (11 Tage vs. 19 Tage, $p = 0,04$) und eine signifikant niedrigere 1-Jahres-Rezidivrate (8 % vs. 33 %, $p = 0,046$) (207). Im Gegensatz dazu konnten andere Studien keinen signifikanten Unterschied zwischen den Patienten mit präoperativer perkutaner Drainage und initial Operierten hinsichtlich postoperativer IASK ($p = 0,14$ bei Bafford et al. (209), $p = 0,1$ bei da Luz Moreira et al. (210)), der Notwendigkeit einer Stomaanlage ($p = 0,78$ bei Bafford et al. (209)), dem mittleren postoperativen Krankenhausaufenthalt ($p = 0,48$ bei Bafford et al. (209)), der Länge des Krankenhausaufenthalts ($p = 0,09$ bei da Luz Moreira et al. (210)) und der Wiederaufnahmerate ($p = 0,71$ bei Bafford et al. (209)) feststellen. Die mittlere Gesamtkrankenhausaufenthaltsdauer war bei Patienten mit präoperativer perkutaner Drainage signifikant länger (15,8 vs. 12,2 Tage, $p = 0,007$ bei Bafford et al. (209)).

5.3.2 Prävention postoperativer Komplikationen mittels zweizeitiger Operation

Um kurzfristig bei Hochrisikopatienten mit Morbus Crohn, insbesondere auch bei Patienten mit ileokolischer Resektion bei penetrierender Erkrankung, die postoperative Morbidität zu senken, scheint ein zweizeitiges Verfahren geeignet (211,212). Bei der zweizeitigen Operation erfolgt zunächst eine Darmresektion und eine Stomaanlage sowie im Verlauf die Stomarückverlagerung. Im Gegensatz dazu wird bei der einzeitigen Operation eine Darmresektion mit Anlage einer primären Anastomose durchgeführt. Auch wenn die zweizeitige Operation der Prävention postoperativer Komplikationen, insbesondere Anastomoseninsuffizienzen, dienen soll, muss beachtet werden, dass hierbei einerseits zwei Operationen mit entsprechenden Risiken durchgeführt werden müssen und andererseits auch das Stoma selbst zu Komplikationen führen kann (sog. Stoma-assoziierte Komplikationen). Weiterhin können bei der Stomaanlage und -rückverlagerung – genauso wie bei der primären Anastomosenanlage – postoperative Komplikationen auftreten, bei welchen dann ggf. auch eine (erneute) Stomaanlage von Nöten sein kann. Die verschiedenen Stomaarten wurden bereits in Kapitel „1.5.2.2.1 Chirurgische Technik zur Anlage der verschiedenen Formen von Stomata“ vorgestellt. Zumeist wird als protektives Stoma ein doppelläufiges Loop-Stoma verwendet, welches proximal einer frisch angelegten Anastomose vorgeschaltet wird, um den nachgeschalteten Darmabschnitt vor einer Stuhlpassage zu schützen und somit einer Anastomoseninsuffizienz vorzubeugen. Dagegen wird nach Resektion des befallenen Darmabschnitts beim endständigen Stoma nur das proximale Ende und beim Split-Loop-Stoma das proximale und das distale Ende ausgeleitet.

In unserer Studie wurden zu den Patienten mit Anlage einer intestinalen Anastomose (einzeitige Operation) (s. Tabelle 7) solche mit einer primären Darmanastomose und auch solche mit Anlage eines protektiven, proximal einer frisch angelegten Anastomose vorgeschalteten, doppelläufigen Loop-Stoma gezählt. Patienten mit Anlage eines protektiven, doppelläufigen Loop-Stoma wurden somit wie einzeitige Operationen gewertet, also wie solche mit einer alleinigen primären Anastomose, da auch eine Anastomose, welche durch ein proximales Stoma geschützt wird, insuffizient werden kann. Zweizeitige Operationen, also solche ohne Anlage einer intestinalen Anastomose, waren immer endständige Stomata.

Im Gegensatz dazu klassifiziert die Studie von Morar et al. sowohl Split-Stomata ohne Anlage einer Anastomose als auch protektive, proximal der Anastomose vorgeschaltete Stomata als zweizeitige Operation (155). Auch Bolckmans et al. definierten als zweizeitige Operation, wenn ein endständiges Ileostoma, ein doppelläufiges Ileostoma oder eine Enterokolostomie angelegt wurde (213).

Eine besondere Art der Ileostomie wurde in der Studie von Van der Sluis et al. verwendet, welche die Vorteile der Loop-Ileostomie, wie z. B. die Stomarückverlagerung durch einen lokalen Zugang und die der endständigen Ileostomie, wie z. B. die leichtere Stomaversorgung und weniger peristomale Hautprobleme, kombinieren soll. Die endständige Ileostomie mit subkutan vernähter efferenter Schleife wurde wie folgt durchgeführt: Der proximale afferente Schenkel wurde wie bei der endständigen Ileostomie ausgeleitet und der distale efferente Schenkel wurde verschlossen sowie subkutan und zusätzlich mit dem afferenten Schenkel vernäht um eine spätere Anastomosenbildung ohne Laparotomie zu ermöglichen (s. Abbildung 8). Die endständige Ileostomie mit subkutan vernähter efferenter Schleife ist ein protektives, einer distalen primär angelegten Anastomose vorgeschaltetes Stoma (214).

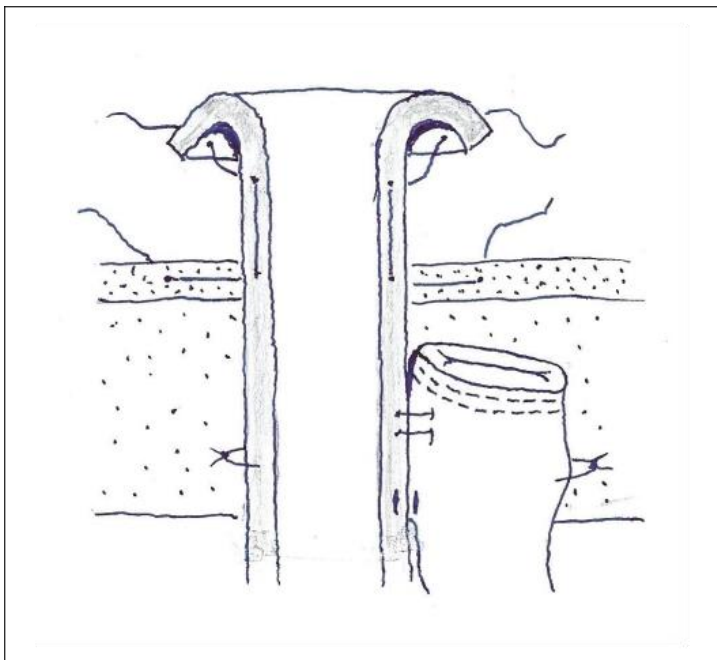


Abbildung 8: Endständige Ileostomie mit subkutan vernähter efferenter Schleife gemäß (214).

Wie bereits in Kapitel „5.1 Postoperative Komplikationen“ erwähnt, steigt mit der Anzahl der präoperativ vorliegenden Risikofaktoren die Wahrscheinlichkeit für postoperative IASK. Daher wird bei Patienten mit hohem Risiko im Vergleich zu Patienten mit niedrigem Risiko für postoperative IASK tendenziell eher für eine temporäre Stomaanlage entschieden. Ein Vergleich postoperativer Komplikationen/IASK/Anastomoseninsuffizienzen nach ein- bzw. zweizeitigen Operationen erfolgte somit sinnvollerweise bei einigen Studien nur bei Hochrisikopatienten (211,215). Andere Studien verglichen postoperative Komplikationen/IASK nach ein- bzw. zweizeitigen Operationen ohne zuvor zwischen Hoch- und Niedrigrisikopatienten zu differenzieren (155,215). So lag bei Morar et al. bei den einzeitig operierten Patienten zu 40 % hingegen bei den zweizeitig operierten Patienten zu 85 % eine intraoperative intraabdominelle

Sepsis (=Abszess und/oder Fistel) vor (155), weswegen ein Vergleich der postoperativen IASK-Raten auf Grund der Heterogenität der beiden Gruppen schwierig ist.

In der vorliegenden Studie erhielten 83 % der Patienten eine Anlage einer intestinalen Anastomose, wobei die IASK-Rate für Patienten mit im Vergleich zu Patienten ohne Anlage einer intestinalen Anastomose signifikant höher war (22 % vs. 7 %, $p = 0,001$). Von den Patienten mit ileokolischer Resektion erhielten 82 % eine Anlage einer intestinalen Anastomose, wobei die IASK-Rate für Patienten mit im Vergleich zu Patienten ohne Anlage einer intestinalen Anastomose ebenfalls signifikant höher war (21 % vs. 7 %, $p = 0,006$). Nach der Wiedereinführung der MBP im Jahr 2016 gab es einen offensichtlichen Rückgang der Häufigkeit von zweizeitigen ileokolischen Resektionen (s. Kapitel 4.5.2. Abbildung 6). 90,4 % der zweizeitigen ileokolischen Resektionen wurden zwischen 2005 und 2017 durchgeführt. Auch konnte seit der Wiedereinführung der MBP ein zweizeitiges Verfahren hauptsächlich auf Notfälle reduziert werden.

5.3.2.1 Stomaanlage

In unserer Studie gab es einerseits keine klare Definition ab wie vielen Risikofaktoren ein Patient als Hochrisikopatient gewertet wurde und andererseits keine weiteren starren Kriterien, anhand derer die Indikation zur Stomaanlage gestellt wurde. Vielmehr war die subjektive Einschätzung des Klinikers, nämlich wenn ein Patient als zu krank für die Anlage einer intestinalen Anastomose eingeschätzt wurde, und die individuelle Entscheidung in der Risikodiskussion zwischen Chirurgen und Patienten maßgeblich für die Indikation einer zweizeitigen Operation. Ab dem Jahr 2008 wurde auf Grund der steigenden IASK-Rate die zweizeitige Operation wesentlich häufiger und großzügiger durchgeführt.

In den Studien der Literatur wurde eine Stomaanlage bei den zweizeitigen Operationen in folgenden Gründen indiziert: mindestens drei Risikofaktoren, Notfalloperationen oder Peritonitis (bei Mege et al. (216)), schwerer Krankheit (Phlegmone, Obstruktion), Vorliegen von zwei Risikofaktoren oder aktiver Morbus Crohn distal der Resektion (bei Tzivanakis et al. (146)), Vorliegen von mehr als zwei Risikofaktoren (bei Goyer et al. (212)). So wurde bei Patienten mit komplexer Crohn-Erkrankung (Fistel, Abszess, Rezidiv nach ileokolischer Resektion) signifikant häufiger ein temporäres Stoma angelegt als bei Patienten ohne komplexe Crohn-Erkrankung (Stenose, refraktär auf medikamentöse Therapie) (39 % vs. 9 %, $p < 0,001$) (212).

Zu den Risikofaktoren für IASK bzw. Anastomoseninsuffizienz zählten eine präoperative Einnahme von Steroiden (211,212,215,216), schlechter Ernährungszustand (Hypoalbuminämie/

präoperativer Gewichtsverlust) (211,212,215,216), intraoperatives Vorliegen von Abszessen und/oder Fisteln (212,216) und Notfalloperationen (211,215), sowie eine präoperative Einnahme von Thiopurinen, kolokolische Anastomosen, präoperative intraabdominelle Sepsis, Anämie und Leukozytose (bei Myrelid et al. (211)) oder der Verzicht eines Ileostomas, Rauchen, ein präoperativer stationärer Aufenthalt, Wundinfektionsklasse 3 oder 4 und eine längere Operationsdauer (bei Neary et al. (215)) oder eine rezidivierende klinische Episode (bei Mege et al. (216)) bzw. ein rezidivierender Morbus Crohn (bei Goyer et al. (212)). Als Hochrisikopatienten wurden hierbei solche mit mindestens zwei vorliegenden Risikofaktoren (211) bzw. mindestens drei vorliegenden Risikofaktoren (215,216) bewertet. Bei den zweizeitigen Operationen wurden verschiedene Stomaarten, wie ein protektives, proximal der Anastomose vorgeschaltetes (doppelläufigen Loop-)Stoma (Morar et al. (155), Neary et al. (215), Mege et al. (216), Appau et al. (153)) bzw. ein Split-Stoma ohne primäre Anastomose (Morar et al. (155), bei Myrelid et al. (211), Mege et al. (216)) angelegt. Im Vergleich verschiedener Stomaarten traten bei Mege et al. postoperative Komplikationen bei Split-Stomata zu 15,9 % und bei protektiven, der Anastomose vorgeschalteten Loop-Ileostomata zu 29,4 % auf (216).

Studien, welche ein- bzw. zweizeitige Operationen ohne vorherige Differenzierung zwischen Hoch- und Niedrigrisikopatienten verglichen, kamen zu folgenden Ergebnissen.

Postoperative IASK/Anastomoseninsuffizienzen traten bei den einzeitig operierten Patienten häufiger auf als bei den zweizeitig operierten Patienten (4,5 % vs. 2,7 %, $p = 0,12$ bei Neary et al. (215), 11 % vs. 0 % bei Tzivanakis et al. (146)). Bei Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz musste bei den zweizeitig im Vergleich zu den einzeitig operierten Patienten seltener eine Reoperation (20 % vs. 57,8 %) durchgeführt werden und diese konnten häufiger mittels perkutaner Drainage (70 % vs. 31,8 %) therapiert werden (215). Auch hatten Patienten mit präoperativer Einnahme von Infliximab, bei welchen ein protektives, der Anastomose vorgeschaltetes Loop-Stoma angelegt wurde, ein signifikant niedrigeres Risiko für eine postoperative Sepsis als Patienten mit primärer Anastomose (0 % vs. 27,9 %, $p = 0,013$ bei Appau et al. (153)). Bei Morar et al. traten postoperative IASK innerhalb von 30 Tagen bei einzeitig im Vergleich zu zweizeitig operierten Patienten etwas seltener auf (9,2 % vs. 12,1 %, $p = 0,2$), wobei die IASK-Rate innerhalb der zweizeitigen Operationen bei Patienten mit Darmresektion und Stomaanlage 5 % und bei Patienten mit Stomarückverlagerung und Wiederherstellung der Darmkontinuität 23,1 % betrug (155).

Aussagekräftigere und signifikante Ergebnisse lieferten die Studien, welche ein- bzw. zweizeitigen Operationen nur bei Hochrisikopatienten verglichen. Bei Hochrisikopatienten zeigten einzeitig operierte Patienten im Vergleich zu zweizeitig operierten Patienten signifikant häufiger

postoperative IASK innerhalb von 30 Tagen (19 % vs. 0 %, $p = 0,032$ bei Myrelid et al. (211)), postoperative Anastomoseninsuffizienzen (8,2 % vs. 3,7 %, $p = 0,03$ bei Neary et al. (215)) und Reoperationen (19 % vs. 0 %, $p = 0,032$ bei Myrelid et al. (211)). Weiterhin gab es bei Hochrisikopatienten keinen signifikanten Unterschied zwischen ein- und zweizeitig operierten Patienten hinsichtlich der Gesamtkomplikationsrate (39 % vs. 58 %, $p = 0,14$), dem gesamten Krankenhausaufenthalt (inklusive der Zeit für Revisionseingriffe wegen Komplikationen sowie für die Stomarückverlagerung) ($20,9 \pm 35,6$ Tage vs. $17,8 \pm 10,4$ Tage, $p = 0,74$) und der Gesamtzahl der Operationen ($1,9 \pm 1,5$ vs. $2,0 \pm 0,2$, $p = 0,7$), was sich durch zahlreiche Revisionseingriffe bei einzeitig operierten Patienten erklären lässt (211).

Das Risiko von postoperativen IASK/Anastomoseninsuffizienzen steigt mit der Anzahl der präoperativ vorliegenden Risikofaktoren (211,215). Die mittlere Anzahl der vorliegenden Risikofaktoren konnte vom Zeitpunkt der Stomaanlage bis zur Stomarückverlagerung mit verzögerter Anastomosierung signifikant gesenkt werden ($3,5 \pm 1,3$ vs. $0,2 \pm 0,5$, $p < 0,0001$), sodass eine erst im Verlauf angelegte Anastomose sicherer erscheint (211). Gerade für Patienten mit einem inakzeptabel hohen Risiko für eine Anastomoseninsuffizienz, d. h. Patienten mit mindestens fünf Risikofaktoren, sollte keine Anastomose – auch nicht mit einem protektiven vorgeschalteten Ileostoma – angelegt werden, sondern eine End- oder Split-Ileostomie durchgeführt werden (215). Zu einem weiteren interessanten Ergebnis kamen Bolckmans et al., denn in dieser Studie gab es keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich eines chirurgischen Rezidivs zwischen den ein- und zweizeitig (endständige/doppelläufige Ileostomie oder Enterokolostomie mit Rückverlagerung im Anschluss) operierten Patienten (18 % vs. 16 %, $p = 0,94$). Der Anteil der Patienten mit penetrierendem Phänotyp war bei den zweizeitig im Vergleich zu den einzeitig operierten Patienten signifikant höher (52 % vs. 28 %, $p < 0,00007$). Somit hätten die zweizeitig operierten eigentlich ein höheres Ausgangsrisiko für ein chirurgisches Rezidiv. Bei Patienten mit penetrierendem Phänotyp waren zweizeitig im Vergleich zu einzeitig operierten Patienten jedoch weniger von einem chirurgischen Rezidiv betroffen (10 % vs. 24 %, $p < 0,09$). So könnte es sein, dass durch eine temporäre Ileostomie, über eine Veränderung des Darmmikrobioms, das Krankheitsverhalten beeinflusst wird und sich somit günstig bei Patienten mit hohem Risiko für ein chirurgisches Rezidiv auswirkt (213).

5.3.2.2 Stoma-assoziierte Komplikationen

Bei Entscheidung zur zweizeitigen Operation sind neben den möglichen postoperativen Komplikationen nach Stomaanlage sowie nach Stomarückverlagerung auch die Stoma-assoziierten

Komplikationen, welche mit dem Vorhandensein des Stomas selbst verbunden sind, zu berücksichtigen. In unserer Studie wurden keine Daten bezüglich Stoma-assoziiierter Komplikationen erhoben.

Stoma-assoziierte Komplikationen machen häufig eine enterostomale Therapie oder chirurgische Revision erforderlich. Zu den Stoma-assoziierten Komplikationen gehören z. B. Stomastenose, -fistel, -prolaps, -retraktion, -nekrose und parastomale Hernien. Zu den peristomalen kutanen Läsionen zählen z. B. Hautreizungen, peristomale Ulcera, peristomales Pyoderma gangraenosum, peristomales Erythema nodosum und peristomale Psoriasis (217). In der Studie von Van der Sluis entwickelten in der Zeit zwischen Stomaanlage und Stomarückverlagerung 31,8 % der Patienten eine oder mehrere Stoma-assoziierte Komplikationen, zu welchen Stomaprolaps, Stomaretraktion, parastomale Hernie, Stenose, parastomale Fistel, Wundinfektion, peristomale Hautprobleme und Insuffizienz zählten (214). Tabelle 18 gibt eine Übersicht über die Stoma-assoziierten Komplikationen, welche in frühe (< 1 Monat postoperativ) und in späte (> 1 Monat postoperativ) Komplikationen untergliedert werden (218).

Tabelle 18: Klassifikation und Häufigkeit von Stoma-assoziierten Komplikationen (218).

Frühe Komplikationen	Späte Komplikationen
Störung des Wasser- und Elektrolythaushalts 20–29 %	Hautirritationen 12–43 %
Hautirritationen 6–42 %	Stenose 2–15 %
Mukokutane Dehiszenz 7–25 %	Parastomale Hernie 0–52 %
Stomaretraktion 3–35 %	Schlechte Stomalokalisation 8–43 %
Infektion/Abszess 2–15 %	Prolaps 2–25 %
Nekrose 1–34 %	
Ileus 2–7 %	
Blutung 2–3 %	

5.3.2.3 Stomarückverlagerung

In unserer Studie wurden keine Daten bezüglich des postoperativen Outcomes bei Operationen mit Stomarückverlagerung erhoben.

Studien, welche ausschließlich Patienten mit Morbus Crohn einschlossen, kamen zu folgenden Ergebnissen. Eine Stomarückverlagerung konnte bei 50 % innerhalb von 12 Monaten postoperativ (Tzivanakis et al. (146)) bzw. bei 92,5 % nach 3 Monaten (bei Mege et al. (216)) erfolgen.

Wegen persistierender distaler Erkrankung oder auf eigenen Wunsch hin wurde auf eine Stomarückverlagerung verzichtet (146). Nach Stomarückverlagerung traten bei keinem der Patienten postoperative IASK/Komplikationen auf (146,216).

Bei anderen Studien zur Stomarückverlagerung war der Anteil der Crohn-Patienten mit 10,7 % mit CED (bei Sier et al. (219)), 5,8 % mit Morbus Crohn (bei Musters et al. (220)), 3 % mit CED (bei Van der Sluis (214)) und 1,2 % mit Morbus Crohn (bei Saha et al. (221)) relativ gering.

Hierbei wurden endständige Ileostomata (219,220), protektive Loop-Ileostomata (219–221) und endständige Ileostomata mit subkutan vernähter efferenter Schleife als protektives, einer distalen Anastomose, vorgeschaltetes Stoma (214) zurückverlagert. Der Anteil der Patienten mit protektivem Loop-Ileostoma betrug 100 % (221) oder war höher als der mit endständigem Ileostomata (219,220). Eine Stomarückverlagerung konnte nach einem medianen Zeitintervall von 5,6 Monaten bei 74 % der Patienten, wobei 82 % der Loop-Ileostoma und 53 % der endständigen Ileostomata rückverlagert wurden (219), bzw. nach einem medianen Zeitraum von 5 Monaten bei 95,5 % der Patienten (214) erfolgen. Studien, welche nur Patienten mit tatsächlich durchgeführter Stomarückverlagerung einschlossen, kamen auf ein medianes Zeitintervall von etwa 22 Wochen (= 5,1 Monate) (220) bzw. von 34 Wochen (= 7,9 Monate) (221). So blieb das Stoma bei 26 % (219) bzw. 4,5 % (214) permanent, weil eine Rückverlagerung verweigert wurde, die Patienten verstorben waren (214,219) oder aus anderen Gründen, wie Verlust im Follow-up (214), sowie technische Aspekte, hohe Komorbidität oder weiterhin bestehende aktive Erkrankung (219).

Nach Stomarückverlagerung traten postoperative Komplikationen zu 31 % (219), 14,6 % (220), 25,4 % (214) bzw. 22,8 % (221), Anastomoseninsuffizienzen zu 4,5 % (220), 4 % (221) bzw. 11,1 %, wobei hierbei Insuffizienzen an der neuen Anastomose des rückverlegten Stomas und der distalen primär angelegten Anastomose berücksichtigt wurden (214), Abszesse zu 2,3 % (220), Ileus zu 7,1 % (220), 4,8 % (214) bzw. 9,8 % (221), Wundinfektionen zu 4,9 % (220), 6,3 % (214) bzw. 7,4 % (221) und Inzisionshernien zu 9,5 % (214), bzw. 5,5 % (221) auf. Die postoperative Mortalität lag bei 0,9 % (219), 0,6 % (220), 0 % (214) bzw. 2,5 % (221).

Die mediane Krankenhausaufenthaltsdauer nach Stomarückverlagerung betrug 5 Tage (214) bzw. 7,0 Tage (5–13 Tage), wobei diese nach Verschluss von endständigen Ileostomata signifikant länger war als nach Loop-Ileostomata (11 Tage vs. 7 Tage, $p < 0,001$) (219).

Eine erneute Stomaanlage war bei 5,6 %, wobei 4 % der Loop-Ileostoma und 12 % der endständigem Ileostoma betroffen waren (219), 9,1 % (220) bzw. 6,3 % der Patienten (214) nötig. Zu den Gründen für eine erneute Stomaanlage zählten Anastomoseninsuffizienzen

(214,219,220) sowie Fisteln (219,220) und weitere wie Stenose, Abszess oder Pouchitis (Sier et al. (219)) oder auch Inkontinenz, Konstruktion eines Pouches, Fortschreiten der primären Erkrankung, Ileus oder Darmperforation (Musters et al. (220)).

Bei Sier et al. zählten zu den Risikofaktoren ($OR < 1$) für eine Nicht-Reversibilität des Stomas fortgeschrittenes Alter ($OR\ 0,967$, 95 % CI $0,949 - 0,985$) und präoperative Strahlentherapie ($OR\ 0,357$, 95 % CI $0,170 - 0,751$). Hingegen war die Loop-Ileostomie ein protektiver Faktor ($OR\ 4,280$, 95 % CI $2,288 - 8,007$). Risikofaktoren ($HR < 1$) für eine Verzögerung der Stomarückverlagerung waren ein endständiges Ileostoma ($HR\ 0,378$, 95 % CI $0,275 - 0,520$, $p < 0,001$) und intraabdominelle Abszesse ($HR\ 0,706$, 95 % CI $0,526 - 0,948$, $p = 0,021$) (219). In der multivariaten Analyse war die Rückverlagerung einer Loop-Ileostomie im Vergleich mit der endständigen Ileostomie mit einem signifikant niedrigerem Risiko für schwerwiegende Komplikationen assoziiert ($OR\ 0,20$, 95 % CI $0,07 - 0,53$, $p = 0,002$ bei Musters et al. (220)). Bei Saha et al. war bei Stomarückverlagerung eine präoperative Hypoalbuminämie ($< 34\text{ g/l}$) signifikant mit der postoperativen Mortalität ($p < 0,001$) und eine präoperative Anämie (Hämoglobin $< 11\text{ g/dl}$) signifikant mit einer postoperativen Anastomoseninsuffizienz ($p = 0,033$) verbunden (221).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass eine nicht zu vernachlässigende Anzahl von Ileostomien, die als temporäres Stoma gedacht waren, nicht rückverlegt werden konnten und somit zu permanenten Stomata wurden (219). Neben dem Risiko von Stoma-assoziierten Komplikationen (s. Kapitel 5.3.2.2), ist auch die Stomarückverlagerung mit einem erheblichen und zusätzlichen postoperativen Morbiditätsrisiko verbunden (219,220).

5.4 Darmvorbereitung

Neben den bereits genannten Methoden der präoperativen Optimierung (s. Kapitel 5.3.1) scheint auch die präoperative mechanische Darmspülung (MBP), vor allem in Kombination mit einer oralen Antibiose (= kombinierte präoperative Darmvorbereitung), vor kolorektalen Resektionen bei Morbus Crohn eine zentrale Rolle zu spielen. Die Datenlage bezüglich deren Effektivität hat sich über einen langen Zeitraum immer wieder geändert und wurde bereits in „Kapitel 1.6.5 weitere Präventionsmöglichkeiten“ näher erläutert. Einer der Hauptunterschiede zwischen den Studien, die sich mit der Rolle der MBP bei kolorektalen Operationen befassen, ist der variable Einsatz einer präoperativen oralen Antibiose. In den 1970er Jahren zeigten mehrere Studien, dass durch die zusätzliche Gabe einer oralen Antibiose die Rate an postoperativen

Komplikationen im Vergleich zur alleinigen MBP reduziert werden konnte (122,127–129). In den USA wurde präoperativ eine Kombination von MBP und oraler Antibiose von den meisten Chirurgen durchgeführt, wobei in einer Befragung aus den 1990er Jahren von allen Chirurgen eine MBP und von 87,6 % eine orale Antibiose zumeist in Kombination mit einer perioperativen intravenösen Antibiose verwendet (130) und auch zum Beginn des neuen Jahrtausends die MBP von mehr als 99 % und eine orale Antibiose von 75 % der Chirurgen eingesetzt wurde (222). Polyethylenglykol und Natriumphosphat zählten zu den häufig genannten Präparaten der MBP und als orale Antibiose wurde zumeist eine Kombination aus Neomycin mit entweder Erythromycin oder Metronidazol verwendet (130,222). Jedoch fand die orale Antibiose in Europa nicht die gleiche Akzeptanz (125). Dementsprechend wurden präoperative orale Antibiotika nicht in Studienprotokolle europäischer aber auch südamerikanischer Studien aufgenommen, die keinen positiven Einfluss von MBP auf die postoperative Morbidität nachweisen konnten (133,223). Neuere populationsbasierte Studien aus den USA legten jedoch nahe, dass die MBP nur in Kombination mit einer oralen Antibiose wirksam ist (140–142).

In unserer Studie wurde die präoperative MBP zwischen 1992 und 2004 bei 87 % der Patienten, zwischen 2005 und 2015 bei 6 % der Patienten und zwischen 2016 und 2017 bei 60 % der Patienten durchgeführt. Die Darmspülung erfolgte bei 44,5 % der Patienten am Tag vor der Operation, bei 5,2 % der Patienten mehr als einen Tag vor der Operation und 50,3 % der Patienten erhielten keine Darmspülung. Bei nur 4 % der Patienten wurde zusätzlich zur MBP eine präoperative orale Antibiose verabreicht. Die präoperative orale Antibiose wurde am Abend vor der Operation zweimal mit jeweils Paromomycin 2 g und Metronidazol 1 g verabreicht. Von den Patienten, die eine Darmspülung erhielten, wurden 39,7 % der Patienten mit einer Polyethylenglykol-Lösung, 59,1 % der Patienten mit Polyethylenglykol-Lösung zusammen mit einem hochdosierten Senneblattpräparat und 1,2 % der Patienten mit Natriumphosphat vorbereitet. Nach Durchführung der MBP durften die Patienten nur noch klare Flüssigkeiten zu sich nehmen. Alle Patienten erhielten eine perioperative intravenöse Antibiose bestehend aus einem Cephalosporin der 3. Generation und Metronidazol.

Im Vergleich mit anderen Studien gab es wesentliche Unterschiede in der Patientenzahl, im Darmspülprotokoll aber auch im Einsatz einer perioperativen intravenösen Antibiose und einer präoperativen oralen Antibiose, vor allem auch im Hinblick auf die Wahl des Präparats und der Dosierung (s. Tabelle 19). Generell war der Anteil der Patienten mit CED, sofern in den Studien angegeben, relativ klein. Die Studie von Cannon et al. zeigte jedoch, dass Patienten mit Resektionen bei CED signifikant mehr Infektionen der Operationsstelle hatten als solche mit Neoplasien (26,1 % vs. 14,2 %, $p < 0,0001$) (224). Die Rolle der präoperativen MBP bei elektiven

kolorektalen Resektionen in einer Patientengruppe mit ausschließlich Crohn-Patienten wurde in unserer Studie genauer untersucht.

Kiran et al., Morris et al., Scarborough et al. und Althumairi et al. verwendeten die Daten aus dem „American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program (ACS-NSQIP)“ (140–142,225), welches Informationen zu mehr als 150 Variablen – einschließlich prä- und intraoperative Details und postoperative Komplikationen innerhalb von 30 Tagen – erfasst (140). Einschränkungen dieser Datenbank sind, dass einerseits nicht nachvollziehbar ist, welche Antibiotika- und Darmpräparate genau verabreicht wurden und andererseits auch nicht überprüft werden kann, ob die angeordneten Präparate – und damit in der Datenbank erfassten Daten – auch wirklich eingenommen wurden (225).

Alle vier Studien kommen zu dem Ergebnis, dass Patienten mit einer kombinierten präoperativen Darmvorbereitung ein besseres postoperatives Outcome haben als Patienten, die sich keiner Darmvorbereitung, nur einer MBP oder nur einer oralen Antibiose unterzogen haben (140–142,225). Dabei muss jedoch bedacht werden, dass alle vier Studien ihre Daten aus dem ACS-NSQIP zu einem ähnlichen Zeitraum (zwischen 2011 und 2013) erhoben haben und es durchaus möglich ist, dass Daten gleicher Patienten in den unterschiedlichen Studien verwendet wurden. Andererseits ist die Patientenzahl in allen vier Studien sehr groß, sodass man durchaus von einem relevanten Gesamtergebnis ausgehen kann.

Tabelle 19: Vergleich von Studien hinsichtlich der Methodik der präoperativen Darmvorbereitung auf die postoperative Morbidität und Mortalität.

Studie, Patientenanzahl, Jahr der Veröffentlichung, Anteil der Patienten mit CED/ Morbus Crohn	Darmspülung und Darmspülprotokoll	orale Antibiose	perioperative intravenöse Antibiose	postoperative IASK	weitere postoperative Ergebnisse	Mortalität
Kiran et al. (140) (n=8442) 2015 Anteil mit CED: k. A.	Zäpfchen und Einläufe wurden nicht als MBP gewertet. Sonst keine näheren Informationen zum Spülprotokoll bei MBP	keine nähere Information zur Antibiose	k. A.	Anastomoseninsuffizienz ges.: 3,4 % Gruppe 1: 4,6 % Gruppe 2: 3,5 % Gruppe 3: 2,1 %	Infektionen der Operationsstelle ges.: 11,2 % Gruppe 1: 14,7 % Gruppe 2: 12,1 % Gruppe 3: 6,2 %	innerhalb von 30 Tagen ges.: 0,8 % Gruppe 1: 1,6 % Gruppe 2: 0,6 % Gruppe 3: 0,3 %

	- Gruppe 1: keine MBP und keine orale Antibiose - Gruppe 2: MBP und keine orale Antibiose - Gruppe 3: MBP und orale Antibiose				Ileus ges.: 12,1 % Gruppe 1: 15,1 % Gruppe 2: 12,3 % Gruppe 3: 9,2 %	
Morris et al. (141) (n=8415) 2015 Anteil mit CED: 6,6 %	keine näheren Informationen zum Spülprotokoll bei MBP - Gruppe 1: keine MBP und keine orale Antibiose - Gruppe 2: MBP und keine orale Antibiose - Gruppe 3: orale Antibiose mit (92 %) oder ohne (8 %) MBP	keine näheren Informationen zur oralen Antibiose	k. A.	Anastomoseninsuffizienz ges.: 3,4 % Gruppe 1: 4,6 % Gruppe 2: 3,5 % Gruppe 3: 2,3 %	(alle Komplikationen innerhalb von 30 Tagen postoperativ) Wundheilungsstörung: 0,9 % Ileus ges.: 11,9 % Gruppe 1: 14,6 % Gruppe 2: 12,1 % Gruppe 3: 9,4 % Infektionen der Operationsstelle ges.: 11,1 % Gruppe 1: 14,9 % Gruppe 2: 12,0 % Gruppe 3: 6,5 % Wiederaufnahme innerhalb von 30 Tagen postoperativ ges.: 9,6 % Gruppe 1: 11,8 % Gruppe 2: 9,3 % Gruppe 3: 8,1 %	innerhalb von 30 Tagen: ges.: 0,7 % Gruppe 1: 1,2 % Gruppe 2: 0,6 % Gruppe 3: 0,4 %
Scarborough et al. (142) (n=4999) 2015 Anteil mit CED: k. A.	keine näheren Informationen zum Spülprotokoll bei MBP Gruppe 1: MBP und	keine näheren Informationen zur oralen Antibiose	k. A.	Anastomoseninsuffizienz ges.: 4,1 % Gruppe 1: 2,8 % Gruppe 2: 4,2 % Gruppe 3: 5,5 % Gruppe 4: 5,7 %	(alle Komplikationen innerhalb von 30 Tagen postoperativ) Infektionen der Operationsstelle	innerhalb von 30 Tagen ges.: 0,8 % Gruppe 1: 0,3 % Gruppe 2: 0,8 %

	orale Antibiose • Gruppe 2: Nur MBP • Gruppe 3: Nur orale Antibiose • Gruppe 4: Keine Darmvorbereitung				ges.: 6,5 % Gruppe 1: 3,2 % Gruppe 2: 7,5 % Gruppe 3: 4,4 % Gruppe 4: 9,0 % Wiederaufnahme innerhalb von 30 Tagen postoperativ ges.: 6,4 % Gruppe 1: 5,4 % Gruppe 2: 6,4 % Gruppe 3: 3,3 % Gruppe 4: 7,9 %	Gruppe 3: 1,1 % Gruppe 4: 1,2 %
Althumairi et al. (225) (n=19686) 2016 Anteil mit Morbus Crohn: 6,1 %	keine näheren Informationen zum Spülprotokoll bei MBP • Gruppe 1: MBP und orale Antibiose • Gruppe 2: Nur MBP • Gruppe 3: Nur orale Antibiose • Gruppe 4: Keine Darmvorbereitung	keine näheren Informationen zur oralen Antibiose	k. A.	Anastomoseninsuffizienz ges.: 3,4 % Gruppe 1: 2,3 % Gruppe 2: 3,6 % Gruppe 3: 2,8 % Gruppe 4: 4,38 %	(alle Komplikationen innerhalb von 30 Tagen postoperativ) Infektionen der Operationsstelle ges.: 10,4 % Gruppe 1: 6,3 % Gruppe 2: 11,5 % Gruppe 3: 8,4 % Gruppe 4: 13,68 % Ileus ges.: 11,9 % Gruppe 1: 9,8 % Gruppe 2: 12,3 % Gruppe 3: 10,5 % Gruppe 4: 14,0 % Sepsis ges.: 2,7 % Gruppe 1: 2,1 % Gruppe 2: 2,7 % Gruppe 3: 3,3 %	ges.: 0,7 % Gruppe 1: 0,4 % Gruppe 2: 0,6 % Gruppe 3: 0,5 % Gruppe 4: 1,1 %

					Gruppe 4: 3,5 % Wiederaufnahme ges.: 9,3 % Gruppe 1: 8,1 % Gruppe 2: 9,2 % Gruppe 3: 8,9 % Gruppe 4: 10,9 % Reoperation ges.: 4,3 % Gruppe 1: 3,4 % Gruppe 2: 4,6 % Gruppe 3: 4,5 % Gruppe 4: 4,8 %	
Cannon et al. (224) (n=9940) 2012 Anteil mit CED: 1,8 %	Patienten eingeschlossen, welche Polyethylenglykol, Natriumphosphat oder Magnesiumcitrat verschrieben bekamen • Gruppe 1: MBP und orale Antibiose • Gruppe 2: Nur MBP • Gruppe 3: Nur orale Antibiose • Gruppe 4: Keine Darmvorbereitung	Patienten eingeschlossen, welche Erythromycin, Neomycin oder Metronidazol verschrieben bekamen	k. A.	k. A.	Infektionen der Operationsstelle ges.: 15,1 % Gruppe 1: 9,2 % Gruppe 2: 20,0 % Gruppe 3: 8,3 % Gruppe 4: 18,1 %	k. A.
Kim et al. (226) (n=2475) 2014 Anteil mit CED: k. A.	keine näheren Informationen zum Spülprotokoll bei MBP • Gruppe 1: keine Darmvorbereitung • Gruppe 2: MBP und orale Antibiose	keine nähere Information zur Antibiose	perioperative intravenöse Antibiose bei 99 % der Patienten	k. A.	Infektionen der Operationsstelle: Gruppe 1: 9,4 % Gruppe 2: 5,1 %	k. A.

Espin-Basany et al. (125) (n=300) 2005 Anteil mit CED: 1,3 %	alle Patienten erhielten MBP: 45 ml Natriumphosphat verdünnt in 90 ml Wasser 2 x täglich + Patienten angehalten klare Flüssigkeit über den Tag verteilt bis Mitternacht zu trinken	- Gruppe 1: 1 g Neomycin und 1 g Metronidazol jeweils 3 x täglich - Gruppe 2: 1 g Neomycin und 1 g Metronidazol jeweils 1 x täglich - Gruppe 3: keine Antibiose	alle Patienten: Cefoxitin 1 g präoperativ und 2 weitere Gaben postoperativ	intra-abdominelle Abszesse ges.: 3,7 %	Wundinfektion: 7% Nahtdehizens: 2,3 % postoperativer Ileus: 10 % Harnwegsinfekt: 3,7 %	k. A.
Clarke et al. (122) (n=116) 1977 Anteil mit CED: k. A.	alle Patienten erhielten eine MBP: 3. präoperativer Tag: rückstandsarme Kost/klare Flüssigkeit + 1 x Bisacodylkapsel 2. präoperativer Tag: rückstandsarme Kost/klare Flüssigkeit + Magnesiumsulfat 30 ml in einer 50%-igen Lösung 3 x täglich + 2 x Einläufe + ggf. weitere Einläufe bei Bedarf 1. präoperativer Tag: klare Flüssigkeit + ggf. Flüssigkeit i.v. + Magnesiumsulfat 30 ml in einer 50%-igen Lösung 2 x täglich	- Gruppe 1: Neomycinsulfat 1 g und Erythromycin 1 g jeweils 3 x täglich - Gruppe 2: Placebo 3 x täglich	keine perioperative intra-venöse Antibiose verabreicht	Anastomoseninsuffizienz ges.: 10,3 % Gruppe 1: 3,6 % Gruppe 2: 16,7 % intraabdomineller Abszess und Peritonitis ges.: 10,3 % Gruppe 1: 3,6 % Gruppe 2: 16,7 %	Wundinfektion ges.: 22,4 % Gruppe 1: 8,9 % Gruppe 2: 35 % Septikämie ges.: 6,0 % Gruppe 1: 1,8 % Gruppe 2: 10 %	ges: 1,7 % Gruppe 1: 0 % Gruppe 2: 3,3 %
Nichols et al. (127) (n=20) 1973	alle Patienten erhielten eine MBP: 3. präoperativer Tag: rückstandsarmen	Gruppe 1: MBP und Neomycin 1 g und Erythromycin 1 g	keine perioperative intra-venöse Antibiose verabreicht	k. A.	Wundinfektion: Gruppe 1: 0 % Gruppe 2: 30 %	k. A.

Anteil mit CED: k. A.	Kost + 1 Bisacodylkapsel 2. präoperativer Tag: rückstandsarme Kost + 30 ml Magnesiumsulfat in einer 50%-igen Lösung 3 x täglich oral + salzhaltige Einläufe bis Stuhl klar 1. präoperativer Tag: klare Flüssigkeit + ggf. parenterale Flüssigkeit + Magnesiumsulfat 30 ml in einer 50%-igen Lösung 2 x täglich oral + keine Einläufe	3 x täglich oral Gruppe 2: nur MBP				
Washington et al. (128) (n=196) 1974 Anteil mit CED: k. A.	alle Patienten erhielten eine MBP: rückstandsfreie Kost für 48 Stunden + gepufferte wässrige Lösung aus Natriumphosphat und Biphosphat (Phospho-Soda) mit 16 ml 2 x täglich für 48 Stunden + 2 x Leitungswasser-Einläufe am 2. präoperativen Tag + 4 x Leitungswasser-Einläufe am 1. präoperativen Tag	3 Kapseln jeweils 4 x täglich über 48 Stunden präoperativ - Gruppe 1: 2 Kapseln Neomycin 250 mg und 1 Kapsel 250 mg Lactulose - Gruppe 2: 2 Kapseln Neomycin 250 mg und 1 Kapsel Tetrazyklin 250 mg - Gruppe 3: Placebo-Gruppe mit 3 Kapseln mit je 250 mg Lactulose	k. A.	k. A.	Wundinfektion ges.: 29,6 % Gruppe 1: 41,2 % Gruppe 2: 4,6 % Gruppe 3: 42,9 % Septikämie ges.: 5,1 % Gruppe 1: 5,9 % Gruppe 2: 3,1 % Gruppe 3: 6,3 %	ges.: 4,6 % Gruppe 1: 2,9 % Gruppe 2: 3,1 % Gruppe 3: 7,3 %

Goldring et al. (129) (n=50) 1975 Patienten mit CED ausgeschlossen	alle Patienten erhielten eine MBP: 3. präoperativen Tag: rückstandsarme Kost + Magnesiumsulfat 10 g oral 2 x täglich 2. präoperativen Tag: rückstandsarme Kost + 2 x täglich Senna-Extrakt (X-Prep) 35 ml oral + 1 x Phosphat-einlauf (Pharmax) 1. präoperativer Tag: klare Flüssigkeit + 1 x Phosphat-einlauf	- Gruppe 1: Kana-mycin 1 g und Metro-nidazol 200 mg jeweils alle 6 Stunden oral über 3 Tage präopera-tiv - Gruppe 2: nur MBP	k. A.	Anastomosen-insuffizienz ges.: 14 % Gruppe 1: 12 % Gruppe 2: 16 %	Wundinfek-tion ges.: 26 % Gruppe 1: 8 % Gruppe 2: 44 %	ges.: 6 % Gruppe 1: 4 % Gruppe 2: 8 %
Wille-Jor-gensen et al. (227) (n=1592) 2005 Anteil mit CED: k. A.	keine näheren Informationen zum Spülprotokoll bei MBP - Gruppe 1: MBP - Gruppe 2: keine MBP	k. A.	k. A.	Anastomosen-insuffizienz: Gruppe 1: 6,2 % Gruppe 2: 3,2 %	Wundinfek-tion Gruppe 1: 7,5 % Gruppe 2: 5,4 %	Gruppe 1: 1 % Gruppe 2: 0,6 %
Burke et al. (131) (n=169) 1994 Anteil mit CED: 3,6 %	- Gruppe 1: 1. präopera-tiver Tag: 2 x Natrium-picosulphat 10 mg + reichlich Flüssigkeit trinken + keine feste Nahrung - Gruppe 2: keine MBP	k. A.	alle Patienten prophylaktische intra-venöse Antibiose: Ceftriaxon 1 g + Metro-nidazol 500 mg zum Beginn der Anästhesie + 2 x Metro-nidazol 500 mg postopera-tiv	Anastomosen-insuffizienz: Gruppe 1: 3,7 % Gruppe 2: 4,6 %	Wundinfek-tion: Gruppe 1: 4,9 % Gruppe 2: 3,4 %	Gruppe 1: 2,4 % Gruppe 2: 0 %
Santos et al. (133) (n=149) 1994	alle Patienten: rückstands-arme Kost, 1. präoperativer Tag nur noch Flüssigkeiten	k. A.	alle Patienten intra-venöse Antibiose:	Anastomosen-insuffizienz: Gruppe 1: 9,7 % Gruppe 2: 5,2 %	Wundinfek-tion: Gruppe 1: 23,6 % Gruppe 2: 11,7 %	0 %

Anteil mit CED: 6,0 %	+ in der Nacht vor der Operation eine parenterale Flüssigkeitssubstitution - Gruppe 1: erhielt MBP: Abführmittel (Mineralöl, Agar oder Phenolphthalein) 15 ml oral 3 x täglich über 5 Tage präoperativ + Einläufe (900 ml Wasser +100 ml Glycerin) 1 x täglich über 2 Tage + Mannitol oral (1 Liter als 10%-ige Lösung) mit einer Rate von 100 ml/5min 1. präoperativer Tag - Gruppe 2: keine MBP		2 Std. präoperativ: Cephalothin 2 g + Metronidazol 1 g; innerhalb von 16 Std zusätzlich jeweils 2 x: Cephalothin 1 g + Metronidazol 0,5 g		Gesamtkomplikationen: Gruppe 1: 29,2 % Gruppe 2: 14,3 %	
Miettinen et al. (223) (n=267) 2000 Anteil mit CED: 12,0 %	- Gruppe 1: erhielt MBP: 1. präoperativer Tag: Polyethylenglykol-Elektrolytlösung oral bis Stuhl klar und flüssig + keine feste Nahrung essen - Gruppe 2: keine MBP und normale Nahrung	k. A.	alle Patienten intravenöse Antibiose: Ceftriaxon 2 g + Metronidazol 1 g	Anastomosensuffizienz: Gruppe 1: 3,6 % Gruppe 2: 2,3 % intraabdomineller Abszess: Gruppe 1: 2,2 % Gruppe 2: 3,1 %	Wundinfektion: Gruppe 1: 3,6 % Gruppe 2: 2,3 %	0 %
Zmora et al. (228) (n=380) 2003	Gruppe 1: 3,8 Liter Polyethylenglykol 12–16	alle Patienten präoperative orale Antibiose: 3 Dosen Neomycin und	alle Patienten perioperative intravenöse Breit-	Anastomosensuffizienz: Gruppe 1: 3,7 % Gruppe 2: 2,1 % intraabdomineller	Wundinfektion: Gruppe 1: 6,4 % Gruppe 2: 5,7 %	Gruppe 1: 1,6 % Gruppe 2: 1,55 %

Anteil mit CED: 3,4 %	Stunden präoperativ • Gruppe 2: keine MBP	Erythro- mycin	spektrum- antibiose, welche mindestens 24 Stunden postopera- tiv fortge- setzt wurde	Abszess: Gruppe 1: 1,1 % Gruppe 2: 1 %		
--------------------------	---	-------------------	---	---	--	--

5.4.1 Postoperative Ergebnisse der alleinigen präoperativen MBP ohne zusätzliche orale Antibiose

In unserer Studie erhielten von der Gruppe der Patienten mit präoperativer MBP am Tag vor der Operation 9,1 % (21/232) der Patienten eine zusätzliche orale Antibiose und 90,1 % (211/232) der Patienten keine zusätzliche orale Antibiose. In den nachfolgenden Berechnungen wurden die Patienten mit präoperativer MBP am Tag vor der Operation als eine Gruppe zusammengefasst, unabhängig davon, ob eine zusätzliche orale Antibiose verabreicht wurde oder nicht. Patienten mit präoperativer MBP am Tag vor der Operation hatten im Vergleich zu Patienten ohne präoperative MBP eine signifikant niedrigere postoperative IASK-Rate (12 % vs. 24 %; $p < 0,001$), signifikant weniger postoperative Anastomosenkomplikationen (12 % vs. 29,5 %, $p < 0,001$) und eine signifikant niedrigere Gesamtkomplikationsrate (20 % vs. 37 %, $p < 0,001$). Auch in der multivariaten Analyse verringerte eine präoperative MBP am Tag vor der Operation signifikant das Risiko für postoperative IASK (HR 0,45; 95 % CI, 0,23 – 0,86; $p = 0,016$) und postoperative Anastomosenkomplikationen (HR 0,55, 95 % CI 0,32 – 0,93, $p = 0,027$). Der mittlere CRP-Wert an den postoperativen Tagen 3 bis 5 bei Patienten, die am Tag vor der Operation eine MBP erhielten, war signifikant niedriger als bei Patienten, die keine MBP erhielten (120,1 mg/l vs. 159,4 mg/l, $p = 0,001$). Nach Ausschluss von Patienten, die postoperativ eine IASK entwickelten, blieb der Unterschied statistisch signifikant (98,9 mg/l vs. 129,4 mg/l, $p = 0,004$).

In der Literatur hatten Patienten mit präoperativer MBP ohne zusätzliche orale Antibiose im Vergleich zu Patienten ohne Darmvorbereitung weniger postoperative Infektionen der Operationsstelle (12,1 % vs. 14,7 %; OR 0,80, 95 % CI 0,69 – 0,93, $p = 0,004$ bei Kiran et al. (140), 12,0 % vs. 14,9 % bei Morris et al. (141), 7,5 % vs. 9,0 % bei Scarborough et al. (142), 11,5 % vs. 13,7 % bei Althumairi et al. (225)), weniger postoperative Ileus (12,3 % vs. 15,1 %; OR 0,78, 95 % CI 0,68 – 0,91, $p = 0,002$ bei Kiran et al. (140), 12,1 % vs. 14,6 % bei Morris et al. (141), 12,3 % vs. 14 % bei Althumairi et al. (225)), weniger postoperative

Anastomoseninsuffizienzen (3,5 % vs. 4,6 %; OR 0,77, 95 % CI 0,59 – 0,99, $p = 0,049$ bei Kiran et al. (140), 3,5 % vs. 4,6 % bei Morris et al. (141), 4,2 % vs. 5,7 % bei Scarborough et al. (142), 3,6 % vs. 4,4 % bei Althumairi et al. (225)), weniger Wiederaufnahmen innerhalb von 30 Tagen postoperativ (9,3 % vs. 11,8 % bei Morris et al. (141), 6,4 % vs. 7,9 % bei Scarborough et al. (142), 9,2 % vs. 10,9 % bei Althumairi et al. (225)), weniger Reoperationen (4,6 % vs. 4,8 % bei Althumairi et al. (225)), eine geringere postoperative 30-tägige Mortalität (0,6 % vs. 1,6 % bei Kiran et al. (140), 0,6 % vs. 1,2 % bei Morris et al. (141), 0,8 % vs. 1,2 % bei Scarborough et al. (142), 0,64 % vs. 1,1 % bei Althumairi et al. (225)) und eine kürzere mediane postoperative Krankenhausaufenthaltsdauer (4 Tage vs. 5 Tage bei Scarborough et al. (142)). Jedoch konnten folgende Studien in der multivariaten Analyse kein signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit präoperativer MBP ohne zusätzliche orale Antibiose und Patienten ohne Darmvorbereitung hinsichtlich postoperativer Infektionen der Operationsstelle (140,142), Ileus (140) und Anastomoseninsuffizienzen (140), der Wiederaufnahmen innerhalb von 30 Tagen postoperativ (142), der postoperativen 30-tägigen Mortalität (142) und der medianen postoperativen Krankenhausaufenthaltsdauer (142) zeigen.

Studien ohne Angabe, ob eine präoperative orale Antibiose durchgeführt wurde, konnten zwischen Patienten mit (alleiniger) MBP und Patienten ohne Darmvorbereitung keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich postoperativer Wundinfektion (131,223,227), Anastomoseninsuffizienz (131,223), intraabdominellen Abszess (223) und Mortalität (227) ermitteln. Patienten mit (alleiniger) MBP entwickelten im Vergleich zu Patienten ohne Darmvorbereitung bei Santos et al. häufiger postoperative Anastomoseninsuffizienzen, Wundinfektionen und Gesamtkomplikationen (133) und bei Wille-Jorgensen et al. sogar signifikant mehr Anastomosenkomplikationen (6,2 % vs. 3,2 %, Peto OR 2,03, 95 % CI 1,276 – 3,26, $p = 0,003$) (227). Die Studie von Wille-Jorgensen et al. (227) ist eine Metaanalyse bestehend aus insgesamt 9 Studien, wobei die hier ebenfalls genannten Studien von Burke et al. (131), Santos et al. (133) und Miettinen et al. (223) enthalten sind. Diese drei in der Metaanalyse enthaltenden Studien machen zusammen etwa 37 % der Patienten aus. Burke et al. sprechen sich bei fehlendem postoperativen Nutzen gegen die Durchführung einer MBP aus, zumal diese einerseits zu schwer kontrollierbarem flüssigen Darminhalt mit erheblicher Kontamination der Bauchhöhle führen kann und andererseits vor allem bei kardial vorerkrankten Patienten mit osmotisch aktiven MBPs die Gefahr einer Elektrolytstörung und Hypervolämie besteht (131). Auch andere Autoren sehen eine höhere Gefahr der Kontamination der Bauchhöhle durch den flüssigen Stuhl nach MBP als durch festen Stuhl (133,227), welcher zudem in das zu resezierende Darmsegment geschoben werden kann und somit der Bereich der Anastomose vom Stuhl befreit wird

(227). Auch nach Morris et al. sollte die Verwendung einer MBP ohne zusätzliche orale Antibiose aufgegeben werden (141).

5.4.2 Postoperative Ergebnisse der kombinierten präoperativen Darmvorbereitung

In unserer Studie profitierten Patienten mit Morbus Crohn auch ohne zusätzliche präoperative orale Antibiose stark von der MBP. Nur insgesamt 4 % (21/549) der Patienten bekamen sowohl eine MBP als auch eine orale Antibiose, welche jedoch eine bemerkenswert niedrige IASK-Rate von 0 % zeigten. Die Gesamtzahl der Patienten, die sowohl eine MBP als auch eine orale Antibiose erhielten, war jedoch zu niedrig, so dass die kombinierte präoperative Darmvorbereitung in der multivariaten Analyse keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die postoperative Morbidität zeigte.

In der Literatur hatten Patienten mit kombinierter präoperativer Darmvorbereitung im Vergleich zu Patienten ohne Darmvorbereitung signifikant weniger postoperative Infektionen der Operationsstelle (6,2 % vs. 14,7 %; OR 0,39, 95 % CI 0,32 – 0,48, $p < 0,0001$ bei Kiran et al. (140), 6,5 % vs. 14,9 %, $p < 0,001$ bei Morris et al. (141), 3,2 % vs. 9,0 % bei Scarborough et al. (142), 6,3 % vs. 13,7 %, $p < 0,01$ bei Althumairi et al. (225), 9,2 % vs. 18,1 %, $p < 0,0001$ bei Cannon et al. (224), 5,0 % vs. 9,7 %, $p = 0,0001$ bei Kim et al. (226)), weniger postoperative Ileus (9,2 % vs. 15,1 %; OR 0,57, 95 % CI 0,48 – 0,68, $p < 0,0001$ bei Kiran et al. (140), 9,4 % vs. 14,6 %, $p < 0,001$ bei Morris et al. (141), 9,8 % vs. 14,0 %, $p < 0,01$ bei Althumairi et al. (225)), weniger postoperative Anastomoseninsuffizienzen (2,1 % vs. 4,6 %; OR 0,45, 95 % CI 0,32 – 0,64, $p < 0,0001$ bei Kiran et al. (140), 2,3 % vs. 4,6 %, $p < 0,001$ bei Morris et al. (141), 2,8 % vs. 5,7 % bei Scarborough et al. (142), 2,3 % vs. 4,4 %, $p < 0,01$ bei Althumairi et al. (225)), weniger postoperative Sepsis (2,1 % vs. 3,5 %, $p < 0,01$ bei Althumairi et al. (225)), weniger Wiederaufnahmen innerhalb von 30 Tagen postoperativ (8,1 % vs. 11,8 %, $p < 0,001$ bei Morris et al. (141), 5,4 % vs. 7,9 % bei Scarborough et al. (142), 8,1 % vs. 10,9 %, $p < 0,01$ bei Althumairi et al. (225)), weniger Reoperationen (3,4 % vs. 4,8 %, $p < 0,01$ bei Althumairi et al. (225)) und eine kürzere mediane postoperative bzw. gesamte Krankenhausaufenthaltsdauer (4 Tage vs. 5 Tage, $p < 0,001$ bei Morris et al. (gesamt) (141), 4 Tage vs. 5 Tage bei Scarborough et al. (postoperativ) (142)). Auch das Risiko der postoperativen 30-tägigen Mortalität war bei Patienten mit kombinierter Darmvorbereitung im Vergleich zu Patienten ohne Darmvorbereitung reduziert (0,3 % vs. 1,6 % bei Kiran et al. (140), 0,4 % vs. 1,2 % bei Morris et al. (141), 0,3 % vs. 1,2 % bei Scarborough et al. (142), 0,4 % vs. 1,1 % bei Althumairi et al. (225)).

Auch in der multivariaten Analyse hatten Patienten mit kombinierter präoperativer Darmvorbereitung im Vergleich zu Patienten ohne Darmvorbereitung signifikant weniger postoperative Infektionen der Operationsstelle (OR 0,40, 95 % CI 0,31 – 0,53, $p < 0,0001$ bei Kiran et al. (140), OR 0,33, 95 % CI 0,23 – 0,47, $p < 0,001$ bei Scarborough et al. (142)), weniger postoperative Ileus (OR 0,71, 95 % CI 0,56 – 0,9, $p = 0,005$ bei Kiran et al. (140)), weniger postoperative Anastomoseninsuffizienzen (OR 0,57, 95 % CI 0,35 – 0,94, $p = 0,026$ bei Kiran et al. (140), OR 0,48, 95 % CI 0,32 – 0,73, $p < 0,001$ bei Scarborough et al. (142)), weniger Wiederaufnahmen innerhalb von 30 Tagen postoperativ (OR 0,72 95 % CI 0,52 – 0,99, $p = 0,04$ bei Scarborough et al. (142)) und eine kürzere mediane postoperative Krankenhausaufenthaltsdauer ($p < 0,001$ bei Scarborough et al. (142)). In der Studie von Morris et al. erhielten Patienten aus der Gruppe der OABP $\pm$ MBP, welche hierbei der kombinierten präoperativen Darmvorbereitung zugeschrieben wurde, zu 92 % sowohl eine präoperative orale Antibiose als auch eine MBP und zu 8 % nur eine orale Antibiose (141). Bei Althumairi et al. war in den meisten Fällen in Bezug auf postoperative Komplikationen die kombinierte Darmvorbereitung am besten, gefolgt von der alleinigen oralen Antibiose, der alleinigen MBP und zuletzt keiner Darmvorbereitung (225).

Studien aus den 1970er Jahren (122,127–129), bei welchen alle Patienten eine präoperative MBP erhielten, konnten somit nur einen Vergleich zwischen kombinierter präoperativer Darmvorbereitung und alleiniger MBP anstellen. Hierbei entwickelten Patienten mit kombinierter Darmvorbereitung signifikant weniger postoperative septische Komplikationen (8,9 % vs. 43,3 %, $p < 0,001$ bei Clarke et al. (122)), postoperative Wundinfektionen (8,9 % vs. 35 %, $p < 0,002$ bei Clarke et al. (122), 8 % vs. 44 %, $p < 0,01$ bei Goldring et al. (129), 0 % vs. 30 % bei Nichols et al. (127)) sowie einen postoperativen intraabdominellen Abszess und Peritonitis (3,6 % vs. 16,7 %, $p < 0,05$ bei Clarke et al. (122)) im Vergleich zu Patienten mit alleiniger MBP.

Auch in der Studie von Washington et al. hatten Patienten mit MBP und oraler Antibiose mit Neomycin und Tetracyclin signifikant weniger postoperative Wundinfektionen als Patienten mit alleiniger MBP bzw. Patienten mit MBP und oraler Antibiose nur mit Neomycin (4,6 % vs. 42,9 % bzw. 41,2 %, $p < 0,01$) (128). Hingegen konnte die Studie von Espin-Basany et al. aus dem Jahr 2005 zwischen Patienten mit kombinierter Darmvorbereitung und Patienten mit alleiniger MBP keinen Unterschied hinsichtlich postoperativer Komplikationen, wie Wundinfektion, Nahtdehiszenz, Harnwegsinfekt, postoperativer Ileus und intraabdomineller Abszess nachweisen (125).

5.4.3 Postoperative Ergebnisse der alleinigen präoperativen oralen Antibiose ohne zusätzliche MBP

In unserer Studie gab es keine Patienten, welche eine alleinige präoperative orale Antibiose ohne zusätzliche MBP erhielten.

In der Literatur hatten Patienten mit oraler Antibiose ohne zusätzliche MBP im Vergleich zu Patienten ohne Darmvorbereitung weniger postoperativer Infektionen der Operationsstelle (4,4 % vs. 9,0 % bei Scarborough et al. (142), 8,4 % vs. 13,7 % bei Althumairi et al. (225), 8,3 % vs. 18,1 %, $p < 0,0001$ bei Cannon et al. (224)), weniger postoperative Ileus (10,5 % vs. 14,0 % bei Althumairi et al. (225)), weniger postoperative Anastomoseninsuffizienzen (5,5 % vs. 5,7 % bei Scarborough et al. (142), 2,8 % vs. 4,4 % bei Althumairi et al. (225)), weniger Wiederaufnahmen innerhalb von 30 Tagen postoperativ (3,3 % vs. 7,9 % bei Scarborough et al. (142), 8,9 % vs. 10,9 % bei Althumairi et al. (225)), weniger Reoperationen (4,5 % vs. 4,8 % bei Althumairi et al. (225)), eine geringere postoperative 30-tägige Mortalität (1,1 % vs. 1,2 % bei Scarborough et al. (142), 0,5 % vs. 1,1 % bei Althumairi et al. (225)) und eine kürzere mediane postoperative Krankenhausaufenthaltsdauer (4 Tage vs. 5 Tage bei Scarborough et al. (142)). Jedoch gab es in der multivariaten Analyse zwischen Patienten mit oraler Antibiose ohne zusätzliche MBP und Patienten ohne Darmvorbereitung keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich postoperativer Infektionen der Operationsstelle, postoperativer Anastomoseninsuffizienzen, der Wiederaufnahmen innerhalb von 30 Tagen postoperativ, der postoperativen 30-tägigen Mortalität und der medianen postoperativen Krankenhausaufenthaltsdauer (142). Auch in der Studie von Zmora et al. gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit kombinierter Darmvorbereitung und Patienten mit alleiniger oraler Antibiose hinsichtlich postoperativer Wundinfektionen, Anastomoseninsuffizienzen, intraabdominellen Abszesse, Krankenhausaufenthaltsdauer und Mortalität (228). Bei Morris et al. hatten Patienten mit kombinierter präoperativer Darmvorbereitung im Vergleich zu Patienten mit alleiniger oraler Antibiose eine etwas – jedoch nicht signifikant – niedrigere Rate an Infektionen der Operationsstelle (6,3 % vs. 9,4 %, $p = 0,09$) (141). Hingegen bei Cannon et al. hatten Patienten mit alleiniger oraler Antibiose im Vergleich zu Patienten mit kombinierter Darmvorbereitung etwas weniger Infektionen der Operationsstelle (8,3 % vs. 9,2 %, $p = 0,47$). Durch eine präoperative orale Antibiose sowohl mit als auch ohne zusätzliche MBP konnte eine signifikant niedrige Rate an postoperativen Infektionen der Operationsstelle erreicht werden als durch eine alleinige präoperative MBP oder keine Darmvorbereitung (224).

5.4.4 Einfluss der MBP auf das postoperative Ergebnis bei verschiedenen Krankheitsphänotypen

In unserer Studie waren Patienten mit penetrierender Erkrankung des distalen Ileums die größte Indikationsgruppe und profitierten am meisten von der präoperativen MBP. In dieser Patientengruppe konnten nach einer ileokolischen Resektion durch die präoperative MBP im Vergleich zu keiner präoperativen MBP postoperative Anastomosenkomplikationen (11 % vs. 36 %, $p < 0,001$), postoperative IASK (12 % vs. 26 %, $p < 0,003$) und der postoperative mittlere CRP-Wert (122,6 mg/l vs. 166,8 mg/l, $p = 0,004$) signifikant gesenkt werden.

Der Einfluss der präoperativen MBP war bei Patienten mit strikturierender Erkrankung nicht so deutlich wie bei Patienten mit penetrierender Erkrankung des distalen Ileums. Bei Patienten, die sich einer ileokolischen Resektion bei strikturierender Erkrankung unterzogen haben, zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der postoperativen IASK-Rate, wenn Patienten mit oder ohne MBP auf die Operation vorbereitet wurden (7 % vs. 11 %, $p = 0,74$). Die Anzahl der Patienten mit strikturierender Erkrankung des distalen Ileums war möglicherweise zu gering, um eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos postoperativer Komplikationen nachzuweisen. Bei Patienten mit Kolonresektion bei Erkrankung des Kolons bei Morbus Crohn führte die präoperative MBP im Vergleich zu keiner MBP zu einer signifikanten Reduktion der IASK-Rate (14 % vs. 32 %, $p = 0,043$). Der Unterschied war nicht so deutlich wie bei Patienten mit penetrierender Erkrankung des distalen Ileums (s. Tabelle 10).

Auch bei Morris et al. war die Rate an Infektionen der Operationsstelle bei Patienten mit kombinierter Darmvorbereitung bei ileokolischen Resektionen, partieller Kolektomie und niedriger anteriorer Resektion bzw. abdominoperinealer Resektion bzw. Hartmann-Verfahren niedriger im Vergleich zu Patienten ohne Darmvorbereitung oder alleiniger präoperativer MBP. Dabei zeigten Patienten mit kombinierter Darmvorbereitung ebenfalls eine deutlichere Abnahme der postoperativen Infektionen der Operationsstelle bei ileokolischer Resektion (OR 0,29, 95 % CI 0,18 – 0,48) im Vergleich zu einer partiellen Kolektomie (OR 0,45, 95 % CI 0,33 – 0,61) bzw. einer niedrigen anterioren Resektion/abdominoperinealen Resektion/Hartmann-Verfahren (OR 0,44, 95 % CI 0,30 – 0,64) (141). Weiterhin sind Darmoperationen bei penetrierender Erkrankung mit deutlich höheren und bei strikturierender Erkrankung mit deutlich niedrigeren postoperativen IASK-Raten assoziiert (22 % vs. 12 %, $p = 0,008$ in unserer Studie, 29 % vs. 6 %, $p = 0,047$ bei Samimi et al. (176)).

Angenommen nicht nur bei Patienten mit Morbus Crohn selbst liegt ein verändertes Mikrobiom vor, sondern auch das Mikrobiom von Crohn-Patienten mit Erkrankung des Kolons, penetrierender sowie strikturierender Erkrankung unterscheidet sich untereinander.

Dies könnte einerseits erklären, warum Patienten mit Erkrankung des Kolons und strikturierender Erkrankung besser auf moderne Behandlungsstrategien ansprechen als Patienten mit penetrierender Erkrankung und andererseits unterschiedlich von einer präoperativen MBP profitieren. Zwei Studien berichten, dass kommensale Darmbakterien, wie beispielsweise *E. faecalis* und *P. aeruginosa*, die Fähigkeit zur Produktion von Kollagenasen und Aktivierung von intestinaler Gewebematrix-Metalloproteinase-9 haben. Es scheint als würden durch intraoperativ verursachte Traumata bzw. Ischämien Veränderungen der kommensalen Darmbakterien begünstigt, welche in Folge gewebezerstörende Eigenschaften entwickeln und somit durch den Kollagenabbau im Darmgewebe zu einer Anastomoseninsuffizienz führen (229,230).

Eine mögliche Erklärung für das gute Ansprechen auf eine präoperative MBP bei Patienten mit penetrierender Erkrankung wäre, dass diese eine vermehrte Besiedelung mit *E. faecalis* oder *P. aeruginosa* aufweisen. Dies könnte einerseits die erhöhte IASK-Rate und andererseits das bessere postoperative Outcome durch Reduktion der *E. faecalis* bzw. *P. aeruginosa* Besiedelung im Darm mittels präoperativer MBP und oraler Antibiose erklären.

Außerdem kommt es bei Morbus Crohn vor allem durch die vermehrte Produktion der proinflammatorischen Zytokine TNF- α und IFN- γ zur Epithelschädigung und über die Aktivierung der Matrixmetalloproteinasen zur Gewebsdestruktion (34). Bei nicht adäquatem Ansprechen auf TNF- α -Hemmer bei Patienten mit penetrierender Erkrankung müsste daher weiterhin die Matrixmetalloproteinase aktiv sein. Die Bedeutung der Aktivierung der Matrixmetalloproteinase durch das Zytokin TNF- α einerseits und durch kommensale Darmbakterien andererseits bei Crohn-Patienten mit penetrierender Erkrankung bedürfen genauso wie weitere hier vermutete Zusammenhänge weiterer Erforschung in nachfolgenden Studien. Weiterhin besteht bei strikturierender Erkrankung durch vorliegende Stenosen möglicherweise eine erhöhte Nebenwirkungsrate der MBP, wenn die Spüllösung die Stenose nur noch erschwert passieren kann. Bei vollständiger Stenose sollte ohnehin von einer MBP abgesehen werden.

5.4.5 Verträglichkeit der Darmvorbereitung

In unserer Studie entwickelten von den Patienten, die eine Darmspülung erhielten, 15 % der Patienten Nebenwirkungen – meistens Erbrechen oder Bauchschmerzen – und bei 7,5 % musste die MBP wegen Nebenwirkungen abgebrochen werden. Es zeigte sich ein nicht signifikanter

Unterschied in der Abbruchrate nach Befallsmuster (B1: 0 %, B2: 5 % und B3: 9 %, $p = 0,31$). Die niedrige Nebenwirkungs- und Abbruchrate deutet auf eine gute Verträglichkeit der MBP hin. Interessant wäre eine Analyse, ob der Abbruch von MBP zu einem erhöhten Risiko einer postoperativen Morbidität führt. Patienten mit abgebrochener MBP hatten im Vergleich zu Patienten mit abgeschlossener MBP eine statistisch nicht signifikant erhöhte Häufigkeit von postoperativen IASK (21 % vs. 12 %; $p = 0,28$). Die Zahl der Patienten, die die MBP im Rahmen der vorliegenden Studie abgebrochen hatten, war jedoch zu gering, um eine endgültige Schlussfolgerung zu ziehen.

Auch im Vergleich mit der Literatur war vor allem unsere Nebenwirkungsrate meistens deutlich niedriger und die Abbruchrate ist mit der in der Literatur, sofern angegeben, vergleichbar. Unterschiede gab es hinsichtlich der Indikation zur Darmspülung, d. h. vor kolorektalen Operationen oder Koloskopien und dem Darmspülprotokoll (s. Tabelle 20).

In den Studien zur Darmvorbereitung vor kolorektalen Operationen erhielten alle Patienten eine MBP und manche zusätzlich eine orale Antibiose (122,125). Nebenwirkungen im Rahmen der Darmvorbereitung wurden auch von Clarke et al. auf die Verabreichung von Antibiotika zurückgeführt (122) und auch von Espin-Basany et al. wurde empfohlen auf eine präoperative orale Antibiose vor kolorektalen Operationen zu verzichten, da diese zu mehr gastrointestinalen Beschwerden bei der Darmvorbereitung führt ohne postoperativ das Risiko von septischen Komplikationen zu senken (125). Dabei zeigten Patienten mit MBP und einer hohen Dosis einer oralen Antibiose im Vergleich zu Patienten mit MBP und einer niedrigen Dosis einer oralen Antibiose bzw. Patienten mit alleiniger MBP signifikant mehr Komplikationen bei der präoperativen Darmvorbereitung, d. h. gastrointestinale Beschwerden, wie Übelkeit (44 % vs. 18 % bzw. 13 %, $p < 0,001$) und Erbrechen (31 % vs. 11 % bzw. 9 %, $p < 0,001$). Auch Bauchschmerzen waren bei Patienten kombinierter Darmvorbereitung häufiger als bei alleiniger MBP (13 % bzw. 10 % vs. 4 %, $p = 0,077$) (125). Bei Clarke et al. trat im Vergleich von Patienten mit kombinierter Darmvorbereitung und Patienten mit alleiniger MBP Erbrechen zwischen den Gruppen etwa gleich häufig (1,8 % vs. 1,7 %) und Übelkeit etwas häufiger in der Gruppe der kombinierten Darmvorbereitung (5,4 % vs. 1,7 %) auf (122).

Da vor Koloskopien in der Regel keine oralen Antibiotika verabreicht werden, können die Nebenwirkungen im Rahmen der Darmvorbereitung der MBP besser zugeordnet werden.

Studien verwendeten Natriumphosphat (NaP)- Lösung/Tabletten oder Polyethylenglykol (PEG)-Lösungen zur Darmvorbereitung vor Koloskopien. Hinsichtlich der Qualität der Darmreinigung zeigten sich beide Methoden der Darmvorbereitung als nahezu gleichwertig (231–233). In der Studie von Kastenberget al. entwickelten signifikant weniger Patienten mit

Einnahme der Natriumphosphattabletten Übelkeit (35,8 % vs. 54,2 %, $p < 0,0001$), Erbrechen (9,1 % vs. 18,3 %, $p = 0,0001$) und Blähungen (47,1 % vs. 62,3 %, $p < 0,0001$) im Vergleich zu Patienten mit Einnahme der PEG-Lösung (232). Hingegen bei Thomson et al. traten Nebenwirkungen der Darmspülung bei Patienten mit Einnahme der Natriumphosphatlösung häufiger, jedoch nicht statistisch signifikant, auf als bei Patienten mit Einnahme der PEG-Lösung (233). Marshall et al. konnten keinen signifikanten Unterschied in der Häufigkeit von Bauchschmerzen, Übelkeit und Erbrechen zwischen den beiden Darmspüllösungen ermitteln (231).

Tabelle 20: Vergleich von Studien hinsichtlich der Nebenwirkungen bei der Darmvorbereitung.

Studie, Patientenanzahl, Jahr der Veröffentlichung, Indikation der Darmspülung	Darmspülung und Darmspülprotokoll	Übelkeit	Erbrechen	Schmerzen	weitere Komplikationen	Abbruchrate
Espin-Basany et al. (125) (n=300) 2005 Indikation: kolorektale Operation	alle Patienten erhielten MBP: 45 ml Natriumphosphat verdünnt in 90 ml Wasser 2 x täglich + Patienten angehalten klare Flüssigkeit über den Tag verteilt bis Mitternacht zu trinken	25 %	17 %	Bauchschmerzen: 9 %	k. A.	k. A.
Clarke et al. (122) (n=116) 1977 Indikation: kolorektale Operation	alle Patienten erhielten eine MBP: 3. präoperativer Tag: rückstandsarme Kost/ klare Flüssigkeit + 1 x Bisacodylkapsel 2. präoperativer Tag: rückstandsarme Kost/ klare Flüssigkeit + Magnesiumsulfat 30 ml in einer 50%-igen Lösung 3 x täglich + 2 x Einläufe + ggf. weitere Einläufe bei Bedarf 1. präoperativer Tag: klare Flüssigkeit + ggf. Flüssigkeit i.v. + Magnesiumsulfat 30 ml in einer 50%-igen Lösung 2 x täglich	3,4 %	1,7 %	- epigastrische Schmerzen: 2,6 % - Krämpfe: 1,7 %	Dehydratation 1,7 %	k. A.

Marshall et al. (231) (n=143) 1993 Indikation: Koloskopie	Am Tag vor der Koloskopie: klare Flüssigkeiten + Fasten von 15–18 Uhr - Gruppe Natriumphosphat-Lösung: ab 18 Uhr: 1,5 Unzen NaP + 4 Unzen Wasser, 3 x 8 Unzen Wasser nachts, Am Tag der Koloskopie: 1,5 Unzen NaP + 4 Unzen Wasser - Gruppe PEG-Elektrolytspülung: ab 18 Uhr: alle 10 min 8 Unzen der PEG-Spülung mit insgesamt 3,8 Liter	ges.: 37,8 % PEG: 31,5 % NaP: 44,3 %	ges.: 10,5 % PEG: 12,3 % NaP: 8,6 %	Bauchschmerzen ges.: 30,8 % PEG: 26,0 % NaP: 35,7 %	Schwindelgefühl ges.: 9,8 % PEG: 4,1 % NaP: 15,7 %	ges.: 7,0 % PEG: 9,6 % NaP: 4,3 %
Kastenberg et al. (232) (n=859) 2001 Indikation: Koloskopie	- Gruppe NaP: Am Tag vor der Koloskopie ab 18 Uhr: insgesamt 20 Natriumphosphat-tabletten als je 3 Tabletten mit 8 Unzen klarer Flüssigkeit alle 15min. Am Tag der Koloskopie: insgesamt 20 NaP-Tabletten mit gleichem Schema wie am Vortag - Gruppe PEG: 4 Liter PEG-Lösung	ges.: 45,1 % NaP: 35,8 % PEG: 54,2 %	ges.: 13,7 % NaP: 9,1 % PEG: 18,3 %	- Bauchschmerzen ges.: 33,9 % NaP: 31,1 % PEG: 36,6 % - Kopfschmerzen ges.: 3,0 % NaP: 3,3 % PEG: 2,8 %	- Bähungen ges.: 54,7 % NaP: 47,1 % PEG: 62,3 % - Schwindelgefühl ges.: 1,4 % NaP: 1,6 % PEG: 1,2 %	k. A.
Thomson et al. (233) (n=116) 1996 Indikation: Koloskopie	- Gruppe NaP: am Tag vor der Koloskopie 2 x je 45 ml Natriumphosphat 1:1 mit Wasser verdünnt + mindestens 750 mL klare Flüssigkeit trinken - Gruppe PEG: am Tag vor der Koloskopie 4 Liter PEG	ges.: 5,2 % NaP: 8,2 % PEG: 1,8 %	ges.: 3,4 % NaP: 6,6 % PEG: 0 %	Bauchschmerzen ges.: 9,5 % NaP: 11,5 % PEG: 7,3 %	- Schwindelgefühl ges.: 1,7 % NaP: 3,3 % PEG: 0 % - Schlafstörungen ges.: 13,8 % NaP: 14,8 % PEG: 12,7 % - Anale Reizung/Juckreiz ges.: 12,1 % NaP: 6,6 % PEG: 18,2 %	ges.: 2,6 % NaP: 3,3 % PEG: 1,8 %

* 1 US fluid ounce (Unze) = 0,02957352965 Liter

Über die Verträglichkeit einer oralen Antibiose konnten wir in unserer Studie keine Aussage treffen, da die Zahl der Patienten, welche eine orale Antibiose erhalten haben, zu klein war.

Durch eine Antibiotikatherapie kann es zur Schädigung der physiologischen Darmflora kommen. Bei Patienten mit Besiedelung des Darms mit dem Bakterium *C. difficile*, welches gegen die meisten Antibiotikatherapien resistent ist, kann es durch eine Überbesiedelung des Darms mit *C. difficile* in der Folge zu einer antibiotikaassoziierten Kolitis kommen.

Bei Kim et al. hatten Patienten mit kombinierter Darmvorbereitung im Vergleich zu Patienten ohne Darmvorbereitung eine signifikant geringere Rate einer postoperativen *Clostridium difficile* Kolitis (0,5 % vs. 1,8 %, $p = 0,01$) (226). Bei zwei weiteren Studien gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit kombinierter Darmvorbereitung und Patienten mit alleiniger MBP hinsichtlich einer postoperativen *C. difficile* Kolitis (234,235). Der Einsatz von oralen Antibiotika scheint daher das Risiko einer postoperativen *C. difficile* Kolitis nicht zu erhöhen (234). Hingegen hatten bei Wren et al. Patienten mit kombinierter Darmvorbereitung im Vergleich zu Patienten mit alleiniger MBP eine signifikant höhere Rate einer postoperativen *C. difficile* Kolitis (7,4 % vs. 2,6 %, $p = 0,03$) (236). In einer weiteren Studie war die Wiederaufnahmerate wegen einer postoperativen *C. difficile* Kolitis bei Patienten mit präoperativer oraler Antibiose mit oder ohne zusätzlicher MBP am höchsten (0,5 %), gefolgt von Patienten mit alleiniger MBP (0,3 %) und Patienten ohne Darmvorbereitung (0,1 %, $p < 0,03$ bei Toneva et al. (237)).

5.5 Aussagekraft des postoperativen CRP

Das Plasma-CRP wird von den Hepatozyten gebildet, weswegen bei Leberversagen die CRP-Produktion beeinflusst wird. Ansonsten ist der CRP ein relativ schwer zu beeinflussender Parameter und daher ein nützlicher, unspezifischer biochemischer Marker für Entzündungen. Das zirkulierende Plasma-CRP wird durch die CRP-Syntheserate bestimmt, welche somit direkt die Intensität des pathologischen Prozesses widerspiegelt. CRP-Messungen werden unter anderem verwendet um die Krankheitsaktivität bei entzündlichen Zuständen, z. B. bei Morbus Crohn, zu bewerten und postoperative infektiöse Komplikationen zu diagnostizieren. Der CRP wird auch durch Traumata wie Operationen beeinflusst (238). Bei Patienten mit kolorektalen Resektionen bei Morbus Crohn kann der postoperative CRP daher beispielsweise durch die Erkrankung selbst, durch das chirurgische Trauma bei der Operation und wegen postoperativer infektiöser Komplikationen ansteigen. Die Aussagekraft des postoperativen CRP wird daher im Folgenden diskutiert.

In der vorliegenden Studie war der mittlere CRP-Wert an den postoperativen Tagen 3 bis 5 bei Patienten mit im Vergleich zu Patienten ohne postoperative IASK signifikant höher (239,4 mg/l (SD $\pm$ 97,0) vs. 117,8 mg/l (SD $\pm$ 84,0), $p < 0,001$). Weiterhin war der mittlere CRP-Wert an den postoperativen Tagen 3 bis 5 bei Patienten, die am Tag vor der Operation eine MBP erhielten, signifikant niedriger als bei Patienten, die keine MBP erhielten (120,1 mg/l vs. 159,4 mg/l, $p = 0,001$). Nach Ausschluss von Patienten, die postoperativ eine IASK entwickelten, blieb der Unterschied statistisch signifikant (98,9 mg/l vs. 129,4 mg/l, $p = 0,004$).

In der Literatur unterzog sich die Mehrzahl der Patienten einer elektiven Operation bei kolorektalem Karzinom mit einem offenen Zugang (Kørner et al. (239), Ge et al. (240), McSorley et al. (241), Almeida et al. (242), Platt et al. (243), Scepanovic et al. (244), Ortega-Deballon et al. (245), Garcia-Granero et al. (246), Warschkow et al. (247)).

Während die meisten Studien die Vorhersagekraft des postoperativen CRP für die Entwicklung postoperativer IASK bzw. Anastomoseninsuffizienzen untersuchten (s. Tabelle 21), bewertete Welsch et al. dessen Vorhersagekraft für postoperative infektiöse Komplikationen, wie Anastomoseninsuffizienzen, intraabdominelle Abszesse, Wundinfektionen, ZVK-Infektionen, Pneumonien und Harnwegsinfektionen (248) und Platt et al. für Infektionen der Operationsstelle (243). Bei Garcia-Granero et al. war keine der Variablen, wie Procalitonin, CRP, Leukozyten, Neutrophile, Temperatur, Thrombozyten sowie Atmen- und Herzfrequenz, gut geeignet zur Vorhersage von postoperativen Anastomoseninsuffizienzen, weswegen eine Differenzierung in schwerwiegende (Clavien-Dindo Grad 3–5) und geringfügige (Clavien-Dindo Grad 1–2) Anastomoseninsuffizienzen erfolgte (246).

Wie oben erwähnt, war der Anteil der Patienten mit kolorektalem Karzinom in den meisten Studien hoch. Bei Kørner et al. zeigte sich jedoch ein ähnlicher Verlauf der postoperativen CRP-Werte bei Patienten mit CED und kolorektalem Karzinom (239). Während der Anteil der Patienten mit offenen Operationen in den meisten Studien (s. oben) hoch war, wurden bei Waterland et al. 64,4 % der Patienten laparoskopisch operiert. Hierbei waren die mittleren CRP-Werte bei Patienten mit offener im Vergleich zu Patienten mit laparoskopischer Operation sowohl mit ($p = 0,013$) als auch ohne ($p = 0,02$) Anastomoseninsuffizienz signifikant höher. Die Vorhersagekraft des postoperativen CRP für die Entwicklung einer Anastomoseninsuffizienz war meist bei offenen im Vergleich zu laparoskopischen kolorektalen Operationen höher (249).

In der Regel erreicht bei komplikationslosem Verlauf der mittlere/mediane CRP am postoperativen Tag (POD) 2 seinen Maximalwert und fällt im Anschluss wieder ab, während bei postoperativen IASK bzw. Anastomosenkomplikationen ein adäquater CRP-Abfall ausbleibt

oder sogar ein weiterer CRP-Anstieg zu verzeichnen ist. Als geeignetsten CRP-Grenzwert zur Vorhersage postoperativer IASK bzw. Anastomosenkomplikationen wurde meist ein Wert zwischen 125 mg/l und 209 mg/l an den postoperativen Tagen (POD) 3 oder 4 ermittelt (s. Tabelle 21). Die Studie von Li et al., welche ausschließlich Patienten mit Morbus Crohn einschloss, bestimmte hingegen als den geeignetsten CRP-Grenzwert 81,45 mg/l am POD 3 für die Vorhersage von IASK (250). Obwohl dieser Studie nur Informationen des Abstracts entnommen werden konnten, wird sie wegen des 100%-igen Crohn-Anteils und dem dabei erstaunlich niedrigen CRP-Grenzwerts erwähnt. Bei Kørner et al. lagen bei 83 % der Patienten mit einer IASK die CRP-Werte oberhalb des ermittelten geeignetsten CRP-Grenzwerts. Regelmäßige CRP-Messungen scheinen daher sinnvoll, um IASK nach kolorektalen Resektionen aufzudecken. Ebenso sollte bei anhaltend erhöhten CRP-Werten nach dem jeweils ermittelten POD hinsichtlich einer IASK untersucht werden (239).

Neben dem postoperativen CRP werden weitere Laborwerte zur Vorhersage postoperativer IASK bzw. Anastomoseninsuffizienzen im Folgenden diskutiert. So hatte bei Garcia-Granero et al. Procalitonin eine höhere Vorhersagekraft als CRP an POD 5 (AUC 0,867 vs. 0,850). Der Grenzwert von Procalitonin von 0,31 ng/ml an POD 5 hatte eine Sensitivität von 100 % sowie eine Spezifität von 72 % und war damit am besten zur Vorhersage schwerwiegender Anastomoseninsuffizienzen geeignet (246). Letztendlich war in mehreren der in Tabelle 21 erwähnten Studien die Leukozytenzahl nicht bzw. weniger gut als der CRP geeignet zur frühen Vorhersage postoperativer IASK bzw. Anastomoseninsuffizienzen (239,242,244–248) und die Leukozytenzahl stieg erst im späteren Verlauf an (242,248). Platt et al. ermittelten als den optimalen Grenzwert der Leukozytenzahl $\geq 8,6 \times 10^9/l$ an POD 3 für die Vorhersage postoperativer Infektionen an der Operationsstelle (AUC 0,64), wobei der Referenzbereich für die Leukozytenzahl bei $4\text{--}10 \times 10^9/l$ liegt (243).

Nicht in Tabelle 21 erwähnte Studien fanden weitere interessante Zusammenhänge. Yamamoto et al. zeigte, dass die Kombination von prä- und postoperativen CRP-Werten (AUC 0,696) eine höhere Vorhersagekraft für die Prognose von Patienten mit kolorektalem Karzinom hatte als der prä- (AUC 0,686) oder postoperative (AUC 0,630) CRP-Wert alleine. Auch in der multivariaten Analyse war die Kombination aus prä- und postoperativen CRP-Werten geeignet zur Vorhersage der Prognose ($p = 0,0452$) (251). Bei McSorley et al. zeigte sich ein direkter Zusammenhang zwischen der Überschreitung der festgelegten CRP-Grenzwerte an den POD 2 ($> 190 \text{ mg/l}$), POD 3 ($> 170 \text{ mg/l}$) und POD 4 ($> 125 \text{ mg/l}$) bzw. der Unterschreitung des festgelegten Grenzwertes von Albumin an dem POD 3 ($< 25 \text{ g/l}$) und dem Schweregrad der Komplikationen definiert nach Clavien-Dindo (241). An POD 3 hatte das Verhältnis von CRP zu

Albumin-Spiegel im Vergleich zu CRP alleine eine höhere Vorhersagekraft für die Entwicklung postoperativer Komplikationen bei kolorektalen Operationen (AUC 0,779 vs. AUC 0,756 bei Ge et al. (240)). Bei Reddy et al. gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit und ohne präoperative MBP hinsichtlich der gemessenen mittleren CRP-Werte präoperativ und an den POD 1–7 (252).

Tabelle 21: Vergleich verschiedener Studien in der Analyse des geeignetsten CRP-Grenzwertes an einem bestimmten postoperativen Tag zur Vorhersage postoperativer Komplikationen.

Studie, Patientenanzahl, Jahr der Veröffentlichung, Indikation, Anzahl der Patienten mit CED, Art der postoperativen Komplikation	Verlauf der postoperativen CRP-Werte (mg/l) bei Patienten mit vs. ohne Komplikation	CRP-Grenzwert (mg/l) an den verschiedenen postoperativen Tagen	Sensitivität	Spezifität	AUC	Fazit: geeignetster CRP-Grenzwert an POD X für die Vorhersage der Entwicklung einer Komplikation
Kørner et al. (239) (n=231) 2009 Indikation: kolorektale Resektion CED: 6,9 % Komplikation: IASK	Median in mg/l POD 1: 96 vs.112 POD 3: 257 vs. 114 POD 5: 202 vs. 54 POD 7: 246 vs. 48	POD 3: 190 mg/l POD 5: 154 mg/l POD 7: 215 mg/l	POD 3: 82 % POD 5: 75 % POD 7: 75 %	POD 3: 73 % POD 5: 86 % POD 7: 94 %	POD 3: 0,82 POD 5: 0,87 POD 7: 0,86	CRP $\geq$ 190 mg/l an POD 3
Li et al. (250) (n=54) 2016 Indikation: intestinale Resektion Morbus Crohn: 100 % Komplikation: IASK	POD 1: 78 $\pm$ 13 mg/l vs. 54 $\pm$ 19 mg/l POD 3: 103 $\pm$ 19 mg/l vs. 69 $\pm$ 21 mg/l	POD 3: 81,45 mg/l	POD 3: 94,1 %	POD 3: 82,9 %	POD 3: 0,9	81,45 mg/l an POD 3
Welsch et al. (248) (n=383) 2007 Indikation: rektale Resektion bei Rektum-CA CED: 0 % Komplikation: infektiöse Komplikation	Median in mg/l Patienten mit infektiöser Komplikation: CRP-Max an POD 2 183 mg/l, danach CRP ohne deutlichen Rückgang Patienten ohne infektiöse Komplikation: CRP-Max an POD 2: 140 mg/l, danach CRP abnehmend	POD 2-4: 140 mg/l	POD 2: 86,7 % POD 3: 80,0 % POD 4: 54,3 %	POD 2: 47,8 % POD 3: 81,0 % POD 4: 92,3 %	POD 2: 0,80 POD 3: 0,88 POD 4: 0,88	CRP $\geq$ 140 mg/l an den POD 3–4

Waterland et al. (249) (n=727) 2016 Indikation: kolorektale Operation mit Anastomosensbildung CED: 0 % Komplikationen: Anastomosensinsuffizienz	Mittlerer CRP in mg/l Offene Operation: POD 2: 259 vs. 185 (p < 0,001) POD 3: 259 vs. 173 (p < 0,001) POD 4: 236 vs. 145 (p < 0,001) Laparoskopische Operation: POD 2: 221 vs. 119 (p < 0,001) POD 3: 185 vs. 123 (p = 0,007) POD 4: 173 vs. 110 (p = 0,008)	Offen: POD 2: 178 mg/l POD 3: 209 mg/l POD 4: 123,5 mg/l Laparoskopisch: POD 2: 146,5 mg/l POD 3: 123 mg/l POD 4: 91 mg/l	Offen: POD 2: 90 % POD 3: 80 % POD 4: 94 % Laparoskopisch: POD 2: 75 % POD 3: 81 % POD 4: 87 %	Offen: POD 2: 57 % POD 3: 80 % POD 4: 60 % Laparoskopisch: POD 2: 70 % POD 3: 60 % POD 4: 58 %	Offen: POD 2: 0,758 POD 3: 0,794 POD 4: 0,806 Laparoskopisch: POD 2: 0,766 POD 3: 0,707 POD 4: 0,711	Offen: CRP 209 mg/l an POD 3 und 123,5 mg/l an POD 4 Laparoskopisch: CRP 146,5 mg/l an POD 2
Almeida et al. (242) (n=173) 2012 Indikation: kolorektale Resektion mit Anastomose CED: 4,6 % Komplikation: Anastomosensinsuffizienz	Mittlere CRP-Werte in mg/l POD 2: 187 vs. 132 (p < 0,001) POD 3: 201 vs. 105 (p < 0,001) POD 4: 184 vs. 69 (p < 0,001)	POD 3: 140 mg/l	POD 3: 78 %	POD 3: 86 %	k. A.	CRP 140 mg/l an POD 3
Platt et al. (243) (n=454) 2012 Indikation: Operation bei kolorektalem-CA CED: 0 % Komplikation: Infektionen der Operationsstelle (Wundinfektion und Anastomosensinsuffizienz)	Medianer CRP in mg/l POD 2: 217 vs. 163 (p < 0,001) POD 3: 221 vs. 132 (p < 0,001) POD 4: 168 vs. 90 (p < 0,001)	POD 3: 170 mg/l	POD 3: 74 %	POD 3: 75 %	POD 3: 0,80	CRP 170 mg/l an POD 3
Scepanovic et al. (244) (n=156) 2013 Indikation: gastrointestinale Operation mit Anastomose CED: 3,2 % Komplikation: Anastomosensinsuffizienz	Medianer CRP in mg/l POD 2: 182 vs. 138 (p = 0,001) POD 3: 168 vs. 111 (p < 0,001) POD 4: 144 vs. 78 (p = 0,001)	POD 2: 164 mg/l POD 3: 135 mg/l POD 4: 116 mg/l	POD 2: 73 % POD 3: 73 % POD 4: 67 %	POD 2: 64 % POD 3: 73 % POD 4: 77 %	POD 2: 0,725 POD 3: 0,738 POD 4: 0,753	CRP ≥ 135 mg/l an POD 3

Ortega-Deballon et al. (245) (n=133) 2010 Indikation: kolorektale Operation mit Anastomose CED: 19,5 % Komplikation: Anastomoseninsuffizienz	Mittlerer CRP in mg/l POD 2: 212,9 vs. 174,1 (p = 0,037) POD 4: 174,8 vs. 110,8 (p < 0,001)	POD 4: 125 mg/l	POD 4: 81,8 %	POD 4: 64,44 %	POD 2: 0,653 POD 4: 0,716	CRP ≥ 125 mg/l an POD 4
Garcia-Granero et al. (246) (n=205) 2013 Indikation: kolorektale Operation mit Anastomose CED: k. A. Komplikation: schwerwiegende Anastomoseninsuffizienz (Clavien-Dindo Grad 3–5)	Mittlerer CRP in mg/l POD 2: 206,8 vs. 151,4 (p = 0,01) POD 3: 218,1 vs. 135,5 (p < 0,001) POD 4: 201,4 vs. 103,2 (p < 0,001) POD 5: 204,9 vs. 78,9 (p < 0,001)	POD 3: 147 mg/l POD 4: 101 mg/l POD 5: 135 mg/l	POD 3: 91 % POD 4: 91 % POD 5: 73 %	POD 3: 61 % POD 4: 60 % POD 5: 83 %	POD 3: 0,808 POD 4: 0,805 POD 5: 0,850	Procalcitonin an POD 5 am besten geeignet, jedoch auch CRP an den POD 3–5 gute Vorhersagekraft
Warschkow et al. (247) (n=1187) 2011 Indikation: Operation bei kolorektalem-CA CED: 0 % Komplikation: Anastomoseninsuffizienz	k. A.	POD 3: 200 mg/l POD 4: 143 mg/l POD 5: 85 mg/l	POD 3: 58 % POD 4: 75 % POD 5: 69 %	POD 3: 75 % POD 4: 71 % POD 5: 64 %	POD 3: 0,66 POD 4: 0,77 POD 5: 0,69	CRP ≥ 143 mg/l an POD 4

6. Zusammenfassung

In dieser retrospektiven Studie kamen wir zu dem Gesamtergebnis, dass eine präoperative orthograde mechanische Darmspülung (MBP) bei Patienten mit Morbus Crohn, die sich einer kolorektalen Resektion unterziehen, unbedingt in Betracht gezogen werden sollte. Die MBP war bis zur Einführung des Fast-Track Schemas Standard am Universitätsklinikum Regensburg und wurde aber in den Jahren 2004–2005 fast vollständig aufgegeben. Seit 2005 gab es jedoch einen offensichtlichen Anstieg der postoperativen Morbidität bei Patienten mit Morbus Crohn. Gründe, die dafür angenommen wurden, waren einerseits der vermehrte Einsatz moderner konservativer Behandlungsstrategien – auf welche scheinbar Patienten mit Morbus Crohn im Bereich des Kolons und strikturierender Erkrankung besser ansprechen als solche mit penetrierender Erkrankung – und die damit einhergehende Verlagerung hin zu mehr Operationen bei penetrierender Erkrankung und andererseits eine Verzögerung der Operation durch eine verlängerte konservative Behandlung vor allem bei Patienten mit penetrierender Erkrankung. Als Reaktion darauf wurde zunehmend eine zweizeitige ileokolische Resektion bei Hochrisikopatienten, meist bei Patienten mit penetrierender Erkrankung des distalen Ileums, durchgeführt. Es wurde jedoch bei Einführung des Fast-Track Schemas nicht berücksichtigt, dass kolorektale Resektionen bei Patienten mit Morbus Crohn, welche andere Grundvoraussetzungen für eine Operation liefern, nicht vergleichbar sind mit Patienten mit anderen Operationsindikationen, wie beispielsweise dem kolorektalen Karzinom. Daher reevaluierten wir die Bedeutung der MBP bei Patienten mit Morbus Crohn und kamen zu dem Ergebnis, dass Patienten mit präoperativer MBP am Tag vor der Operation ein signifikant verringertes Risiko für eine postoperative IASK, Anastomosenskomplikationen und Gesamtkomplikationen hatten. Patienten mit präoperativer MBP und oraler Antibiose am Tag vor der Operation erreichten eine IASK-Rate von 0 %, jedoch war die Zahl der Patienten mit kombinierter Darmvorbereitung zu gering, um einen statistisch signifikanten Einfluss auf die postoperative Morbidität nachzuweisen. Dieser Zusammenhang sollte in zukünftigen Studien erforscht werden. Weiterhin haben Patienten mit penetrierender Erkrankung des distalen Ileums ein hohes Risiko für postoperative IASK. Erstaunlicherweise profitierten Patienten mit ileokolischer Resektion bei penetrierender Erkrankung am meisten von einer präoperativen MBP hinsichtlich des postoperativen Outcomes im Vergleich zu Patienten mit Kolonresektionen bei Erkrankung des Kolons bei Morbus Crohn bzw. Patienten mit ileokolischer Resektion bei strikturierender Erkrankung. Warum genau der Einfluss der präoperativen MBP bei penetrierender Erkrankung des distalen Ileums am

ausgeprägtesten war, sollte ebenfalls in weiteren Studien untersucht werden. Letztendlich konnte nach der Wiedereinführung der MBP ein offensichtlicher Rückgang der Häufigkeit postoperativer Anastomosenkomplikationen und zweizeitiger ileokolischer Resektionen verzeichnet werden. Ein zweizeitiges Verfahren konnte seit der Wiedereinführung der MBP hauptsächlich auf Notfälle reduziert werden.

7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: A. Heineke-Mikulicz-Strikturoplastik: Über dem strikturierten Bereich wird eine longitudinale Inzision durchgeführt, welche dann wieder transversal vernäht wird. B. Finney-Strikturoplastik: Die Inzision wird über dem strikturierten Bereich durchgeführt und dann die gegenüberliegenden Schnitt- bzw. Darmflächen miteinander vernäht. Abbildung gemäß (86).	27
Abbildung 2: Typische Stomaplatzierung im Bereich des M. rectus abdominis gemäß (90)..	29
Abbildung 3: Anlage eines Split-Loop-Stoma gemäß (90).....	31
Abbildung 4: Studienprofil der mechanischen Darmspülung.	54
Abbildung 5: Relative Häufigkeit für die Durchführung einer MBP und für Anastomosenkomplikationen bei allen (n = 680) Patienten mit Morbus Crohn zwischen 1992 und 2017.....	60
Abbildung 6: Relative Häufigkeit für die Durchführung einer MBP und für zweizeitige ileokolische Resektionen bei (n = 455) Patienten mit Morbus Crohn im Verlauf der Zeit.	61
Abbildung 7: Jährlicher Durchschnitt der höchsten postoperativen CRP-Werte an den Tagen 3–5 und relative Häufigkeit für die Durchführung einer MBP bei (n = 549) Patienten mit Morbus Crohn im Verlauf der Zeit.	62
Abbildung 8: Endständige Ileostomie mit subkutan vernähter efferenter Schleife gemäß (214).	97

8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Crohn's Disease Activity Index (53).....	14
Tabelle 2: Harvey-Bradshaw-Index (58).....	15
Tabelle 3: Kalkulation des Aktivitätsindexes nach Van Hees (52,56).....	17
Tabelle 4: Wiener Klassifikation (59).....	18
Tabelle 5: Definitionen der Lokalisationen und Befallsmuster (59).....	19
Tabelle 6: Montreal-Klassifikation (61).....	20
Tabelle 7: Merkmale von Patienten, die sich zwischen 1992 und 2017 einer elektiven kolorektalen Resektion bei Morbus Crohn unterzogen (Für einige Variablen lagen die Daten nicht bei allen Patienten vor). MBP – mechanical bowel preparation (= mechanische Darmvorbereitung).	51
Tabelle 8: Basismerkmale von Patienten, die am Tag vor der OP eine mechanische Darmvorbereitung (MBP) erhielten bzw. nicht erhielten.....	55
Tabelle 9: Faktoren, die mit dem postoperativen Risiko von intraabdominellen septischen Komplikationen durch univariate Analyse verbunden sind.	56
Tabelle 10: Einfluss der präoperativen mechanischen Darmvorbereitung (MBP) auf das postoperative Ergebnis bei verschiedenen Krankheitsphänotypengruppen.	63
Tabelle 11: Basismerkmale von Patienten, die am Tag vor der Operation eine mechanische Darmvorbereitung (MBP) erhielten bzw. nicht erhielten nach dem Propensity-Score-Matching.	64
Tabelle 12: Einfluss der Anzahl der vorliegenden Risikofaktoren auf die IASK-Rate.	67
Tabelle 13: Vergleich der Rate an laparoskopischen Operationen und der Konversionsrate in der vorliegenden Studie mit weiteren Studien.	68
Tabelle 14: Risikofaktoren für die Entwicklung von IASK im Vergleich mit weiteren großen Studien.....	69
Tabelle 15: Vergleich von Studien mit präoperativer Steroideinnahme als Risikofaktor für postoperative Komplikationen/IASK.	76
Tabelle 16: Vergleich von Studien mit präoperativ reduziertem Ernährungszustand als Risikofaktor für postoperative Komplikationen/IASK.	81
Tabelle 17: Vergleich der IASK-Raten bei penetrierendem Phänotyp verschiedener Studien.	84
Tabelle 18: Klassifikation und Häufigkeit von Stoma-assoziierten Komplikationen (218). .	101

Tabelle 19: Vergleich von Studien hinsichtlich der Methodik der präoperativen Darmvorbereitung auf die postoperative Morbidität und Mortalität.....	105
Tabelle 20: Vergleich von Studien hinsichtlich der Nebenwirkungen bei der Darmvorbereitung.	121
Tabelle 21: Vergleich verschiedener Studien in der Analyse des geeignetsten CRP-Grenzwertes an einem bestimmten postoperativen Tag zur Vorhersage postoperativer Komplikationen.	126

9. Literaturverzeichnis

1. Crohn BB, Ginzburg L, Oppenheimer GD. Regional ileitis. *The American Journal of Medicine*. 1952;13(5):583–90. doi:10.1016/0002-9343(52)90025-9
2. Loftus EV. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*. 2004;126(6):1504–17.
3. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Wu JCY, Chan FKL, Sung JJY, Kaplan GG. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: A systematic review of population-based studies. *The Lancet*. 2017;390(10114):2769–78. doi:10.1016/S0140-6736(17)32448-0
4. 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.
5. Schürmann G, Bode M. Morbus Crohn-Chirurgie [Crohn's disease surgery]. *Chirurg*. 2002;73(11):1138–49; quiz 149–50. ger. doi:10.1007/s00104-002-0560-z
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. Persson PG, Ahlbom A, Hellers G. Inflammatory bowel disease and tobacco smoke--a case-control study. *Gut*. 1990;31(12):1377–81. doi:10.1136/gut.31.12.1377
8. Lindberg E, Järnerot G, Huitfeldt B. Smoking in Crohn's disease: Effect on localisation and clinical course. *Gut*. 1992;33(6):779–82.
9. Russel MG, Volovics A, Schoon EJ, van Wijlick EH, Logan RF, Shivananda S, Stockbrügger RW. Inflammatory bowel disease: Is there any relation between smoking status and disease presentation? European Collaborative IBD Study Group. *Inflamm Bowel Dis*. 1998;4(3):182–6.
10. Wakefield AJ, Sawyerr AM, Dhillon AP, Pittilo RM, Rowles PM, Lewis AA, Pounder RE. Pathogenesis of Crohn's disease: Multifocal gastrointestinal infarction. *Lancet*. 1989;2(8671):1057–62. doi:10.1016/s0140-6736(89)91078-7
11. García Rodríguez LA, González-Pérez A, Johansson S, Wallander M-A. Risk factors for inflammatory bowel disease in the general population. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22(4):309–15. doi:10.1111/j.1365-2036.2005.02564.x
12. Reif S, Lavy A, Keter D, Broide E, Niv Y, Halak A, Ron Y, Eliakim R, Odes S, Patz J, Fich A, Villa Y, Arber N, Gilat T. Appendectomy is more frequent but not a risk factor in Crohn's disease while being protective in ulcerative colitis: A comparison of surgical procedures in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(3):829–32. doi:10.1111/j.1572-0241.2001.03529.x
13. Russel MG, Dorant E, Brummer RJ, van de Kruijs MA, Muris JW, Bergers JM, Goedhard J, Stockbrügger RW. Appendectomy and the risk of developing ulcerative colitis or Crohn's disease: Results of a large case-control study. South Limburg Inflammatory Bowel Disease Study Group. *Gastroenterology*. 1997;113(2):377–82.

14. Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekblom A. Appendectomy is followed by increased risk of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2003;124(1):40–6. doi:10.1053/gast.2003.50021
15. Bernstein CN, Rawsthorne P, Cheang M, Blanchard JF. A population-based case control study of potential risk factors for IBD. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(5):993–1002. doi:10.1111/j.1572-0241.2006.00381.x
16. Watkins ES. How the pill became a lifestyle drug: The pharmaceutical industry and birth control in the United States since 1960. *Am J Public Health*. 2012;102(8):1462–72. doi:10.2105/AJPH.2012.300706
17. Logan RF. Inflammatory bowel disease incidence: Up, down or unchanged? *Gut*. 1998;42(3):309–11.
18. Godet PG, May GR, Sutherland LR. Meta-analysis of the role of oral contraceptive agents in inflammatory bowel disease. *Gut*. 1995;37(5):668–73.
19. Katschinski B, Fingerle D, Scherbaum B, Goebell H. Oral contraceptive use and cigarette smoking in Crohn's disease. *Dig Dis Sci*. 1993;38(9):1596–600.
20. Wakefield AJ, Sawyerr AM, Hudson M, Dhillon AP, Pounder RE. Smoking, the oral contraceptive pill, and Crohn's disease. *Dig Dis Sci*. 1991;36(8):1147–50.
21. Feeney MA, Murphy F, Clegg AJ, Trebble TM, Sharer NM, Snook JA. A case-control study of childhood environmental risk factors for the development of inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2002;14(5):529–34.
22. Klement E, Cohen RV, Boxman J, Joseph A, Reif S. Breastfeeding and risk of inflammatory bowel disease: A systematic review with meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2004;80(5):1342–52. doi:10.1093/ajcn/80.5.1342
23. Amre DK, D'Souza S, Morgan K, Seidman G, Lambrette P, Grimard G, Israel D, Mack D, Ghadirian P, Deslandres C, Chotard V, Budai B, Law L, Levy E, Seidman EG. Imbalances in dietary consumption of fatty acids, vegetables, and fruits are associated with risk for Crohn's disease in children. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(9):2016–25. doi:10.1111/j.1572-0241.2007.01411.x
24. Dorn SD, Abad JF, Panagopoulos G, Korelitz BI. Clinical characteristics of familial versus sporadic Crohn's disease using the Vienna Classification. *Inflamm Bowel Dis*. 2004;10(3):201–6.
25. Triantafyllidis JK, Emmanouilidis A, Manousos O, Nicolakis D, Kogevinas M. Clinical patterns of Crohn's disease in Greece: A follow-up study of 155 cases. *Digestion*. 2000;61(2):121–8. doi:10.1159/000007744
26. Herrlinger K, Stange EF. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen. *Internist (Berl)*. 2002;44(9):1151–74. ger. doi:10.1007/s00108-003-1008-3
27. Orholm M, Binder V, Sørensen TI, Rasmussen LP, Kyvik KO. Concordance of inflammatory bowel disease among Danish twins. Results of a nationwide study. *Scand J Gastroenterol*. 2000;35(10):1075–81.
28. Karlinger K, Györke T, Makö E, Mester A, Tarján Z. The epidemiology and the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Eur J Radiol*. 2000;35(3):154–67.
29. Hugot JP, Laurent-Puig P, Gower-Rousseau C, Olson JM, Lee JC, Beaugier L, Naom I, Dupas JL, van Gossum A, Orholm M, Bonaiti-Pellie C, Weissenbach J, Mathew CG, Lennard-Jones JE, Cortot A, Colombel JF, Thomas G. Mapping of a susceptibility locus for Crohn's disease on chromosome 16. *Nature*. 1996;379(6568):821–3. doi:10.1038/379821a0

30. Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, Lesage S, Cézard JP, Belaiche J, Almer S, Tysk C, O'Morain CA, Gassull M, Binder V, Finkel Y, Cortot A, Modigliani R, Laurent-Puig P, Gower-Rousseau C, Macry J, Colombel JF, Sahbatou M, Thomas G. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*. 2001;411(6837):599–603. doi:10.1038/35079107
31. Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, Nicolae DL, Chen FF, Ramos R, Britton H, Moran T, Karaliuskas R, Duerr RH, Achkar JP, Brant SR, Bayless TM, Kirschner BS, Hanauer SB, Nuñez G, Cho JH. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*. 2001;411(6837):603–6. doi:10.1038/35079114
32. Duerr RH, Barmada MM, Zhang L, Pfützer R, Weeks DE. High-density genome scan in Crohn disease shows confirmed linkage to chromosome 14q11-12. *Am J Hum Genet*. 2000;66(6):1857–62. doi:10.1086/302947
33. Satsangi J, Parkes M, Louis E, Hashimoto L, Kato N, Welsh K, Terwilliger JD, Lathrop GM, Bell JI, Jewell DP. Two stage genome-wide search in inflammatory bowel disease provides evidence for susceptibility loci on chromosomes 3, 7 and 12. *Nat Genet*. 1996;14(2):199–202. doi:10.1038/ng1096-199
34. Holtmann M, Mudter J, Galle PR, Neurath MF. Das mukosale Immunsystem. *Internist (Berl)*. 2002;43(11):1343–53. doi:10.1007/s00108-002-0681-y
35. Sartor RB. Therapeutic correction of bacterial dysbiosis discovered by molecular techniques. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(43):16413–4. doi:10.1073/pnas.0809363105
36. Kang S, Denman SE, Morrison M, Yu Z, Dore J, Leclerc M, McSweeney CS. Dysbiosis of fecal microbiota in Crohn's disease patients as revealed by a custom phylogenetic microarray. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16(12):2034–42. doi:10.1002/ibd.21319
37. Martinez-Medina M, Aldeguer X, Gonzalez-Huix F, Acero D, Garcia-Gil LJ. Abnormal microbiota composition in the ileocolonic mucosa of Crohn's disease patients as revealed by polymerase chain reaction-denaturing gradient gel electrophoresis. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12(12):1136–45. doi:10.1097/01.mib.0000235828.09305.0c
38. Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, Lakhdari O, Bermúdez-Humarán LG, Gratadoux J-J, Blugeon S, Bridonneau C, Furet J-P, Corthier G, Grangette C, Vasquez N, Pochart P, Trugnan G, Thomas G, Blottière HM, Doré J, Marteau P, Seksik P, Langella P. *Faecali-bacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(43):16731–6. doi:10.1073/pnas.0804812105
39. Manichanh C, Rigottier-Gois L, Bonnaud E, Gloux K, Pelletier E, Frangeul L, Nalin R, Jarrin C, Chardon P, Marteau P, Roca J, Dore J. Reduced diversity of faecal microbiota in Crohn's disease revealed by a metagenomic approach. *Gut*. 2006;55(2):205–11. doi:10.1136/gut.2005.073817
40. Morgan XC, Tickle TL, Sokol H, Gevers D, Devaney KL, Ward DV, Reyes JA, Shah SA, LeLeiko N, Snapper SB, Bousvaros A, Korzenik J, Sands BE, Xavier RJ, Huttenhower C. Dysfunction of the intestinal microbiome in inflammatory bowel disease and treatment. *Genome Biol*. 2012;13(9):R79. doi:10.1186/gb-2012-13-9-r79
41. Gevers D, Kugathasan S, Denson LA, Vázquez-Baeza Y, van Treuren W, Ren B, Schwager E, Knights D, Song SJ, Yassour M, Morgan XC, Kostic AD, Luo C, González A, McDonald D, Haberman Y, Walters T, Baker S, Rosh J, Stephens M, Heyman M, Markowitz J, Baldassano R, Griffiths A, Sylvester F, Mack D, Kim S, Crandall W, Hyams J, Huttenhower C, Knight R, Xavier RJ. The treatment-naïve microbiome in

- new-onset Crohn's disease. *Cell Host Microbe*. 2014;15(3):382–92. doi:10.1016/j.chom.2014.02.005
42. Swidsinski A, Ladhoff A, Pernthaler A, Swidsinski S, Loening-Baucke V, Ortner M, Weber J, Hoffmann U, Schreiber S, Dietel M, Lochs H. Mucosal flora in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2002;122(1):44–54.
 43. Johansson MEV, Gustafsson JK, Holmén-Larsson J, Jabbar KS, Xia L, Xu H, Ghishan FK, Carvalho FA, Gewirtz AT, Sjövall H, Hansson GC. Bacteria penetrate the normally impenetrable inner colon mucus layer in both murine colitis models and patients with ulcerative colitis. *Gut*. 2014;63(2):281–91. doi:10.1136/gutjnl-2012-303207
 44. Darfeuille-Michaud A, Neut C, Barnich N, Lederman E, Di Martino P, Desreumaux P, Gambiez L, Joly B, Cortot A, Colombel JF. Presence of adherent *Escherichia coli* strains in ileal mucosa of patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1998;115(6):1405–13.
 45. Lapaquette P, Glasser A-L, Huett A, Xavier RJ, Darfeuille-Michaud A. Crohn's disease-associated adherent-invasive *E. coli* are selectively favoured by impaired autophagy to replicate intracellularly. *Cell Microbiol*. 2010;12(1):99–113. doi:10.1111/j.1462-5822.2009.01381.x
 46. Darfeuille-Michaud A, Boudeau J, Bulois P, Neut C, Glasser A-L, Barnich N, Bringer M-A, Swidsinski A, Beaugerie L, Colombel J-F. High prevalence of adherent-invasive *Escherichia coli* associated with ileal mucosa in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2004;127(2):412–21.
 47. Khan KJ, Ullman TA, Ford AC, Abreu MT, Abadir A, Marshall JK, Talley NJ, Moayyedi P. Antibiotic therapy in inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(4):661–73. doi:10.1038/ajg.2011.72
 48. Chacon O, Bermudez LE, Barletta RG. Johne's disease, inflammatory bowel disease, and *Mycobacterium paratuberculosis*. *Annu Rev Microbiol*. 2004;58:329–63. doi:10.1146/annurev.micro.58.030603.123726
 49. Feller M, Huwiler K, Stephan R, Altpeter E, Shang A, Furrer H, Pfyffer GE, Jemmi T, Baumgartner A, Egger M. *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* and Crohn's disease: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2007;7(9):607–13. doi:10.1016/S1473-3099(07)70211-6
 50. Xia A, Stempak JM, Grist J, Bressler B, Silverberg MS, Bach H. Effect of inflammatory bowel disease therapies on immunogenicity of *Mycobacterium paratuberculosis* proteins. *Scand J Gastroenterol*. 2014;49(2):157–63. doi:10.3109/00365521.2013.857713
 51. Norman JM, Handley SA, Baldridge MT, Droit L, Liu CY, Keller BC, Kambal A, Monaco CL, Zhao G, Fleshner P, Stappenbeck TS, McGovern DPB, Keshavarzian A, Mutlu EA, Sauk J, Gevers D, Xavier RJ, Wang D, Parkes M, Virgin HW. Disease-specific alterations in the enteric virome in inflammatory bowel disease. *Cell*. 2015;160(3):447–60. doi:10.1016/j.cell.2015.01.002
 52. Hoffmann JC, Autschbach F. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen: Das CED-Handbuch für Klinik und Praxis ; 66 Tabellen: Thieme; 2004.
 53. Best WR, Becktel JM, Singleton JW, Kern F. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology*. 1976;70(3):439–44.
 54. 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.
55. Best WR. Predicting the Crohn's disease activity index from the Harvey-Bradshaw Index. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12(4):304–10. doi:10.1097/01.MIB.0000215091.77492.2a
 56. van Hees PA, van Elteren PH, van Lier HJ, van Tongeren JH. An index of inflammatory activity in patients with Crohn's disease. *Gut*. 1980;21(4):279–86.
 57. 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.
 58. Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet*. 1980;1(8167):514.
 59. Gasche C, Scholmerich J, Brynskov J, D'Haens G, Hanauer SB, Irvine EJ, Jewell DP, Rachmilewitz D, Sachar DB, Sandborn WJ, Sutherland LR. A simple classification of Crohn's disease: Report of the Working Party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. *Inflamm Bowel Dis*. 2000;6(1):8–15.
 60. Louis E, Collard A, Oger AF, Degroote E, Aboul Nasr El Yafi FA, Belaiche J. Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: Changing pattern over the course of the disease. *Gut*. 2001;49(6):777–82.
 61. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel J-F. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: Controversies, consensus, and implications. *Gut*. 2006;55(6):749–53. doi:10.1136/gut.2005.082909
 62. Rioux JD, Silverberg MS, Daly MJ, Steinhart AH, McLeod RS, Griffiths AM, Green T, Brettin TS, Stone V, Bull SB, Bitton A, Williams CN, Greenberg GR, Cohen Z, Lander ES, Hudson TJ, Siminovitch KA. Genomewide search in Canadian families with inflammatory bowel disease reveals two novel susceptibility loci. *Am J Hum Genet*. 2000;66(6):1863–70. doi:10.1086/302913
 63. Russell RK, Drummond HE, Nimmo EE, Anderson N, Smith L, Wilson DC, Gillett PM, McGrogan P, Hassan K, Weaver LT, Bisset M, Mahdi G, Satsangi J. Genotype-phenotype Analysis in Childhood-onset Crohn's Disease: NOD2/CARD15 Variants Consistently Predict Phenotypic Characteristics of Severe Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2005;11(11):955–64. doi:10.1097/01.MIB.0000183423.38037.f3
 64. Sturm A, Atreya R, Bettenworth D, Bokemeyer B, Dignaß A, Ehehalt R, Germer C, Grunert PC, Helwig U, Herrlinger K, Kienle P, Kreis ME, Kucharzik T, Langhorst J, Maaser C, Ockenga J, Ott C, Siegmund B, Zeißig S, Stallmach A. Aktualisierte S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn“ der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) [Internet] [cited 2022 Feb 16];2021. Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-004l_S3_Morbus_Crohn_Diagnostik_Therapie_2021-08.pdf
 65. Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, Adamina M, Armuzzi A, Bachmann O, Bager P, Biancone L, Bokemeyer B, Bossuyt P, Burisch J, Collins P, El-Hussuna A, Ellul P, Frei-Lanter C, Furfaro F, Gingert C, Gionchetti P, Gomollon F, González-Lorenzo M, Gordon H, Hlavaty T, Juillerat P, Katsanos K, Kopylov U, Krustins E, Lytras T, Maaser C, Magro F, Marshall JK, Myrelid P, Pellino G, Rosa I, Sabino J, Savarino E, Spinelli A, Stassen L, Uzzan M, Vavricka S, Verstockt B, Warusavitarne J, Zmora O, Fiorino G. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2020;14(1):4–22. doi:10.1093/ecco-jcc/jjz180

66. Dobsch P, Michels B, Müller-Schilling M, Kandulski A. Therapie mit monoklonalen Antikörpern in der Gastroenterologie [Therapeutic regimens using monoclonal antibodies in gastroenterology]. *Internist (Berl)*. 2019;60(10):1043–58. ger. doi:10.1007/s00108-019-00682-2
67. Stange EF. Entzündliche Darmerkrankungen: Klinik, Diagnostik und Therapie - Online: Videos zur Darmspiegelung mit typischen Befunden. 1st ed.: Schattauer Verlag; 2015.
68. Breese EJ, Michie CA, Nicholls SW, Murch SH, Williams CB, Domizio P, Walker-Smith JA, MacDonald TT. Tumor necrosis factor alpha-producing cells in the intestinal mucosa of children with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 1994;106(6):1455–66.
69. Reinecker HC, Steffen M, Witthoeft T, Pflueger I, Schreiber S, MacDermott RP, Raedler A. Enhanced secretion of tumour necrosis factor-alpha, IL-6, and IL-1 beta by isolated lamina propria mononuclear cells from patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *Clin Exp Immunol*. 1993;94(1):174–81.
70. Parsi MA, Achkar J-P, Richardson S, Katz J, Hammel JP, Lashner BA, Brzezinski A. Predictors of response to infliximab in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2002;123(3):707–13.
71. Colombel J-F, Loftus EV, Tremaine WJ, Egan LJ, Harmsen WS, Schleck CD, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease: The Mayo clinic experience in 500 patients. *Gastroenterology*. 2004;126(1):19–31.
72. Vermeire S, Noman M, van Assche G, Baert F, D'Haens G, Rutgeerts P. Effectiveness of concomitant immunosuppressive therapy in suppressing the formation of antibodies to infliximab in Crohn's disease. *Gut*. 2007;56(9):1226–31. doi:10.1136/gut.2006.099978
73. Reinisch W, Haas T, Kaser A, Petritsch W, Vogelsang H, Feichtenschlager T, Novacek G, Siebert F, Tilg H, Knoflach P. Adalimumab in der Behandlung des Morbus Crohn - ein Konsensus der Arbeitsgruppe Chronisch Entzündliche Darmerkrankungen der Österreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie [Adalimumab for the treatment of Crohn's disease - consensus paper of the Working Group "chronic inflammatory bowel diseases" of the Austrian Society for Gastroenterology and Hepatology]. *Z Gastroenterol*. 2009;47(4):372–80. ger. doi:10.1055/s-0028-1109218
74. Osterman MT, Sandborn WJ, Colombel J-F, Peyrin-Biroulet L, Robinson AM, Zhou Q, Lewis JD. Crohn's Disease Activity and Concomitant Immunosuppressants Affect the Risk of Serious and Opportunistic Infections in Patients Treated With Adalimumab. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(12):1806–15. doi:10.1038/ajg.2016.433
75. Osterman MT, Sandborn WJ, Colombel J-F, Robinson AM, Lau W, Huang B, Pollack PF, Thakkar RB, Lewis JD. Increased risk of malignancy with adalimumab combination therapy, compared with monotherapy, for Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2014;146(4):941–9. doi:10.1053/j.gastro.2013.12.025
76. Cingoz O. Ustekinumab. *MAbs*. 2009;1(3):216–21.
77. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, Blank MA, Johanss 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. *N Engl J Med*. 2016;375(20):1946–60. doi:10.1056/NEJMoa1602773

78. Sandborn WJ, Feagan BG, Fedorak RN, Scherl E, Fleisher MR, Katz S, Johannis J, Blank M, Rutgeerts P. A randomized trial of Ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2008;135(4):1130–41. doi:10.1053/j.gastro.2008.07.014
79. Poole RM. Vedolizumab: First global approval. *Drugs*. 2014;74(11):1293–303. doi:10.1007/s40265-014-0253-1
80. Herrlinger K, Fellermann K, Stange EF. Therapie chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen. Standards, Kontroversen und Perspektiven [Therapy of chronic inflammatory bowel diseases. Standards, controversies and perspectives]. *Internist (Berl)*. 2014;55(8):906–17. ger. doi:10.1007/s00108-013-3442-1
81. Kroesen AJ, Buhr HJ. Morbus Crohn. *Coloproctol*. 2006;28(1):27–40. doi:10.1007/s00053-006-5204-1
82. 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):563–71; discussion 571–3.
83. Kroesen AJ, Buhr HJ. New aspects of surgical therapy of recurrent Crohn's disease. *Yonsei Med J*. 2000;41(1):1–7. doi:10.3349/ymj.2000.41.1.1
84. Penner RM, Madsen KL, Fedorak RN. Postoperative Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2005;11(8):765–77.
85. Thon KP, Voggenreiter B, Stange EF. Chronic Inflammatory Disease. *Viszeralchirurgie*. 2004;39(4):322–6. doi:10.1055/s-2004-822813
86. Tichansky D, Cagir B, Yoo E, Marcus SM, Fry RD. Strictureplasty for Crohn's disease: Meta-analysis. *Dis Colon Rectum*. 2000;43(7):911–9.
87. Michelassi F. Side-to-side isoperistaltic strictureplasty for multiple Crohn's strictures. *Dis Colon Rectum*. 1996;39(3):345–9.
88. Wolf A-M. Anastomoseninsuffizienz im Gastrointestinaltrakt. *Chirurg*. 2002;73(4):394–407. doi:10.1007/s00104-002-0439-z
89. Iesalnieks I, Zülke C, Schlitt HJ. Temporäres Stoma bei Patienten mit M. Crohn: Risiken und Prognose der Rückverlagerung. *Zentralbl Chir*. 2011;(02):136. doi:10.1055/s-0031-1289033
90. Brand M, Dujovny N. Preoperative Considerations and Creation of Normal Ostomies. *Clin Colon Rectal Surg*. 2008;21(1):5–16. doi:10.1055/s-2008-1055316
91. Persson E, Berndtsson I, Carlsson E, Hallén A-M, Lindholm E. Stoma-related complications and stoma size - a 2-year follow up. *Colorectal Dis*. 2010;12(10):971–6. doi:10.1111/j.1463-1318.2009.01941.x
92. Yamamoto T, Keighley MR. Long-term outcome of total colectomy and ileostomy for Crohn disease. *Scand J Gastroenterol*. 1999;34(3):280–6.
93. Kaoutzanis C, Pannucci CJ, Sherick D. Use of gracilis muscle as a “walking” flap for repair of a rectovaginal fistula. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. 2013;66(7):e197–e200. doi:10.1016/j.bjps.2013.03.002
94. Troja A, Käse P, El-Sourani N, Raab H-R, Antolovic D. Treatment of recurrent rectovaginal/pouch-vaginal fistulas by gracilis muscle transposition – a single center experience. *Journal of Visceral Surgery*. 2013;150(6):379–82. doi:10.1016/j.jviscsurg.2013.08.002
95. Leong AP, Londono-Schimmer EE, Phillips RK. Life-table analysis of stomal complications following ileostomy. *Br J Surg*. 1994;81(5):727–9.

96. Takahashi K-i, 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
97. 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
98. Horisberger K, Kienle P. Chirurgie beim M. Crohn [Surgery in Crohn's disease]. *Chirurg.* 2015;86(11):1083–94. ger. doi:10.1007/s00104-015-0099-4
99. Sandborn WJ, Fazio VW, Feagan BG, Hanauer SB. AGA technical review on perianal Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2003;125(5):1508–30.
100. Post S, Herfarth C, Böhm E, Timmermanns G, Schumacher H, Schürmann G, Golling M. The impact of disease pattern, surgical management, and individual surgeons on the risk for relaparotomy for recurrent Crohn's disease. *Ann Surg.* 1996;223(3):253–60.
101. Krähenbühl L, Büchler MW. Pathophysiologie, Klinik und Therapie des Kurzdarmsyndroms. *Chirurg.* 1997;68(6):559–67. doi:10.1007/s001040050230
102. Barkun AN, Love J, Gould M, Pluta H, Steinhart H. Bile acid malabsorption in chronic diarrhea: Pathophysiology and treatment. *Can J Gastroenterol.* 2013;27(11):653–9. doi:10.1155/2013/485631
103. Schütz T, Lochs H. Kurzdarmsyndrom. *Gastroenterologe.* 2009;4(1):27–34. doi:10.1007/s11377-008-0240-8
104. Koop I. Gastroenterologie compact: Alles für Klinik und Praxis. 3., vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2013.
105. Iesalnieks I, Dederichs F, Kilger A, Schlitt HJ, Agha A. Postoperative Komplikationen nach Darmresektionen bei Patienten mit Morbus Crohn: Risiko, Behandlung, Prävention [Postoperative morbidity after bowel resections in patients with Crohn's disease: risk, management strategies, prevention]. *Z Gastroenterol.* 2012;50(6):595–600. ger. doi:10.1055/s-0031-1299462
106. Nguyen GC, Munsell M, Harris ML. Nationwide prevalence and prognostic significance of clinically diagnosable protein-calorie malnutrition in hospitalized inflammatory bowel disease patients. *Inflamm Bowel Dis.* 2008;14(8):1105–11. doi:10.1002/ibd.20429
107. Bischoff S, Koletzko B, Lochs H, Meier R. S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) in Zusammenarbeit mit der Gesellschaft für klinische Ernährung der Schweiz (GESKES), der Österreichischen Arbeitsgemeinschaft für klinische Ernährung (AKE) und der Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). *Aktuel Ernährungsmed.* 2014;39(03):e72–e98. doi:10.1055/s-0034-1370084
108. Lochs H, Dejong C, Hammarqvist F, Hebuterne X, Leon-Sanz M, Schütz T, van Gemert W, van Gossum A, Valentini L, Lübke H, Bischoff S, Engelmann N, Thul P. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Gastroenterology. *Clin Nutr.* 2006;25(2):260–74. doi:10.1016/j.clnu.2006.01.007
109. Lochs H, Allison SP, Meier R, Pirlich M, Kondrup J, Schneider S, van den Berghe G, Pichard C. Introductory to the ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Terminology, definitions and general topics. *Clin Nutr.* 2006;25(2):180–6. doi:10.1016/j.clnu.2006.02.007

110. Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, Johnston N, Whittaker S, Mendelson RA, Jeejeebhoy KN. What is subjective global assessment of nutritional status? *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1987;11(1):8–13. doi:10.1177/014860718701100108
111. Preiß JC, Bokemeyer B, Buhr HJ, Dignaß A, Häuser W, Hartmann F, Herrlinger KR, Kaltz B, Kienle P, Kruis W, Kucharzik T, Langhorst J, Schreiber S, Siegmund B, Stallmach A, Stange EF, Stein J, Hoffmann JC. Aktualisierte S3-Leitlinie--"Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn" 2014 [Updated German clinical practice guideline on "Diagnosis and treatment of Crohn's disease" 2014]. *Z Gastroenterol.* 2014;52(12):1431–84. ger. doi:10.1055/s-0034-1385199
112. Colombel JF, Loftus EV, Tremaine WJ, Pemberton JH, Wolff BG, Young-Fadok T, Harmsen WS, Schleck CD, Sandborn WJ. Early postoperative complications are not increased in patients with Crohn's disease treated perioperatively with infliximab or immunosuppressive therapy. *Am J Gastroenterol.* 2004;99(5):878–83. doi:10.1111/j.1572-0241.2004.04148.x
113. 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
114. Iesalnieks I, Kilger A, Glass H, Müller-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
115. 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. *J Crohns Colitis.* 2015;9(3):293–301. doi:10.1093/ecco-jcc/jju028
116. 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
117. Bruewer M, Utech M, Rijcken EJM, Anthoni C, Laukoetter MG, Kersting S, Senninger N, Krieglstein CF. Preoperative steroid administration: Effect on morbidity among patients undergoing intestinal bowel resection for Crohn's disease. *World J Surg.* 2003;27(12):1306–10. doi:10.1007/s00268-003-6972-1
118. HIRSCH JE, CAMPBELL FB, CAMPBELL JG. Preoperative antibiotic and mechanical preparation of the colon. *Dis Colon Rectum.* 1959;2:562–4. doi:10.1007/BF02617009
119. Barker K, Graham NG, Mason MC, Dombal FT de, Goligher JC. The relative significance of preoperative oral antibiotics, mechanical bowel preparation, and preoperative peritoneal contamination in the avoidance of sepsis after radical surgery for ulcerative colitis and Crohn's disease of the large bowel. *Br J Surg.* 1971;58(4):270–3.
120. STONE HH, HOOPER CA, KOLB LD, GEHEBER CE, DAWKINS EJ. Antibiotic Prophylaxis in Gastric, Biliary and Colonic Surgery. *Ann Surg.* 1976;184(4):443–52. doi:10.1097/00006558-197610000-00007
121. Stokes EJ, Waterworth PM, Franks V, Watson B, Clark CG. Short term routine antibiotic prophylaxis in surgery. *Br. J. Surg.* 1974;61(9):739–42. doi:10.1002/bjs.1800610917
122. Clarke JS, Condon RE, Bartlett JG, Gorbach SL, Nichols RL, Ochi S. Preoperative oral antibiotics reduce septic complications of colon operations: Results of prospective, randomized, double-blind clinical study. *Ann Surg.* 1977;186(3):251–9.

123. Matheson DM, Arabi Y, Baxter-Smith D, Alexander-Williams J, Keighley MRB. Randomized multicentre trial of oral bowel preparation and antimicrobials for elective colorectal operations. *Br. J. Surg.* 1978;65(9):597–600. doi:10.1002/bjs.1800650902
124. Bröte L, Gillquist J, Höjer H. Prophylactic cephalothin in gastrointestinal surgery. *Acta Chir Scand.* 1976;142(3):238–45.
125. Espin-Basany E, Sanchez-Garcia JL, Lopez-Cano M, Lozoya-Trujillo R, Medarde-Ferrer M, Armadans-Gil L, Alemany-Vilches L, Armengol-Carrasco M. Prospective, randomised study on antibiotic prophylaxis in colorectal surgery. Is it really necessary to use oral antibiotics? *Int J Colorectal Dis.* 2005;20(6):542–6. doi:10.1007/s00384-004-0736-8
126. Nichols RL, Condon RE, Gorbach SL, Nyhus LM. Efficacy of preoperative antimicrobial preparation of the bowel. *Ann Surg.* 1972;176(2):227–32.
127. Nichols RL, Broido P, Condon RE, Gorbach SL, Nyhus LM. Effect of preoperative neomycin-erythromycin intestinal preparation on the incidence of infectious complications following colon surgery. *Ann Surg.* 1973;178(4):453–62.
128. WASHINGTON JA, DEARING WH, JUDO ES, ELVEBACK LR. Effect of Preoperative Antibiotic Regimen on Development of Infection after Intestinal Surgery. *Ann Surg.* 1974;180(4):567–72. doi:10.1097/00000658-197410000-00021
129. Goldring J, Mcnaught W, Scott A, Gillespie G. PROPHYLACTIC ORAL ANTIMICROBIAL AGENTS IN ELECTIVE COLONIC SURGERY. *The Lancet.* 1975;306(7943):997–1000. doi:10.1016/S0140-6736(75)90289-5
130. Nichols RL, Smith JW, Garcia RY, Waterman RS, Holmes JW. Current practices of preoperative bowel preparation among North American colorectal surgeons. *Clin Infect Dis.* 1997;24(4):609–19.
131. Burke P, Mealy K, Gillen P, Joyce W, Traynor O, Hyland J. Requirement for bowel preparation in colorectal surgery. *Br. J. Surg.* 1994;81(6):907–10. doi:10.1002/bjs.1800810639
132. Irving AD, Scrimgeour D. Mechanical bowel preparation for colonic resection and anastomosis. *Br. J. Surg.* 1987;74(7):580–1. doi:10.1002/bjs.1800740711
133. Santos JCM, Batista J, Sirimarco MT, Guimarães AS, Levy CE. Prospective randomized trial of mechanical bowel preparation in patients undergoing elective colorectal surgery. *Br. J. Surg.* 1994;81(11):1673–6. doi:10.1002/bjs.1800811139
134. Kehlet H, Mogensen T. Hospital stay of 2 days after open sigmoidectomy with a multimodal rehabilitation programme. *Br J Surg.* 1999;86(2):227–30. doi:10.1046/j.1365-2168.1999.01023.x
135. Obermaier R. Fast-Track-Kolon-Chirurgie - ein multimodales, perioperatives Behandlungskonzept zur Senkung der postoperativen Morbidität. *Viszeralchirurgie.* 2006;41(6):411–4. doi:10.1055/s-2006-942330
136. Mahajna A, Krausz M, Rosin D, Shabtai M, Hershko D, Ayalon A, Zmora O. Bowel preparation is associated with spillage of bowel contents in colorectal surgery. *Dis Colon Rectum.* 2005;48(8):1626–31. doi:10.1007/s10350-005-0073-1
137. Güenaga KF, Matos D, Wille-Jørgensen P. Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(9):CD001544. doi:10.1002/14651858.CD001544.pub4
138. Jung B, Pählman L, Nyström P-O, Nilsson E. Multicentre randomized clinical trial of mechanical bowel preparation in elective colonic resection. *Br J Surg.* 2007;94(6):689–95. doi:10.1002/bjs.5816

139. Gustafsson UO, Scott MJ, Schwenk W, Demartines N, Roulin D, Francis N, McNaught CE, Macfie J, Liberman AS, Soop M, Hill A, Kennedy RH, Lobo DN, Fearon K, Ljungqvist O. Guidelines for perioperative care in elective colonic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations. *World J Surg.* 2013;37(2):259–84. doi:10.1007/s00268-012-1772-0
140. Kiran RP, Murray ACA, Chiuzan C, Estrada D, Forde K. Combined preoperative mechanical bowel preparation with oral antibiotics significantly reduces surgical site infection, anastomotic leak, and ileus after colorectal surgery. *Ann Surg.* 2015;262(3):416–25; discussion 423–5. doi:10.1097/SLA.0000000000001416
141. Morris MS, Graham LA, Chu DI, Cannon JA, Hawn MT. Oral Antibiotic Bowel Preparation Significantly Reduces Surgical Site Infection Rates and Readmission Rates in Elective Colorectal Surgery. *Ann Surg.* 2015;261(6):1034–40. doi:10.1097/SLA.0000000000001125
142. Scarborough JE, Mantyh CR, Sun Z, Migaly J. Combined Mechanical and Oral Antibiotic Bowel Preparation Reduces Incisional Surgical Site Infection and Anastomotic Leak Rates After Elective Colorectal Resection: An Analysis of Colectomy-Targeted ACS NSQIP. *Ann Surg.* 2015;262(2):331–7. doi:10.1097/SLA.0000000000001041
143. 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
144. Yamamoto T, Allan RN, Keighley MR. Risk factors for intra-abdominal sepsis after surgery in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum.* 2000;43(8):1141–5.
145. 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. doi:10.1016/S0039-6060(03)00298-8
146. Tzivanakis A, Singh JC, Guy RJ, Travis SPL, 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
147. 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
148. 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
149. 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
150. Maartense S, Dunker MS, Slors JF, Cuesta MA, Pierik EG, Gouma DJ, Hommes DW, Sprangers MA, Bemelman WA. Laparoscopic-assisted versus open ileocolic resection for Crohn's disease: A randomized trial. *Ann Surg.* 2006;243(2):143–9. doi:10.1097/01.sla.0000197318.37459.ec
151. Hildebrandt U, Kessler K, Plusczyk T, Pistorius G, Vollmar B, Menger MD. Comparison of surgical stress between laparoscopic and open colonic resections. *Surg Endosc.* 2003;17(2):242–6. doi:10.1007/s00464-001-9148-9

152. 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.
153. Appau KA, Fazio VW, Shen B, Church JM, Lashner B, Remzi F, Brzezinski A, Strong SA, Hammel J, Kiran RP. Use of infliximab within 3 months of ileocolonic resection is associated with adverse postoperative outcomes in Crohn's patients. *J Gastrointest Surg.* 2008;12(10):1738–44. doi:10.1007/s11605-008-0646-0
154. 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
155. 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. *J Crohns Colitis.* 2015;9(6):483–91. doi:10.1093/ecco-jcc/jjv051
156. Yamamoto T, Kotze P, Suzuki Y, Spinelli A, Danese S, Saad-Hossne R, Teixeira F, Albuquerque I, Silva R, Barcelos I, Yamada A, Kotze L, Sacchi M. DOP098 The risk of postoperative complications following preoperative immunosuppressive therapy in patients undergoing ileocolonic resection for Crohn's disease. *Journal of Crohn's and Colitis.* 2014;8:S62. doi:10.1016/S1873-9946(14)60123-9
157. Telem DA, Chin EH, Nguyen SQ, Divino CM. Risk factors for anastomotic leak following colorectal surgery: A case-control study. *Arch Surg.* 2010;145(4):371-6; discussion 376. doi:10.1001/archsurg.2010.40
158. Ghoneima AS, Flashman K, Dawe V, Baldwin E, Celentano V. High risk of septic complications following surgery for Crohn's disease in patients with preoperative anaemia, hypoalbuminemia and high CRP. *Int J Colorectal Dis.* 2019;34(12):2185–8. doi:10.1007/s00384-019-03427-7
159. 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 Dis.* 2019;22(5):554–61. doi:10.1111/codi.14922
160. Zhu Y, Zhou W, Qi W, Liu W, Chen M, Zhu H, Xiang J, Xie Q, Chen P. Body mass index is a practical preoperative nutritional index for postoperative infectious complications after intestinal resection in patients with Crohn's disease. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(23):e7113. doi:10.1097/MD.00000000000007113
161. Iesalnieks I, Spinelli A, Frasson M, Di Candido F, Scheef B, Horesh N, Iborra M, Schlitt HJ, El-Hussuna A. Risk of postoperative morbidity in patients having bowel resection for colonic Crohn's disease. *Tech Coloproctol.* 2018;22(12):947–53. doi:10.1007/s10151-018-1904-0
162. 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. *Diseases of the Colon & Rectum.* 2012;55(11):1125–30. doi:10.1097/DCR.0b013e318267c74c
163. 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
164. Abera 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. doi:10.1016/S0016-5085(03)00883-7
165. Kühn F, Nixdorf M, Schwandner F, Klar E. Risikofaktoren für einen frühen OP-Zeitpunkt und chirurgische Komplikationen bei Morbus Crohn [Risk Factors for Early Surgery and Surgical Complications in Crohn's Disease]. *Zentralbl Chir*. 2018;143(6):596–602. ger. doi:10.1055/a-0645-1489
 166. Heerasing N, Thompson B, Hendy P, Heap GA, Walker G, Bethune R, Mansfield S, Calvert C, Kennedy NA, Ahmad T, Goodhand JR. Exclusive enteral nutrition provides an effective bridge to safer interval elective surgery for adults with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(5):660–9. doi:10.1111/apt.13934
 167. O'Brien SJ, Chen RC, Stephen VT, Jorden J, Farmer R, Manek S, Schmidt M, Pan J, Rai S, Galandiuk S. Preoperative Opioid Prescription Is Associated With Major Complications in Crohn's Patients Undergoing Elective Ileocolic Resection. *Dis Colon Rectum*. 2020;63(8):1090–101. doi:10.1097/DCR.0000000000001571
 168. Li Y, Stocchi L, Cherla D, Liu X, Remzi FH. Association of Preoperative Narcotic Use With Postoperative Complications and Prolonged Length of Hospital Stay in Patients With Crohn Disease. *JAMA Surg*. 2016;151(8):726–34. doi:10.1001/jamasurg.2015.5558
 169. Suding P, Jensen E, Abramson MA, Itani K, Wilson SE. Definitive risk factors for anastomotic leaks in elective open colorectal resection. *Arch Surg*. 2008;143(9):907–11; discussion 911–2. doi:10.1001/archsurg.143.9.907
 170. Marchal L, D'Haens G, van Assche G, Vermeire S, Noman M, Ferrante M, Hiele M, Bueno De Mesquita M, D'Hoore A, Penninckx F, Rutgeerts P. The risk of post-operative complications associated with infliximab therapy for Crohn's disease: A controlled cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;19(7):749–54. doi:10.1111/j.1365-2036.2004.01904.x
 171. 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
 172. Xu Y, Yang L, An P, Zhou B, Liu G. Meta-Analysis: The Influence of Preoperative Infliximab Use on Postoperative Complications of Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2019;25(2):261–9. doi:10.1093/ibd/izy246
 173. 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
 174. 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
 175. Yang Z-P, Hong L, Wu Q, Wu K-C, Fan D-M. Preoperative infliximab use and postoperative complications in Crohn's disease: A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg*. 2014;12(3):224–30. doi:10.1016/j.ijssu.2013.12.015
 176. Samimi R, Flasar MH, Kavic S, Tracy K, Cross RK. Outcome of medical treatment of stricturing and penetrating Crohn's disease: A retrospective study. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16(7):1187–94. doi:10.1002/ibd.21160

177. 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
178. 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. *Dis Colon Rectum*. 2009;52(8):1387–94. doi:10.1007/DCR.0b013e3181a7ba96
179. Zhang T, Yang J, Ding C, Li Y, Gu L, Wei Y, Cao L, Gong J, Zhu W, Li N, Li J. Preoperative Intra-abdominal Sepsis, Not Penetrating Behavior Itself, Is Associated With Worse Postoperative Outcome After Bowel Resection for Crohn Disease: A Retrospective Cohort Study. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(45):e1987. doi:10.1097/MD.0000000000001987
180. Dindo D, Demartines N, Clavien P-A. Classification of surgical complications: A new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. 2004;240(2):205–13. doi:10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae
181. 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
182. Adamina M, Gerasimidis K, Sigall-Boneh R, Zmora O, van Buck Overstraeten A de, Campmans-Kuijpers M, Ellul P, Katsanos K, Kotze P, Noor N, Schäfli-Thurnherr J, Vavricka S, Wall C, Wierdsma N, Yassin N, Lomer M. Perioperative dietary therapy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2020;14(4):431–44. doi:10.1093/ecco-jcc/jjz160
183. Hansen T, Duerksen DR. Enteral Nutrition in the Management of Pediatric and Adult Crohn's Disease. *Nutrients*. 2018;10(5):537. doi:10.3390/nu10050537
184. Ge X, Tang S, Yang X, Liu W, Ye L, Yu W, Xu H, Cao Q, Zhou W, Cai X. The role of exclusive enteral nutrition in the preoperative optimization of laparoscopic surgery for patients with Crohn's disease: A cohort study. *Int J Surg*. 2019;65:39–44. doi:10.1016/j.ijssu.2019.03.012
185. Li G, Ren J, Wang G, Hu D, Gu G, Liu S, Ren H, Wu X, Li J. Preoperative exclusive enteral nutrition reduces the postoperative septic complications of fistulizing Crohn's disease. *Eur J Clin Nutr*. 2014;68(4):441–6. doi:10.1038/ejcn.2014.16
186. 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
187. Rocha A, Bessa I, Lago P, Santos MD, Leite J, Castro-Poças F. Preoperative Enteral Nutrition and Surgical Outcomes in Adults with Crohn's Disease: A Systematic Review. *GE Port J Gastroenterol*. 2019;26(3):184–95. doi:10.1159/000494674
188. Wall CL, Gearry RB, Day AS. Treatment of Active Crohn's Disease with Exclusive and Partial Enteral Nutrition: A Pilot Study in Adults. *Inflamm Intest Dis*. 2018;2(4):219–27. doi:10.1159/000489630
189. Cohen-Dolev N, Sladek M, Hussey S, Turner D, Veres G, Koletzko S, Martin de Carpi J, Staiano A, Shaoul R, Lionetti P, Amil Dias J, Paerregaard A, Nuti F, Pfeffer Gik T, Ziv-Baran T, Ben Avraham Shulman S, Sarbagili Shabat C, Sigall Boneh R, Russell

- RK, Levine A. Differences in Outcomes Over Time With Exclusive Enteral Nutrition Compared With Steroids in Children With Mild to Moderate Crohn's Disease: Results From the GROWTH CD Study. *J Crohns Colitis*. 2018;12(3):306–12. doi:10.1093/ecco-jcc/jjx150
190. Luo Y, Yu J, Zhao H, Lou J, Chen F, Peng K, Chen J. Short-Term Efficacy of Exclusive Enteral Nutrition in Pediatric Crohn's Disease: Practice in China. *Gastroenterol Res Pract*. 2015;(Article ID 428354). doi:10.1155/2015/428354
 191. Yu Y, Chen K-C, Chen J. Exclusive enteral nutrition versus corticosteroids for treatment of pediatric Crohn's disease: A meta-analysis. *World J Pediatr*. 2019;15(1):26–36. doi:10.1007/s12519-018-0204-0
 192. Heuschkel RB, Menache CC, Megerian JT, Baird AE. Enteral nutrition and corticosteroids in the treatment of acute Crohn's disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000;31(1):8–15. doi:10.1097/00005176-200007000-00005
 193. Rombeau JL, Barot LR, Williamson CE, Mullen JL. Preoperative total parenteral nutrition and surgical outcome in patients with inflammatory bowel disease. *The American Journal of Surgery*. 1982;143(1):139–43. doi:10.1016/0002-9610(82)90144-1
 194. Jacobson S. Early postoperative complications in patients with Crohn's disease given and not given preoperative total parenteral nutrition. *Scand J Gastroenterol*. 2012;47(2):170–7. doi:10.3109/00365521.2011.648954
 195. Lashner BA, Evans AA, Hanauer SB. Preoperative total parenteral nutrition for bowel resection in Crohn's disease. *Dig Dis Sci*. 1989;34(5):741–6. doi:10.1007/bf01540346
 196. Ostro MJ, Greenberg GR, Jeejeebhoy KN. Total parenteral nutrition and complete bowel rest in the management of Crohn's disease. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1985;9(3):280–7. doi:10.1177/0148607185009003280
 197. Shin IS, Seok H, Eun YH, Lee Y-B, Lee S-E, Kim ER, Chang DK, Kim Y-H, Hong SN. Wernicke's encephalopathy after total parenteral nutrition in patients with Crohn's disease. *Intest Res*. 2016;14(2):191–6. doi:10.5217/ir.2016.14.2.191
 198. He X, Lin X, Lian L, Huang J, Yao Q, Chen Z, Fan D, Wu X, Lan P. Preoperative Percutaneous Drainage of Spontaneous Intra-Abdominal Abscess in Patients With Crohn's Disease. *J Clin Gastroenterol*. 2015;49(9):e82–e90. doi:10.1097/MCG.0000000000000219
 199. Lobatón T, Guardiola J, Rodriguez-Moranta F, Millán-Scheiding M, Peñalva M, Oca J de, Biondo S. Comparison of the long-term outcome of two therapeutic strategies for the management of abdominal abscess complicating Crohn's disease: Percutaneous drainage or immediate surgical treatment. *Colorectal Dis*. 2013;15(10):1267–72. doi:10.1111/codi.12419
 200. Xie Y, Zhu W, Li N, Li J. The outcome of initial percutaneous drainage versus surgical drainage for intra-abdominal abscesses in Crohn's disease. *Int J Colorectal Dis*. 2012;27(2):199–206. doi:10.1007/s00384-011-1338-x
 201. Gutierrez A, Lee H, Sands BE. Outcome of Surgical Versus Percutaneous Drainage of Abdominal and Pelvic Abscesses in Crohn's Disease. *Am J Gastroenterology*. 2006;101(10):2283–9. doi:10.1111/j.1572-0241.2006.00757.x
 202. Bermejo F, Garrido E, Chaparro M, Gordillo J, Mañosa M, Algaba A, López-Sanromán A, Gisbert JP, García-Planella E, Guerra I, Domènech E. Efficacy of Different Therapeutic Options for Spontaneous Abdominal Abscesses in Crohn's Disease: Are Antibiotics Enough? *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18(8):1509–14. doi:10.1002/ibd.21865

203. Nguyen DL, Sandborn WJ, Loftus EV, Larson DW, Fletcher JG, Becker B, Mandrekar J, Harmsen WS, Bruining DH. Similar Outcomes of Surgical and Medical Treatment of Intra-abdominal Abscesses in Patients With Crohn's Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2012;10(4):400–4. doi:10.1016/j.cgh.2011.11.023
204. Clancy C, Boland T, Deasy J, McNamara D, Burke JP. A Meta-analysis of Percutaneous Drainage Versus Surgery as the Initial Treatment of Crohn's Disease-related Intra-abdominal Abscess. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2016;10(2):202–8. doi:10.1093/ecco-jcc/jjv198
205. Lee H, Kim Y-H, Kim JH, Chang DK, Son HJ, Rhee P-L, Kim JJ, Paik SW, Rhee JC. Nonsurgical treatment of abdominal or pelvic abscess in consecutive patients with Crohn's disease. *Digestive and Liver Disease*. 2006;38(9):659–64. doi:10.1016/j.dld.2005.12.001
206. Golfieri R, Cappelli A, Giampalma E, Rizzello F, Gionchetti P, Laureti S, Poggioli G, Campieri M. CT-guided percutaneous pelvic abscess drainage in Crohn's disease. *Tech Coloproctol*. 2006;10(2):99–105. doi:10.1007/s10151-006-0260-7
207. Müller-Wille R, Iesalnieks I, Dornia C, Ott C, Jung EM, Friedrich C, Schill G, Hoffstetter P, Zorger N, Schreyer AG. Influence of percutaneous abscess drainage on severe postoperative septic complications in patients with Crohn's disease. *Int J Colorectal Dis*. 2011;26(6):769–74. doi:10.1007/s00384-011-1135-6
208. Jawhari, Kamm, Ong, Forbes, Bartram, Hawley. Intra-abdominal and pelvic abscess in Crohn's disease: Results of non-invasive and surgical management. *Br. J. Surg*. 1998;85(3):367–71. doi:10.1046/j.1365-2168.1998.00575.x
209. Bafford AC, Coakley B, Powers S, Greenwald D, Ha CY, Weintraub J, Chessin DB, Gorfine SR, Bauer JJ. The clinical impact of preoperative percutaneous drainage of abdominopelvic abscesses in patients with Crohn's disease. *Int J Colorectal Dis*. 2012;27(7):953–8. doi:10.1007/s00384-011-1401-7
210. da Luz Moreira A, Stocchi L, Tan E, Tekkis PP, Fazio VW. Outcomes of Crohn's disease presenting with abdominopelvic abscess. *Dis Colon Rectum*. 2009;52(5):906–12. doi:10.1007/DCR.0b013e31819f27c3
211. 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 Dis*. 2012;14(2):188–93. doi:10.1111/j.1463-1318.2011.02578.x
212. 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
213. Bolckmans R, Singh S, Ratnatunga K, Wickramasinghe D, Sahn K, Adegbola S, Kalman D, Jones H, Travis S, Warusavitarne J, Myrelid P, George B. Temporary faecal diversion in ileocolic resection for Crohn's disease: Is there an impact on long-term surgical recurrence? *Colorectal Dis*. 2019;22(4):430–8. doi:10.1111/codi.14895
214. van der Sluis FFJ, Schouten N, Graaf PW de, Karsten TM, Stassen LP. Temporary end ileostomy with subcutaneously buried efferent limb: Results and potential advantages. *Dig Surg*. 2010;27(5):403–8. doi:10.1159/000318773
215. Neary PM, Aiello AC, Stocchi L, Shawki S, Hull T, Steele SR, Delaney CP, Holubar SD. High-Risk Ileocolic Anastomoses for Crohn's Disease: When Is Diversion Indicated? *Journal of Crohn's and Colitis*. 2019;13(7):856–63. doi:10.1093/ecco-jcc/jjz004

216. 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
217. Wang X, Shen B. Management of Crohn's Disease and Complications in Patients With Ostomies. *Inflamm Bowel Dis.* 2018;24(6):1167–84. doi:10.1093/ibd/izy025
218. Miguel Velasco M de, Jiménez Escovar F, Parajó Calvo A. Estado actual de la prevención y tratamiento de las complicaciones de los estomas. *Revisión de conjunto. Cirugía Española.* 2014;92(3):149–56. doi:10.1016/j.ciresp.2013.09.011
219. 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
220. Musters GD, Atema JJ, van Westreenen HL, Buskens CJ, Bemelman WA, Tanis PJ. Ileostomy closure by colorectal surgeons results in less major morbidity: Results from an institutional change in practice and awareness. *Int J Colorectal Dis.* 2016;31(3):661–7. doi:10.1007/s00384-015-2478-1
221. Saha AK, Tapping CR, Foley GT, Baker RP, Sagar PM, Burke DA, Sue-Ling HM, Finan PJ. Morbidity and mortality after closure of loop ileostomy. *Colorectal Dis.* 2009;11(8):866–71. doi:10.1111/j.1463-1318.2008.01708.x
222. Zmora O, Wexner SD, Hajjar L, Park T, Efron JE, Nogueras JJ, Weiss EG. Trends in preparation for colorectal surgery: Survey of the members of the American Society of Colon and Rectal Surgeons. *Am Surg.* 2003;69(2):150–4.
223. Miettinen RP, Laitinen ST, Mäkelä JT, Pääkkönen ME. Bowel preparation with oral polyethylene glycol electrolyte solution vs. no preparation in elective open colorectal surgery: Prospective, randomized study. *Diseases of the Colon & Rectum.* 2000;43(5):669–75; discussion 675–7. doi:10.1007/bf02235585
224. Cannon JA, Altom LK, Deierhoi RJ, Morris M, Richman JS, Vick CC, Itani KM, Hawn MT. Preoperative oral antibiotics reduce surgical site infection following elective colorectal resections. *Dis Colon Rectum.* 2012;55(11):1160–6. doi:10.1097/DCR.0b013e3182684fac
225. Althumairi AA, Canner JK, Pawlik TM, Schneider E, Nagarajan N, Safar B, Efron JE. Benefits of Bowel Preparation Beyond Surgical Site Infection. *Ann Surg.* 2016;264(6):1051–7. doi:10.1097/SLA.0000000000001576
226. Kim EK, Sheetz KH, Bonn J, DeRoo S, Lee C, Stein I, Zarinsefat A, Cai S, Campbell DA, Englesbe MJ. A statewide colectomy experience: The role of full bowel preparation in preventing surgical site infection. *Ann Surg.* 2014;259(2):310–4. doi:10.1097/SLA.0b013e3182a62643
227. Wille-Jorgensen P, Guenaga KF, Matos D, Castro AA. Pre-operative mechanical bowel cleansing or not?: An updated meta-analysis. *Colorectal Dis.* 2005;7(4):304–10. doi:10.1111/j.1463-1318.2005.00804.x
228. Zmora O, Mahajna A, Bar-Zakai B, Rosin D, Hershko D, Shabtai M, Krausz MM, Ayalon A. Colon and Rectal Surgery Without Mechanical Bowel Preparation. *Ann Surg.* 2003;237(3):363–7. doi:10.1097/01.SLA.0000055222.90581.59
229. Schardey HM, Rogers S, Schopf SK, Ahnen T v., Wirth U. Are gut bacteria associated with the development of anastomotic leaks? *Coloproctol.* 2017;39(2):94–100. doi:10.1007/s00053-016-0136-x
230. 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, Klabbers 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):286ra68. doi:10.1126/scitranslmed.3010658
231. Marshall JB, Pineda JJ, Barthel JS, King PD. Prospective, randomized trial comparing sodium phosphate solution with polyethylene glycol–electrolyte lavage for colonoscopy preparation. *Gastrointestinal Endoscopy*. 1993;39(5):631–4. doi:10.1016/S0016-5107(93)70213-8
 232. Kastenbergs D, Chasen R, Choudhary C, Riff D, Steinberg S, Weiss E, Wruble L. Efficacy and safety of sodium phosphate tablets compared with PEG solution in colon cleansing: Two identically designed, randomized, controlled, parallel group, multicenter phase III trials. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2001;54(6):705–13. doi:10.1067/mge.2001.119733
 233. THOMSON A, NAIDOO P, CROTTY B. Bowel preparation for colonoscopy: A randomized prospective trial comparing sodium phosphate and polyethylene glycol in a predominantly elderly population. *J Gastroenterol Hepatol*. 1996;11(2):103–7. doi:10.1111/j.1440-1746.1996.tb00044.x
 234. Englesbe MJ, Brooks L, Kubus J, Luchtefeld M, Lynch J, Senagore A, Eggenberger JC, Velanovich V, Campbell DA. A statewide assessment of surgical site infection following colectomy: The role of oral antibiotics. *Ann Surg*. 2010;252(3):514–9; discussion 519–20. doi:10.1097/SLA.0b013e3181f244f8
 235. Krapohl GL, Phillips LRS, Campbell DA, Hendren S, Banerjee M, Metzger B, Morris AM. Bowel preparation for colectomy and risk of *Clostridium difficile* infection. *Dis Colon Rectum*. 2011;54(7):810–7. doi:10.1007/DCR.0b013e3182125b55
 236. Wren SM. Preoperative Oral Antibiotics in Colorectal Surgery Increase the Rate of *Clostridium difficile* Colitis. *Arch Surg*. 2005;140(8):752–6. doi:10.1001/archsurg.140.8.752
 237. Toneva GD, Deierhoi RJ, Morris M, Richman J, Cannon JA, Altom LK, Hawn MT. Oral antibiotic bowel preparation reduces length of stay and readmissions after colorectal surgery. *J Am Coll Surg*. 2013;216(4):756–62; discussion 762–3. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2012.12.039
 238. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: A critical update. *J Clin Invest*. 2003;111(12):1805–12. doi:10.1172/JCI18921
 239. Kørner H, Nielsen HJ, Søreide JA, Nedrebø BS, Søreide K, Knapp JC. Diagnostic accuracy of C-reactive protein for intraabdominal infections after colorectal resections. *J Gastrointest Surg*. 2009;13(9):1599–606. doi:10.1007/s11605-009-0928-1
 240. Ge X, Cao Y, Wang H, Ding C, Tian H, Zhang X, Gong J, Zhu W, Li N. Diagnostic accuracy of the postoperative ratio of C-reactive protein to albumin for complications after colorectal surgery. *World J Surg Onc*. 2017;15(1):15. doi:10.1186/s12957-016-1092-1
 241. McSorley ST, Ramanathan ML, Horgan PG, McMillan DC. Postoperative C-reactive protein measurement predicts the severity of complications following surgery for colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis*. 2015;30(7):913–7. doi:10.1007/s00384-015-2229-3
 242. Almeida AB, Faria G, Moreira H, Pinto-de-Sousa J, Correia-da-Silva P, Maia JC. Elevated serum C-reactive protein as a predictive factor for anastomotic leakage in colorectal surgery. *Int J Surg*. 2012;10(2):87–91. doi:10.1016/j.ijsu.2011.12.006
 243. Platt JJ, Ramanathan ML, Crosbie RA, Anderson JH, McKee RF, Horgan PG, McMillan DC. C-reactive protein as a predictor of postoperative infective complications after

- curative resection in patients with colorectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(13):4168–77. doi:10.1245/s10434-012-2498-9
244. Scepánovic MS, Kovacević B, Cijan V, Antić A, Petrović Z, Asćerić R, Krdžić I, Cuk V. C-reactive protein as an early predictor for anastomotic leakage in elective abdominal surgery. *Tech Coloproctol*. 2013;17(5):541–7. doi:10.1007/s10151-013-1013-z
 245. Ortega-Deballón P, Radais F, Facy O, d'Athis P, Masson D, Charles PE, Cheynel N, Favre J-P, Rat P. C-reactive protein is an early predictor of septic complications after elective colorectal surgery. *World J Surg*. 2010;34(4):808–14. doi:10.1007/s00268-009-0367-x
 246. García-Granero A, Frasson M, Flor-Lorente B, Blanco F, Puga R, Carratalá A, García-Granero E. Procalcitonin and C-reactive protein as early predictors of anastomotic leak in colorectal surgery: A prospective observational study. *Dis Colon Rectum*. 2013;56(4):475–83. doi:10.1097/DCR.0b013e31826ce825
 247. Warschkow R, Tarantino I, Torzewski M, Näf F, Lange J, Steffen T. Diagnostic accuracy of C-reactive protein and white blood cell counts in the early detection of inflammatory complications after open resection of colorectal cancer: A retrospective study of 1,187 patients. *Int J Colorectal Dis*. 2011;26(11):1405–13. doi:10.1007/s00384-011-1262-0
 248. Welsch T, Müller SA, Ulrich A, Kischlat A, Hinz U, Kienle P, Büchler MW, Schmidt J, Schmied BM. C-reactive protein as early predictor for infectious postoperative complications in rectal surgery. *Int J Colorectal Dis*. 2007;22(12):1499–507. doi:10.1007/s00384-007-0354-3
 249. Waterland P, Ng J, Jones A, Broadley G, Nicol D, Patel H, Pandey S. Using CRP to predict anastomotic leakage after open and laparoscopic colorectal surgery: Is there a difference? *Int J Colorectal Dis*. 2016;31(4):861–8. doi:10.1007/s00384-016-2547-0
 250. Li Y, Zhu WM, Gong JF, Guo Z, Cao L. The value of postoperative C-reactive protein in predictive diagnosis of postoperative intra-abdominal septic complications for patients with Crohn disease. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. 2016;54(8):620–3. chi. doi:10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2016.08.014
 251. Yamamoto M, Saito H, Uejima C, Tanio A, Takaya S, Sakamoto T, Honjo S, Maeta Y, Ashida K, Fujiwara Y. Prognostic value of the combination of pre- and postoperative C-reactive protein in colorectal cancer patients. *Surg Today*. 2018;48(11):986–93. doi:10.1007/s00595-018-1689-9
 252. Reddy BS, Macfie J, Gatt M, Larsen CN, Jensen SS, Leser TD. Randomized clinical trial of effect of synbiotics, neomycin and mechanical bowel preparation on intestinal barrier function in patients undergoing colectomy. *Br. J. Surg*. 2007;94(5):546–54. doi:10.1002/bjs.5705

Mechanical Bowel Preparation (MBP) Prior to Elective Colorectal Resections in Crohn's Disease Patients

Igors Iesalnieks, MD,^{*,†,‡} Melanie Hoene,^{*} Theresa Bittermann,^{*} Hans J. Schlitt, Prof. MD^{*} and Christina Hackl, MD^{*}

Background: Studies addressing the role of mechanical bowel preparation (MBP) in Crohn's disease (CD) patients are lacking.

Methods: Consecutive elective colorectal resections for CD have been included in the present analysis. Exclusion criteria were small bowel resections not including colon, urgent surgeries, surgeries for cancer, and abdominoperineal resections for perianal disease. MBP was performed routinely between 1992 and 2004, omitted between 2005 and 2015, and reintroduced in 2016. Intraabdominal septic complications (IASC) were anastomotic leakage, intraabdominal abscess, intestinal fistula, and peritonitis.

Results: Overall, 680 bowel resections for CD have been performed between 1992 and 2017. After exclusion of the abovementioned patients, 549 patients were included in the present analysis. The IASC rate was 12% in patients undergoing surgery after MBP as opposed to 24% when MBP was omitted ($P < 0.001$). By the multivariate analysis, preoperative MBP significantly reduced the risk of IASC (Hazard ratio 0.45; 95% CI, 0.23 – 0.86; $P = 0.016$). Preoperative weight loss (HR 2.0; 95% CI, 1.1 – 3.6; $P = 0.024$), penetrating disease (HR 2.6; 95% CI, 1.3 – 5.4; $P = 0.01$), and stapled as opposed to hand-sewn ileocolic anastomosis (HR 3.3; 95% CI, 1.4 – 7.7; $P = 0.006$) were associated with an increased risk of IASC. The positive impact of MBP was strongest on anastomotic complication rate in patients undergoing ileocolic resections for penetrating disease (11% vs 36%, $P < 0.001$).

Conclusion: Preoperative MBP should be strongly considered before colorectal surgery in patients with CD, especially in patients undergoing ileocolic resections for penetrating disease.

Key Words: Crohn's disease, intestinal resection, bowel preparation

INTRODUCTION

For many decades, preoperative mechanical bowel preparation (MBP) with or without preoperative oral antibiotics was a standard treatment in patients undergoing colorectal resections.¹ However, the role of MBP was questioned by many studies during the late 90s and at the beginning of the new millennium.^{2,3} Finally, it was completely abandoned in enhanced recovery after surgery (ERAS) protocols except for patients undergoing anterior rectal resections.⁴ However, 3 recent population-based studies from the USA^{5–7} independently demonstrated significantly decreased rates of postoperative morbidity in patients receiving preoperative MBP in conjunction with an oral antibiotics as compared to patients

with no preoperative bowel preparation and to patients receiving either MBP or oral antibiotics. Interestingly, the positive impact of MBP and oral antibiotics was strongest in patients undergoing ileocolic resections as opposed to other colorectal surgeries in one of the latter studies.⁶ Thus, some grade of confusion exists to date regarding one of the mainstays of ERAS protocols worldwide.

Patients with Crohn's disease (CD) have been included in many studies addressing the role of preoperative bowel preparation⁸; however, those studies were strongly dominated by patients undergoing surgery for colorectal cancer and, to a lesser extent, diverticular disease. Thus, the role of MBP with or without oral antibiotics so far has not been studied in larger populations of CD patients. Chronic malnutrition, presence of intraabdominal sepsis, and preoperative medication are recognized as main risk factors of postoperative complications in patients undergoing intestinal resections for CD.^{9,10} Unfortunately, almost no studies addressing the risk of postoperative complications in CD patients mention the use of MBP and/or oral antibiotics. Ileocolic resections present the vast majority of intestinal surgery in CD patients. They are technically less demanding and less extensive than oncological resections, and resections include mainly small bowel, thus, the MBP is expected to play an even smaller role. Furthermore, serious concerns regarding the side effects of MBP in CD patients presenting with strictures in the ileum and colon might lead to an even greater hesitation to use it.

Received for publications 20 August 2017; Editorial Decision 25 September 2017

^{*}Department of Surgery, University of Regensburg, Germany; [†]Current address: Department of Surgery, Städtisches Klinikum München Bogenhausen, Munich, Germany and [‡]Department of Surgery, Marienhospital Gelsenkirchen, Germany

Conflicts of Interest: All authors had no conflict of interest to report.

Supported by: No funding was received for this work.

Address Correspondence to: Department of Surgery, Städtisches Klinikum München Bogenhausen, Engelschalkinger Str. 77, 81925 Munich, Germany. (iesalnieks_igors@hotmail.com).

© 2018 Crohn's & Colitis Foundation. Published by Oxford University Press on behalf of Crohn's & Colitis Foundation.

doi: 10.1093/ibd/izx088

Published online 24 February 2018

Before the widespread introduction of ERAS protocols, preoperative MBP was a standard of care at institutions participating in the present analysis. From 2004–2005 on, MBP was almost completely omitted. After publication of the abovementioned population-based studies,^{5–7} we started to use MBP and oral antibiotics in all patients undergoing colorectal resections, also in CD patients. The present study evaluated the impact of preoperative MBP in patients undergoing elective colorectal resections for CD.

MATERIAL AND METHODS

Consecutive patients undergoing elective colorectal resections for CD disease at 3 participating institutions between 1992 and 2017 have been included in the current retrospective analysis. Exclusion criteria were: a) urgent surgery, b) small bowel resections not including the colon or rectum, c) abdominoperineal resections for perianal disease, or d) surgery for colorectal cancer complicating CD. MBP was attempted in most patients undergoing elective colorectal resections between 1992 and 2003. During the transition to enhanced recovery program, the frequency of MBP usage has been diminishing gradually since 2004 until it was omitted almost completely between 2006 and 2015. In March 2016, it was reintroduced as a standard of care and combined with preoperative oral antibiotics at the day before surgery (at 7:00 pm and 11:00 pm, Paromomycine 2 g and Metronidazole 1 g¹¹). In MBP-group, patients were allowed to have a regular diet before they started MBP in the early afternoon of the day before the surgery. After that, only clear liquid diet was allowed. For MBP, most patients received 2–4 l of polyethylene glycol (PEG) bowel lavage solution with or without addition of high-dose Senna. A small proportion of patients used a sodium phosphate solution. The choice of laxative was according to institutions current policy. Perioperative intravenous antibiotics (a third-generation Cephalosporine and Metronidazole) was used in all cases 30 to 60 minutes before skin incision. For head-to-head comparisons, only patients receiving MBP the day before surgery and patients receiving no MBP were included in calculations. Patients receiving MBP more than 1 day before surgery were excluded from the direct comparisons. Information regarding MBP use was obtained from nursing reports that provide reliable and detailed information on all patients' occurrences 4 times a day.

The disease behavior was classified according to the Montreal classification¹² as “stricturing”, “penetrating”, or “non-stricturing/non-penetrating” based on intraoperative and histological findings. Disease localization was classified as ileal (L1), colonic (L2), or ileocolonic (L3).

Primary endpoint of the study was the occurrence of postoperative intraabdominal septic complications (IASC), defined as anastomotic leakage, intestinal fistula, intraabdominal abscess, or peritonitis. Secondary endpoints were: anastomotic complications (anastomotic leakage, perianastomotic abscess, or peritonitis), overall complication rate, and highest

serum C-reactive protein (CRP) level at postoperative days 3 to 5. “Anastomotic leakage” was defined as a disruption of suture line, as demonstrated by radiology or reintervention. “Perianastomotic peritonitis” discovered at the time of revision surgery was defined as any visible fibrinous or purulent peritonitis at the intestinal anastomosis despite the absence of a leakage.

Patients were considered to have been treated with TNF-alpha inhibitors if they had received infliximab infusion within the 8 weeks before surgery or adalimumab injection within 2 weeks before the surgery. Any intake of steroid medication at the day before the surgery was defined as “steroid use.” Immunosuppressive drugs – methotrexate and azathioprine – were considered potentially to effect postoperative morbidity when taken within 1 month before surgery. The general policy was to stop TNF-alpha inhibitor treatment and taper steroids before surgery. The surgery was postponed if needed, provided that patients were able to tolerate the delay without considerable worsening of symptoms.

Statistics

The Mann-Whitney *U* test and the Student *t* test were applied to compare groups regarding continuous variables. The χ^2 and the Fisher exact test were used for categorical variables. All *P* values were 2-sided. The significance level was set at *P* < 0.05. Variables that were found to be significant in the univariate analysis were included in the subsequent multivariate analysis using a stepwise logistic regression model. Backward elimination (which was not prespecified) was applied at a 5% significance level.

One-to-one propensity score (PS) matching was adopted to overcome bias arising from lack of randomization as a consequence of the different covariable distribution among patients who were submitted to either of the bowel preparation approaches. The PS represents the probability of each patient being assigned to a particular treatment option. PS were generated using the Statistical Package for the Social Sciences version 20 (IBM, Chicago, IL, United States). A multivariable logistic regression analysis was performed, the dependent variable being the use of MBP, and included all relevant independent variables thought to be potential confounding factors, comprising age, sex, previous bowel resections, preoperative steroid intake, anti-TNF alpha intake, azathioprine and methotrexate intake, anastomosis formation, fecal diversion, penetrating phenotype and disease localization, ileocolic resection, and preoperative weight loss. The “probabilities” option was selected and PS generated. The predicted values were then used to obtain 1:1 nearest-neighbor matching. Nearest-neighbor matching selects by matching an untreated subject (patients receiving no MBP) whose PS is closest to that of the treated subject (receiving MBP). Thus, patients for whom the PS could not be matched exactly were excluded from outcome comparisons.

ETHICAL CONSIDERATIONS

For retrospective analysis of existing data sets from routine patient care, no institutional review board approval is required under German law (Bayrisches Krankenhausgesetz [BayKrG] §27). The Ethical Board of the Bavarian Physicians Chamber (Bayerische Landesärztekammer) approved this manuscript and confirmed that a formal ethical approval is not required.

RESULTS

Between 1992 and May 2017, 680 intestinal resections for CD have been performed at the 3 participating centers. After exclusion of patients undergoing emergency surgery ($n = 100$), small bowel resections ($n = 17$), and abdominoperineal resections for perianal disease ($n = 17$), 549 patients remained for further analysis. For patients' and surgery characteristics, see Table 1. Since the study spans a period of 25 years and all 3 participating institutions were teaching hospitals, operations have been performed by numerous surgeons ($n = 90$). However, 13 surgeons performed or assisted 406 out of 549 surgeries included in the study (74%).

There were 259 patients who received preoperative MBP – 96 patients PEG solution only, 143 patients PEG solution in combination with high-dose Senna, and 3 patients sodium phosphate (no data in 17 cases). There were 232 patients who received MBP at the day before surgery, and 27 patients more than 1 day before surgery. MBP had been given more than 1 day before surgery either when a colonoscopy had been scheduled at the day before surgery or when surgery had to be postponed for logistical reasons for 1–2 days without repeating MBP. In 28 patients, no information on MBP use could be obtained retrospectively from the files. Side effects during MBP—mostly vomiting or abdominal pain—were documented in 37 of 251 patients with pertinent data (15%); MBP was discontinued because of side effects in 19 patients (7.5%). A preoperative MBP was applied in 225 of 259 patients (87%) between 1992 and 2004 and in 13 of 227 patients (6%) between 2005 and 2015. In 2016 and 2017, 21 of 35 patients (60%) undergoing elective colorectal resections for CD received preoperative MBP.

For comparison of baseline characteristics of patients receiving preoperative MBP at the day before surgery and patients receiving no MBP, see Table 2. Patients receiving MBP on the day before surgery were significantly less probable to have penetrating disease, to take TNF- α inhibitors, to undergo ileocolic resections, and to have undergone previous intestinal resections. However, patients receiving preoperative MBP were significantly more often taking steroids and their surgeries were significantly more often completed by an anastomosis. All stapled ileocolic anastomoses were performed between 2006 and 2009, at the time as MBP were not performed.

Postoperative complications occurred in 162 patients (29.5%), the incidence of intraabdominal septic complications (IASC) was 19% (106 of 549). Overall, 3 patients (0.5%) died due to postoperative complications. Mean length of postoperative

TABLE 1: Characteristics of Patients Undergoing Elective Colorectal Resections for CD Between 1992 and 2017_a

Variables	N (%)
Male sex	264 of 549 (48%)
Age, mean, years (range)	36.9 (14–83)
Disease localization	
L1	387 of 549 (70%)
L2	65 of 549 (12%)
L3	97 of 549 (18%)
Clinical behavior	
nonstricturing/nonpenetrating (B1)	15 of 546 (3%)
stricturing (B2)	145 of 546 (27%)
penetrating (B3)	386 of 546 (70%)
Presence of anal disease	196 of 523 (37.5%)
Previous intestinal resections	213 of 549 (39%)
Steroid use	261 of 539 (48%)
Azathioprine use	105 of 538 (19.5%)
Methotrexate use	16 of 538 (3%)
TNF- α inhibitor use	39 of 546 (7%)
Preoperative weight loss of >5%	158 of 445 (35%)
Nicotine smoking	229 of 525 (44%)
Formation of intestinal anastomosis	455 of 549 (83%)
Laparoscopic surgery	79 of 549 (14%)
conversion rate	15%
Ileocolic resections	455 of 549 (83%)
without anastomosis	83
with hand-sewn anastomosis	333
with stapled anastomosis	39
Preoperative MBP	
no	262 of 521 (50%)
at the day before surgery	232 of 521 (44.5%)
more than 1 day before surgery	27 of 521 (5%)
data not available	28
Preoperative oral antibiotics	21 of 549 (4%)
Preoperative total parenteral nutrition of at least 7 days	49 of 531 (9%)

_aData were available not in all patients for some variables.

MBP – mechanical bowel preparation.

hospital stay was 13.4 days (median 10 days; range, 4 to 448). There were no differences in postoperative IASC rate between 3 hospitals (20%, 23%, and 16.5%, respectively).

The relationship between intraabdominal septic complications and clinical factors is depicted in Table 3. In the univariate analysis, intraabdominal septic complications were significantly reduced by MBP use on the day before surgery (12% vs 24%, $P < 0.001$). The incidence of IASC was 18.5% in patients receiving MBP more than 1 day before surgery that was not significantly different from patients receiving MBP the day before surgery; $P = 0.35$. The incidence of IASC was increased in patients who discontinued MBP as compared to patients who

TABLE 2: Baseline Characteristics of Patients Receiving or not Receiving MBP on the Day Before Surgery

Variable	MBP on Day before Surgery N = 232	No Preoperative MBP N = 262	P
Age, years, mean	36.2	37.4	0.27
Male sex, %	45%	48%	0.59
Surgery for penetrating disease, %	64%	75%	0.011
Perianal disease, %	35%	39%	0.30
Previous intestinal resections, %	31%	43%	0.007
Steroid use, %	57%	40.5%	<0.001
Azathioprine use, %	19%	20%	0.91
TNF-alpha inhibitor use, %	2%	13%	<0.001
Laparoscopic surgery, %	16%	13%	0.37
Formation of intestinal anastomosis, %	97%	70%	<0.001
Ileocolic resections, %	76%	86%	0.006
Stapled ileocolic anastomosis, %	0%	22%	<0.001

completed MBP; however, the difference was not statistically significant (21% vs 12%, $P = 0.28$). Patients receiving MBP on the day before surgery also developed significantly less postoperative anastomotic complications than patients receiving no MBP (12% vs 29.5%, $P < 0.001$). Furthermore, overall complication rate was lower in patients receiving MBP on the day before surgery (20% vs 37%, $P < 0.001$). The mean C-reactive protein (CRP) level on postoperative days 3–5 was 120.1 mg/l in patients receiving MBP on the day before surgery and 159.4 mg/l in patients receiving no MBP ($P = 0.001$). After excluding patients who developed postoperative IASC, the difference remained statistically significant (98.9 mg/l vs 129.4 mg/l, $P = 0.004$).

Factors associated with the risk of postoperative IASC by the univariate analysis were included in the subsequent multivariate analysis. Preoperative weight loss of $>5\%$ (Hazard ratio 2.0; 95% CI, 1.1 – 3.6; $P = 0.024$), penetrating disease (HR 2.6; 95% CI, 1.3 – 5.4; $P = 0.01$), and stapled ileocolic anastomosis as opposed to hand-sewn ileocolic anastomosis (HR 3.3; 95% CI, 1.4 – 7.7; $P = 0.006$) were associated with an increased risk of postoperative IASC. Preoperative MBP significantly reduced the incidence of IASC (HR 0.45; 95% CI, 0.23 – 0.86; $P = 0.016$).

The impact of preoperative MBP on the postoperative outcome in various disease phenotype groups is shown in Table 4. The most profound influence of MBP was on the incidence of anastomotic complications in patients undergoing ileocolic resections for penetrating disease (11% vs 36%) – the largest indication group.

Thirty nine patients were taking TNF-alpha inhibitors before surgery. Only 2 of 265 patients (0.8%) undergoing surgery between 1992 and 2004 were operated while on TNF-alpha inhibitors. This number increased to 8% between 2005 and 2009 (11 of 132) and to 17% (26 of 149) between 2010 and 2017 ($P < 0.001$). Of patients on TNF-alpha inhibitor treatment, postoperative IASC occurred in 7 out of 33 patients (21%) undergoing surgery without preoperative MBP and in 0 of 5 patients after bowel preparation ($P = 0.56$; no data on MBP available in 1 patient).

There was an apparent drop of postoperative anastomotic complication rate and the frequency of 2-staged ileocolic resections after reintroduction of MBP in 2016 as demonstrated by Figure 1 and Figure 2.

Results of the PS Analysis

After PS matching, each group consisted of 105 patients. Both groups were now comparable regarding most important baseline characteristics except use of stapled ileocolic anastomosis (Table 5) since the latter was utilized between 2006 and 2009 only—in patients receiving no preoperative MBP. By the univariate analysis, the following variables were associated with an increased IASC rate: stapled ileocolic anastomosis (42% vs 18%, $P = 0.009$), steroid use (28% vs 14%, $P = 0.018$), and preoperative weight loss of at least 5% (31% vs 14%, $P = 0.006$). Preoperative MBP was associated with a decreased likelihood of postoperative IASC (10% vs 35%, $P < 0.001$). Again, factors affecting the risk of IASC by univariate analysis were included in the logistical regression analysis. By multivariate analysis, steroid use (Hazard ratio 2.2; 95% CI, 1.1 – 4.67; $P = 0.035$), and preoperative weight loss of more than 5% (HR 2.7; 95% CI, 1.3 – 5.8; $P = 0.007$) were associated with an increased IASC rate. Preoperative MBP reduced the risk of IASC significantly (HR 0.29; 95% CI, 0.13 – 0.63; $P = 0.002$).

DISCUSSION

To the best of our knowledge, the present study is the first addressing the role of preoperative MBP in a large population of patients with CD. In our study, MBP was found to have a significant influence on postoperative rates of IASC and anastomotic complications both by univariate and by multivariate analysis. Patients with penetrating disease of the distal ileum – the largest indication group and also the condition generally associated with the highest postoperative complication rate^{9,13} – benefited the most. The incidence of IASC could be reduced from 26% to 12%, and the incidence of complications

TABLE 3. Factors Associated with Postoperative Risk of IASC by Univariate Analysis

Variable	Incidence of IASC, %	P
Sex		
male (n = 264)	18%	0.45
female (n = 285)	21%	
Age _a		
≤35 years (n = 261)	21%	0.45
>35 years (n = 288)	18%	
Disease localization		
L1 (n = 387)	19%	0.71
L2 (n = 65)	23%	
L3 (n = 97)	19%	
Clinical behavior		
nonpenetrating disease (n = 386)	12%	0.008
penetrating disease (n = 160)	22%	
Presence of anal disease		
yes (n = 196)	20%	0.41
no (n = 327)	17%	
Previous intestinal resections		
yes (n = 213)	22.5%	0.15
no (n = 336)	17%	
Steroid use		
yes (n = 261)	18%	0.58
no (n = 278)	20%	
Azathioprine use		
yes (n = 105)	23%	0.34
no (n = 433)	19%	
Methotrexate use		
yes (n = 16)	44%	0.022
no (n = 522)	19%	
TNF-alpha inhibitor use		
yes (n = 39)	20.5%	0.83
no (n = 507)	19%	
Preoperative weight loss of >5%		
yes (n = 158)	27%	0.009
no (n = 287)	16%	
Nicotine smoking		
yes (n = 229)	19%	0.26
no (n = 296)	18%	
Laparoscopic surgery		
yes (n = 79)	19%	1.0
no (n = 470)	19%	
Formation of intestinal anastomosis		
yes (n = 455)	22%	0.001
no (n = 94)	7%	
Preoperative MBP		
no (n = 262)	24%	<0.001
at the day before surgery (n = 232)	12%	
Preoperative oral antibiotics		
yes (n = 21)	0%	0.02
no (n = 528)	20%	

TABLE 3: Continued

Variable	Incidence of IASC, %	P
Type of ileocolic anastomosis		
hand-sewn (n = 412)	19%	<0.001
stapled (n = 42)	48%	
Duration of intractable preoperative symptoms		
≤6 months (n = 216)	24%	0.022
>6 months (n = 269)	15%	
Preoperative total parenteral nutrition of at least 7 days		
yes (n = 49)	8%	0.053
no (n = 482)	20%	

^a“Age” did not influence the IASC rate also when used as a continuous variable ($P = 0.57$).

at the ileocolic anastomosis decreased from 36% to 11% in those patients. Also, the postoperative mean serum CRP level was significantly lower in patients receiving preoperative MBP. Thus, all patients as a group were moving away from the imaginary CRP-threshold to septic complications that has been described to lie between 170 mg/l and 200 mg/l^{14,15} in most publications. A further, very important finding of the present study is a low rate of side effects of MBP (15%) and an even lower discontinuation rate (7.5%). It would be interesting to analyze whether the discontinuation of MBP leads to an increased risk of postoperative morbidity. However, the number of patients stopping MBP in the present cohort was too low to draw definitive conclusions.

The impact of preoperative MBP was not as apparent in patients with stricturing disease as in patients with penetrating disease of the distal ileum. In fact, there was no significant difference in postoperative IASC rate in patients with stricturing disease receiving or not receiving MBP (11% vs 7%). Ileocolic resections for stricturing CD are associated with the lowest postoperative complication rate as compared to other indications in the present and also in previous studies.^{9,10,13} The number of patients with stricturing ileitis in the present study might have been too low to demonstrate statistically significant risk reduction. However, in colonic resections for colonic CD the use of MBP before surgery significantly decreased the IASC rate. This difference was not as apparent as in patients with penetrating disease of the distal ileum, which is in accordance with the abovementioned observations by Morris et al⁶ who found the most prominent decrease in postoperative surgical site infection rate to be in patients undergoing ileocolic resections as opposed to rectal resections, Hartmann's procedures, and colectomies.

One of the principal discrepancies between many previous studies addressing the role of MBP in colorectal surgery was the variable use of preoperative oral antibiotics. In late 1970s—, the addition of preoperative oral antibiotics was

TABLE 4: Influence of MBP on Postoperative Outcome in Various Disease Phenotype Groups

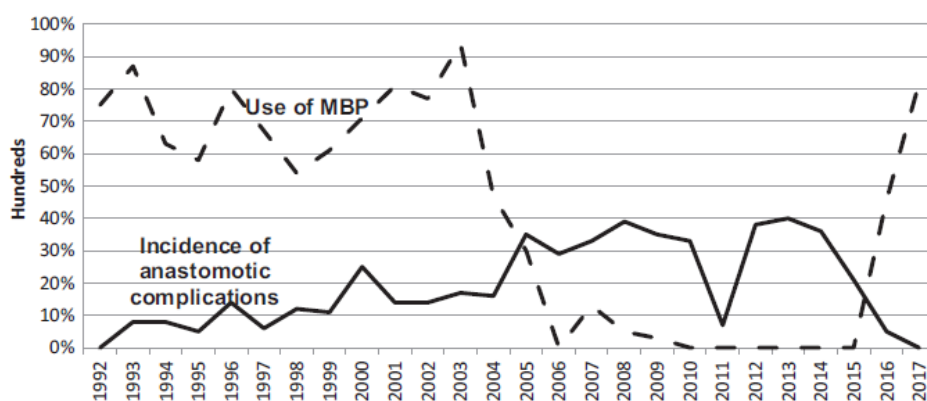
Disease Phenotype	IASC rate, %	Anastomotic Complication Rate, %	Highest Postoperative CRP-level, mg/l ^a
Ileocolic resection for penetrating disease (n = 288)			
MBP (n = 120)	12%	11%	122.6
no MBP (n = 168)	26%	36%	166.8
	<i>P</i> = 0.003	<i>P</i> < 0.001	<i>P</i> = 0.004
Ileocolic resection for non-penetrating disease (n = 110)			
MBP (n = 55)	7%	7%	98.9
no MBP (n = 55)	11%	12%	133.1
	<i>P</i> = 0.74	<i>P</i> = 0.51	<i>P</i> = 0.21
Colonic resection for colonic CD (n = 93)			
MBP (n = 56)	14%	15%	121.1
no MBP (n = 37)	32%	32%	162.5
	<i>P</i> = 0.043	<i>P</i> = 0.13	<i>P</i> = 0.11

^ahighest CPR levels at postoperative days 3 to 5.

shown to reduce the rate of postoperative complications as compared to MBP alone in many prospective randomized studies.^{8, 16, 17} In the USA, the combination of MBP and oral antibiotics was used by most surgeons in the 1990s¹ and was still used by more than 75% by the end of the millennium.¹⁸ In contrast, oral antibiotics did not gain the same degree of acceptance in Europe.¹⁹ Accordingly, preoperative oral antibiotics were not included in study protocols of many important European studies that failed to demonstrate any positive impact of MBP on postoperative morbidity.^{2, 3} However, recent population-based studies from the USA suggested that MBP is only effective when combined with oral antibiotics.⁵⁻⁷ In our present study, CD patients strongly benefited from MBP even without additional use of preoperative oral antibiotics. However, there was a remarkable 0% IASC rate in the most recent 21 patients of our study who received both MBP and oral antibiotics. Unfortunately, the overall number of patients receiving oral antibiotics and MBP was too low, thus, the combined preoperative bowel preparation failed to

demonstrate a statistically significant impact on postoperative morbidity in multivariate analysis.

There were some principal differences in baseline characteristics of patients who received MBP and who did not receive MBP in the present study. In fact, the MBP group consisted mostly of patients operated on between 1992 and 2004, whereas almost all surgeries in nonMBP group were performed between 2005 and 2015. Thus, our study reflects the development of the CD surgery during the last 25 years: increased use of thiopurines and TNF-alpha inhibitors and gradually diminishing role of preoperative steroids. The widespread use of immunomodulators and biologicals led to significantly less surgeries for colonic CD and for stricturing disease – phenotypes favorably responding to modern treatment strategies.²⁰ In contrast, the incidence of penetrating complications at distal ileum and, therefore, the incidence of ileocolic resections have not been affected by modern treatment yet.²¹ Thus, the proportion of patients undergoing ileocolic resections for penetrating disease has increased significantly during the last decade. Moreover, during the last

**FIGURE 1.** Frequency of MBP use and the incidence of anastomotic complications in all patients (N = 680) between 1992 and 2017.

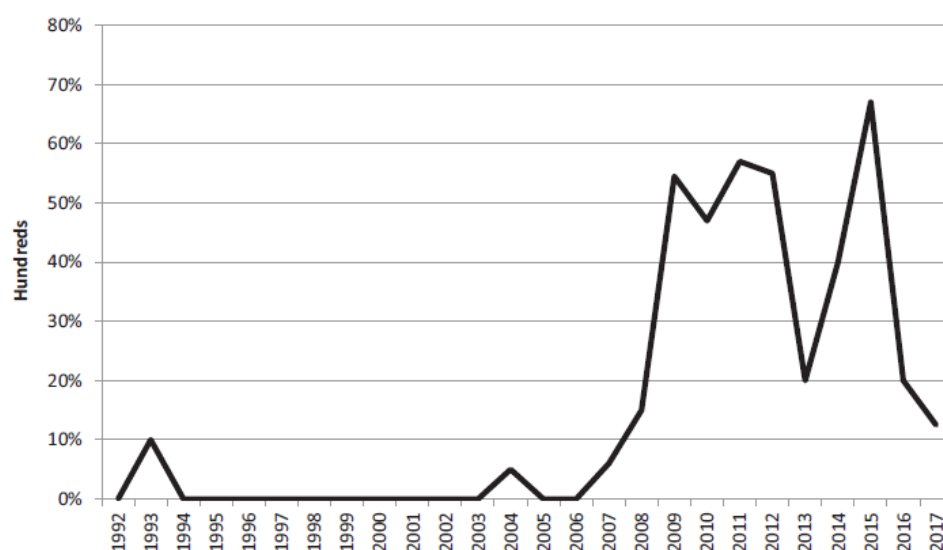


FIGURE 2. Frequency of 2-staged ileocolic resections for CD patients between 1992 and 2017.

10–15 years, 2-staged resections have been used more frequently in Europe^{22, 23} to reduce short-term postoperative morbidity in high-risk CD patients, particularly in those undergoing ileocolic resections for penetrating disease. Seventy-five of 83 2-staged ileocolic resections in our study have been performed between 2005 and 2017 (Fig. 2). To overcome the bias produced by the heterogeneity of both groups, a PS matching was applied. An even more prominent impact of preoperative MBP could be demonstrated under these conditions (Hazard ratio 0.29).

Patients undergoing emergent surgery were excluded from the present study because MBP can rarely be applied under these conditions. Thus, these patients—mostly presenting with acute obstructive symptoms—might be exposed to an increased complication risk. Bowel rest and total parenteral nutrition, and optionally antibiotics, might convert some of

those patients to elective cases allowing for preoperative MBP. Furthermore, this strategy would give time to taper steroids. Indeed, this management is a current standard strategy for CD patients with acute abdominal symptoms requiring surgical treatment at our hospitals. Combined preoperative total parenteral nutrition and bowel rest have been shown to reduce postoperative morbidity in CD patients in some studies.²⁴ The incidence of IASC was remarkably low in patients in our study receiving total parenteral nutrition and bowel rest of at least 1 week, although this impact was statistically significant only in univariate analysis. During the preoperative TPN, some crucial variables could increase such as the body weight and the serum concentrations of albumin reflecting improved nutritional state.²⁴ Serum albumin level has been demonstrated to be significantly associated with postoperative complication risk in

TABLE 5: Baseline Characteristics of Patients Receiving or not Receiving Mechanical MBP on the Day Before Surgery After PS Matching

Variable	MBP on Day before Surgery N = 105	No Preoperative MBP N = 105	P
Age, years, mean	36.6	37.5	0.62
Male sex, %	50.5%	46%	0.58
Surgery for penetrating disease, %	73%	69.5%	0.65
Perianal disease, %	36%	33%	0.66
Previous intestinal resections, %	39%	37%	0.89
Steroid use, %	48%	48%	1.0
Azathioprine use, %	17%	20%	0.72
TNF-alpha inhibitor use, %	4%	4%	1.0
Laparoscopic surgery, %	16%	11%	0.42
Formation of intestinal anastomosis, %	93%	95%	0.77
Ileocolic resections, %	88%	84%	0.55
Stapled ileocolic anastomosis, %	0%	26%	<0.001

CD patients.²⁵ Unfortunately, we were not able to provide data on albumin concentration since routine measurements had not been performed by any of the participating institutions.

There was an apparent increase of postoperative morbidity in CD patients in our cohort since 2005. An increased use of novel conservative treatment strategies, a shift toward more surgeries for penetrating disease, and a delay of surgery caused by prolonged conservative treatment²⁶ were all believed to be the reason. As a reaction, 2-staged ileocolic resections were increasingly used in high-risk patients, mostly patients with penetrating disease of the distal ileum. The omission of MBP has been trusted to be “modern” and “good for our patients”. It took us more than 10 years and recent population-based studies^{5–7} to reevaluate the importance of MBP and to perform the present study with surprisingly clear results. The use of the 2-staged approach was reduced mainly to emergent cases since the reintroduction of MBP (Fig. 2).

CONCLUSION

In conclusion, preoperative MBP and probably oral antibiotics should be strongly considered in patients undergoing colorectal resections for CD. Patients with the highest risk of postoperative complications – patients with penetrating disease of the distal ileum – seem to benefit the most from this approach.

REFERENCES

- Nichols RL, Smith JW, Garcia RY, et al. Current practices of preoperative bowel preparation among north american colorectal surgeons. *Clin Infect Dis*. 1997;24:609–19.
- Jung B. Multicentre randomized clinical trial of mechanical bowel preparation in elective colonic resection. *Br J Surg*. 2007;94:689–95.
- Güenaga KF, Matos D, Wille-Jørgensen P. Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(9):CD001544.
- Gustafsson UO, Scott MJ, Schwenk W, et al. Guidelines for perioperative care in elective colonic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations. *World J Surg*. 2013;37:259–84.
- Kiran RP, Murray AC, Chiuzan C, et al. Combined preoperative mechanical bowel preparation with oral antibiotics significantly reduces surgical site infection, anastomotic leak, and ileus after colorectal surgery. *Ann Surg*. 2015;262:416–25.
- Morris MS, Graham LA, Chu DI, et al. Oral antibiotic bowel preparation significantly reduces surgical site infection rates and readmission rates in elective colorectal surgery. *Ann Surg*. 2015;261:1034–40.
- Scarborough JE, Mantyh CR, Sun Z, Migaly J. Combined mechanical and oral antibiotic bowel preparation reduces incisional surgical site infection and anastomotic leak rates after elective colorectal resection: an analysis of colectomy-targeted ACS NSQIP. *Ann Surg*. 2015;262:331–37.
- Schoetz DJ Jr, Roberts PL, Murray JJ, et al. Addition of parenteral cefoxitin to regimen of oral antibiotics for elective colorectal operations. A randomized prospective study. *Ann Surg*. 1990;212:209–12.
- Iesalnieks I, Kilger A, Glass H, et al. Intraabdominal septic complications following bowel resection for Crohn's disease: detrimental influence on long-term outcome. *Int J Colorectal Dis*. 2008;23:1167–74.
- Alves A, Panis Y, Bouhnik Y, et al. Risk factors for intra-abdominal septic complications after a first ileocecal resection for Crohn's disease: a multivariate analysis in 161 consecutive patients. *Dis Colon Rectum*. 2007;50:331–36.
- Kugel E, Mad H, Esch PM. Effect of preoperative paromomycin therapy on the course of wound healing after colonic intervention. A prospective blind study. *Fortschr Med*. 1979;97:1382–84.
- Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, et al. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*. 2006;55:749–53.
- Samimi R, Flasar MH, Kavic S, et al. Outcome of medical treatment of stricturing and penetrating Crohn's disease: a retrospective study. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16:1187–94.
- Körner H, Nielsen HJ, Søreide JA, et al. Diagnostic accuracy of C-reactive protein for intraabdominal infections after colorectal resections. *J Gastrointest Surg*. 2009;13:1599–606.
- Matthiessen P, Henriksson M, Hallböök O, et al. Increase of serum C-reactive protein is an early indicator of subsequent symptomatic anastomotic leakage after anterior resection. *Colorectal Dis*. 2008;10:75–80.
- Matheson DM, Arabi Y, Baxter-Smith D, et al. Randomized multicentre trial of oral bowel preparation and antimicrobials for elective colorectal operations. *Br J Surg*. 1978;65:597–600.
- Figueras-Felip J, Basilio-Bonet E, Lara-Eisman F, et al. Oral is superior to systemic antibiotic prophylaxis in operations upon the colon and rectum. *Surg Gynecol Obstet*. 1984;158:359–62.
- Zmora O, Wexner SD, Hajjar L, et al. Trends in preparation for colorectal surgery: survey of the members of the American Society of Colon and Rectal Surgeons. *Am Surg*. 2003;69:150–54.
- Espin-Basany E, Sanchez-Garcia JL, Lopez-Cano M, et al. Prospective, randomised study on antibiotic prophylaxis in colorectal surgery. Is it really necessary to use oral antibiotics? *Int J Colorectal Dis*. 2005;20:542–46.
- Jones DW, Finlayson SR. Trends in surgery for Crohn's disease in the era of infliximab. *Ann Surg*. 2010;252:307–12.
- Lazarev M, Ullman T, Schraut WH, et al. 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;16:830–35.
- Myrelid P, Söderholm JD, Olaison G, et al. Split stoma in resectional surgery of high-risk patients with ileocolonic Crohn's disease. *Colorectal Dis*. 2012;14:188–93.
- Goyer P, Alves A, Bretagnol F, et al. Impact of complex Crohn's disease on the outcome of laparoscopic ileocecal resection: a comparative clinical study in 124 patients. *Dis Colon Rectum*. 2009;52:205–10.
- Jacobson S. Early postoperative complications in patients with Crohn's disease given and not given preoperative total parenteral nutrition. *Scand J Gastroenterol*. 2012;47:170–77.
- Yamamoto T, Allan RN, Keighley MR. Risk factors for intra-abdominal sepsis after surgery in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum*. 2000;43:1141–45.
- Iesalnieks I, Kilger A, Glass H, et al. Perforating Crohn's ileitis: delay of surgery is associated with inferior postoperative outcome. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16:2125–30.

Danksagung

Ganz herzlich möchte ich mich bei nachstehenden Personen bedanken, die mich während meiner Dissertation unterstützt und zu deren Fertigstellung beigetragen haben.

Mein besonderer Dank geht an meine Doktormutter Prof. Dr. med. Christina Hackl für die außerordentlich engagierte Betreuung über die Jahre hinweg, die Überlassung des Themas sowie die jederzeit gute und konstruktive Zusammenarbeit. Auch bedanken möchte ich mich für die vielen hilfreichen Ratschläge sowie die zuverlässige Beantwortung meiner Fragen, sodass ich immer unmittelbar meine Arbeit fortsetzen konnte.

Ebenfalls möchte ich Prof. Dr. med. Igors Iesalnieks danken, der mir immer ein verlässlicher Ansprechpartner war und jederzeit mit Rat und Tat zur Seite stand. Durch seinen unermüdlichen Einsatz eine bessere Datenbasis für Patienten mit Morbus Crohn zu schaffen, lieferte er mit seiner Idee für dieses Thema die fundamentale Grundlage für diese Arbeit.

Von ganzem Herzen möchte ich meinen Eltern danken, die mich in allen Belangen unterstützen, mir mein Studium und meinen bisherigen Lebensweg ermöglicht haben und mich ermutigt haben, die Promotion zu erlangen.

Mein herzlichster Dank geht an meinen Mann Dominik Vilsmeier, der mir immer unterstützend zur Seite steht, sich liebevoll um unsere Kinder kümmert und mir damit die nötige Zeit zur Vollendung meiner Dissertation verschaffte.