

Aus der Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg
Prof. Dr. Alois Fürst
Chirurgie

Laparoskopie versus offene Chirurgie: Auswirkungen unterschiedlicher Resektionsverfahren
auf das Immunsystem von Patienten mit kolorektalen Karzinomen – *Systematisches Review
mit Metaanalyse*

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Annika Bohne

2025

Aus der Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg
Prof. Dr. Alois Fürst
Chirurgie

Laparoskopie versus offene Chirurgie: Auswirkungen unterschiedlicher Resektionsverfahren
auf das Immunsystem von Patienten mit kolorektalen Karzinomen – *Systematisches Review
mit Metaanalyse*

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Annika Bohne

2025

Dekan:

Prof. Dr. Dirk Hellwig

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. Alois Fürst

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. Monika Klinkhammer-Schalke

Tag der mündlichen Prüfung:

03.07.2025

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung und Hintergrund.....	7
1.1 Kolorektales Karzinom – Epidemiologie und chirurgische Behandlungsmethoden..	7
1.2 Immunologie im Kontext der Tumorchirurgie.....	10
1.3 Stand der Forschung und Fragestellung dieser Arbeit	11
2. Material und Methoden	14
2.1 Ein- und Ausschlusskriterien	14
2.1.1 Population: Patienten mit kolorektalen Karzinomen	14
2.1.2 Intervention: Minimalinvasive Tumorentfernung.....	15
2.1.3 Vergleich: Offene Tumorentfernung.....	16
2.1.4 Outcome: Parameter des Immunstatus und der Inflammation	16
2.1.5 Studiendesign: Begrenzung auf Randomisiert kontrollierte Studien	17
2.1.6 Weitere Einschlusskriterien: Sprache.....	17
2.2 Literatursuche.....	17
2.2.1 Initiales Scoping Review	17
2.2.2 Systematische Literatursuche	18
2.2.3 Suche in Literaturverzeichnissen	24
2.3 Auswahlprozess.....	24
2.3.1 Deduplizierung	24
2.3.2 Auswahl nach Titel und Abstract	24
2.3.3 Auswahl nach Volltext	27
2.4 Datenerfassung	30
2.4.1 Methodik der Datenerfassung	30
2.4.2 Inhalte des Datenerfassungsblattes.....	31
2.5 Risk-of-Bias Bewertung auf Studienebene	35
2.5.1 Vorgehen bei Risikobewertung.....	35
2.5.2 Evaluierte Domänen.....	35

2.6	Synthese	38
2.6.1	Zulässigkeit zur Synthese	38
2.6.2	Qualitative Synthese	39
2.6.3	Quantitative Synthese	41
2.7	Heterogenität	43
2.7.1	Methoden zur Evaluierung der Heterogenität - Subgruppenanalysen	45
2.8	GRADE-Assessment	46
2.8.1	Bewertungsvorgehen	46
3.	Ergebnisse	49
3.1	Ergebnisse und Ablauf der Literatursuche	49
3.1.1	Systematische Literatursuche	49
3.1.2	Deduplizierung	50
3.1.3	Screeningprozess	50
3.1.4	Literatursuche in Literaturverzeichnissen	52
3.1.5	Zusammenfassung der Literatursuche	53
3.2	Charakteristika eingeschlossener Studien	55
3.2.1	Sonderfälle eingeschlossener Berichte	56
3.2.2	Studienpopulationscharakteristika eingeschlossener Studien	57
3.2.3	Übersicht der eingeschlossenen Zielgrößen	64
3.3	Ergebnisse der Analysen	68
3.3.1	Humorale Immunantwort	68
3.3.2	Neuroendokrine Immunantwort	93
3.3.3	Zelluläre Immunantwort	94
3.4	Sensitivitätsanalysen	115
3.4.1	Sensitivitätsanalysen des C-reaktiven Proteins	116
3.4.2	Sensitivitätsanalysen des WBC	119
3.4.3	Zusammenfassung zusätzlich durchgeführter Sensitivitätsanalysen	120

3.5	Risiko für Bias der individuellen Studien	121
3.5.1	Risiko für Bias aufgrund des Randomisierungsprozesses.....	124
3.5.2	Risiko für Bias aufgrund von Abweichungen von geplanten Interventionen (effect of adhering to intervention)	124
3.5.3	Risiko für Bias aufgrund von fehlenden Outcome-Daten.....	125
3.5.4	Risiko für Bias aufgrund der Messung des Ergebnisses	126
3.5.5	Risiko für Bias aufgrund von Selektion der berichteten Ergebnisse.....	126
3.6	Subgruppenanalysen zur Erkundung von Heterogenität.....	128
3.6.1	Subgruppenanalysen zu TNF α zum Zeitraum 3-9h.....	128
3.6.2	Subgruppenanalysen zu TNF α zum Zeitraum POD1.....	131
3.6.3	Subgruppenanalysen zu CRP zum Zeitraum 3-9h	133
3.6.4	Subgruppenanalysen zu CRP zum Zeitraum POD1.....	136
3.6.5	Subgruppenanalysen zu WBC zum Zeitraum POD1	140
3.7	Ergebnisse der GRADE-Bewertung.....	144
3.7.1	Erklärungen für Herabstufungen der Qualität.....	148
4.	Diskussion	149
4.1	Verlauf der post-chirurgischen Immunreaktion	149
4.2	Vergleich der humoralen Immunantwort	152
4.2.1	Bedeutung der humoralen Parameter im klinischen Kontext.....	153
4.3	Vergleich der zellulären Immunantwort.....	155
4.3.1	Bedeutung der zellulären Immunantwort im klinischen Kontext	156
4.4	Stärken und Limitationen	159
5.	Zusammenfassung.....	164
6.	Anhang	165
6.1	Tabellenverzeichnis.....	165
6.2	Abbildungsverzeichnis	170
7.	Literaturverzeichnis.....	177

8. Publikationen und Kongressbeiträge	197
8.1 Fachzeitschriftenaufsätze	197
8.2 Kongressposter	197
9. Erklärung.....	198
10. Danksagung.....	199

1. Einleitung und Hintergrund

Diese Arbeit befasst sich mit den immunologischen Auswirkungen laparoskopischer im Vergleich zu offenen Operationsmethoden bei Patientinnen und Patienten¹ mit kolorektalen Karzinomen. Im Folgenden werden zunächst die Relevanz kolorektaler Karzinome sowie deren operative Behandlungsmethoden aufgezeigt. Anschließend wird der Stellenwert des Immunsystems im Kontext der Tumorchirurgie beleuchtet, bevor die Forschungsfrage dieser Arbeit eingeführt wird.

1.1 Kolorektales Karzinom – Epidemiologie und chirurgische Behandlungsmethoden

Das kolorektale Karzinom (KRK) stellt mit mehr als 1,9 Millionen Neuerkrankungen im Jahre 2022 global die dritthäufigste Krebserkrankung dar (Abb. 1.1-1). Statistisch gesehen ist bei Männern jede dritte, bei Frauen sogar jede zweite Krebsdiagnose auf Darmkrebs zurückzuführen [1]. Dies gilt auch für Deutschland, so erfasste das Zentrum für Krebsregisterdaten des Robert-Koch-Instituts für das Jahr 2020 insgesamt 24.240 Neuerkrankungen bei Frauen und 30.530 Neuerkrankungen bei Männern [2]. Während erfreulicherweise ein leichter Abwärtstrend der Inzidenzen der Tumorerkrankungen an Rektum und des Rektosigmoids in Deutschland beobachtet werden konnte, wird jedoch global ein weiterer Anstieg der Erkrankungszahlen prognostiziert [3, 4].

¹ Im Folgenden wird die Bezeichnung Patient(en) und Proband(en) anstelle von Patientinnen und Patienten bzw. Probandinnen und Probanden verwendet, wobei dennoch beide Geschlechter gemeint sind, außer es wird explizit auf einen anderen Sachverhalt hingewiesen

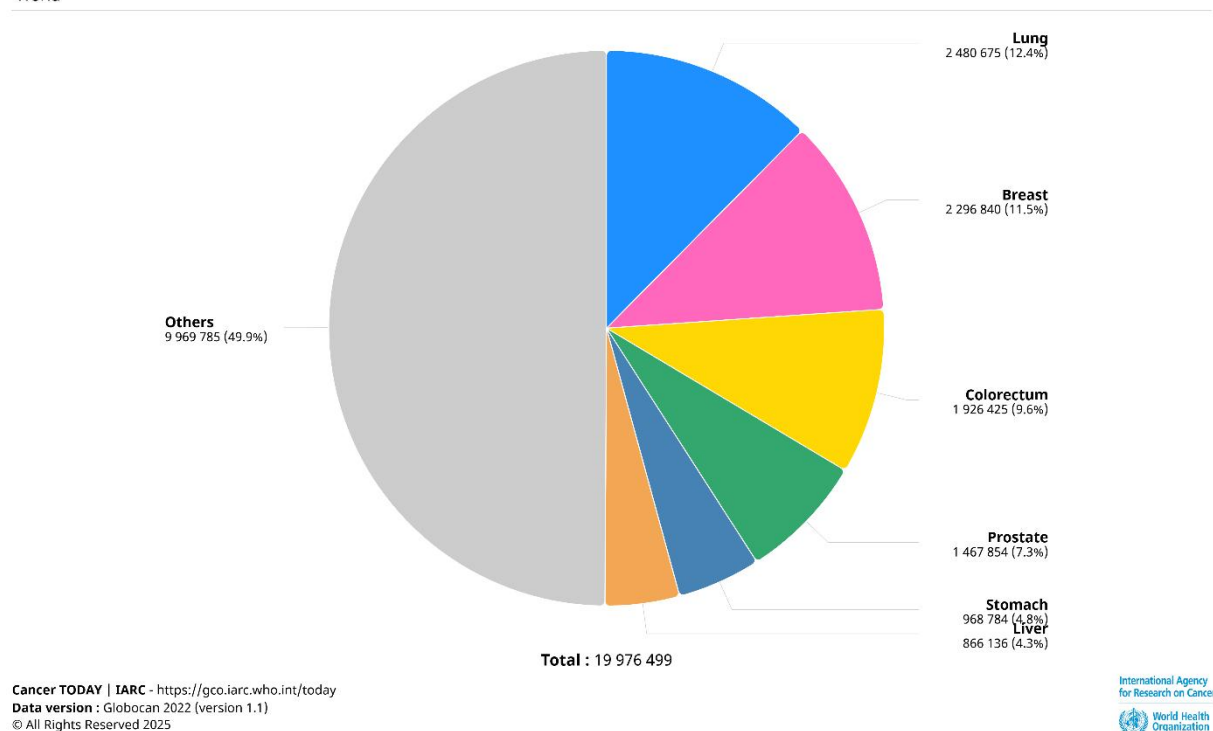


Abbildung 1.1-1: Darstellung der Inzidenz weltweiter Krebserkrankungen beider Geschlechter in absoluten Zahlen mit relativem Anteil an allen Krebserkrankungen des Jahres 2022 [4]

Die Behandlung des Kolon- und auch Rektum-Karzinoms fußt hauptsächlich auf der operativen Resektion, insbesondere wenn eine kurative Intention verfolgt wird und noch keine Metastasierung feststellbar ist [5]. Angesichts der hohen Erkrankungszahlen ist die operative Entfernung eines kolorektalen Karzinoms eine häufig durchgeführte Operation, für die in der aktuellen Therapie zwei Ansätze zur Verfügung stehen: die offen-chirurgische Methode und minimalinvasive Verfahren. Zu den minimalinvasiven Methoden zählen die Laparoskopie und die robotische Chirurgie. Die chirurgische Resektion mittels Robotik ist ein vergleichsweise noch neues Verfahren, insbesondere in der kolorektalen Chirurgie. Derzeit wird die Robotik noch nicht flächendeckend außerhalb des Studienkontextes verwendet, da es noch an Evidenz mangelt, die den Stellenwert dieser Methode eindeutig klären könnte. [5]. Aufgrund dieser derzeit begrenzten Studienlage und klinischen Anwendbarkeit fokussiert sich diese Arbeit auf die Laparoskopie unter den minimalinvasiven Methoden ohne Einbezug robotisch unterstützter Techniken.

Das offen-chirurgische Verfahren einerseits stellt die Resektion über einen langen Bauchschnitt (Laparotomie) dar. Diese Technik wurde jahrzehntelang als Standardoperation angewandt und wird deshalb zuweilen auch heute noch als "konventionelle" Methode betitelt. Im Jahr 1991 erfolgte durch Jacobs et al. erstmalig die Beschreibung eines laparoskopischen Resektionsverfahrens in der Kolorektal-Chirurgie [6]. Bei der laparoskopischen Herangehensweise wird

dagegen der Zugang zum Bauchraum über mehrere kleine Schnitte geschaffen, dies hat ein möglichst geringes Zugangstrauma zum Ziel. Das Erlernen dieser Methode stellt besondere Anforderungen an den Operateur aufgrund des speziellen Instrumentariums und dem nur indirekten Blick auf den Operationssitus. Die beiden Verfahren unterscheiden sich somit in ihrer jeweiligen Technik sowie in ihrer Zugänglichkeit für lernende Chirurgeninnen und Chirurgen. Diese Faktoren führten zu einer initialen Skepsis gegenüber laparoskopischer Operationsverfahren und einer verhaltenen Implementierung der laparoskopischen Methode, welche sich nun jedoch fortlaufend wachsender Beliebtheit erfreut. So wurden im Jahr 2018 etwa 31% der KRK-Resektionen in Deutschland laparoskopisch durchgeführt [7], bis zum Jahr 2021 erfolgte bereits ein Anstieg auf 39% [8].

Das Vertrauen in das laparoskopische Verfahren brachten Studien, welche sich dem Vergleich von klinischen Ergebnissen nach offener Resektion im Vergleich zur Laparoskopie widmeten. Hier zeigten sich wiederholt klare Ergebnisse: insbesondere bei der Gegenüberstellung hinsichtlich peri- und unmittelbarer postoperativer Resultate erzielte die laparoskopische Methode seither signifikant bessere Ergebnisse. Etwa in der groß angelegten COLOR II Studie zeigten sich eine verbesserte Erholung, schnellere Rückkehr zu einer normalen Darmtätigkeit und ein verkürzter Krankenhausaufenthalt [9]. Dies bestätigten auch aktuelle Reviews und Metaanalysen und zeigen einen geringeren perioperativen Blutverlust sowie vorteilhaft geringere Inzidenzen postoperativer Wundinfektionen und Abszessraten nach laparoskopischen Tumorresektionen auf [10–14].

Im Vergleich zu onkologischen Outcomes erwies sich die Laparoskopie ebenfalls als mindestens gleichwertig. Studien mit einem umfassenden Patientenkollektiv wie etwa die CLASICC Studie [15] fanden nach einem fünfjährigen Beobachtungszeitraum ein äquivalentes Gesamt- sowie krankheitsfreies Überleben mit vergleichbaren lokalen und fernen Rezidiven. Insbesondere in neueren Studien, nach nun langjähriger Etablierung der laparoskopischen Methode, mehren sich die Hinweise, dass eine minimale Invasivität sogar mit einem onkologischen Vorteil verbunden ist. So fanden Dehlaghi et al. in ihrer Studie [16] seltenere Metastasierungsraten nach laparoskopischer Tumorentfernung im Gegensatz zur offenen Chirurgie. Auch wurden wiederholt nach einer laparoskopischen Resektion Tendenzen hinsichtlich eines Überlebensvorteils für die Patienten gesehen [17, 18].

All diese Vorteile der minimalinvasiven Herangehensweisen werden mit dem geringeren Gewebstrauma durch die Laparoskopie assoziiert, da geringere operative Traumata mit einer

abgeschwächten chirurgisch ausgelösten Stressreaktion assoziiert sind [19–21]. Die Relevanz eines kompetenten Immunsystems und die Folgen einer ausufernden postoperativen chirurgischen Stressreaktion soll im Folgenden besprochen werden.

1.2 Immunologie im Kontext der Tumorchirurgie

Jeder chirurgische Eingriff geht in variierendem Ausmaß mit Gewebstrauma, einem Wechsel aus Minderperfusion und Reperfusion, Hypovolämie und Hypothermie einher [22]. Auf molekularer Ebene kommt es zu Zelluntergang, Veränderungen der Komponenten innerhalb der extrazellulären Matrix sowie pH-Wert-Verschiebungen. Dies triggert eine Immunantwort, die im Kontext der Operation als chirurgische Stressreaktion bezeichnet wird und aus zahlreichen neuroendokrinen und immunologischen Komponenten besteht [23, 24]. Diese Reaktion kann in zwei Komponenten unterteilt werden: zu Beginn der postoperativen Phase dominiert ein proinflammatorisches Bild, bevor die hemmenden, kompensatorischen Funktionen antiinflammatorischer Mechanismen überwiegen.

Eine Immun- und Stressreaktion ist nun per se nicht schädlich, sondern durchaus nützlich, dient sie ja dem Erhalt wichtiger Organfunktionen (etwa der Hämostase oder Nährstoffversorgung), schützt vor eindringenden pathogenen Keimen und beseitigt untergegangene Zellen. Jedoch kann ein chirurgischer Eingriff, insbesondere mit zunehmender Länge und Ausmaß des Traumas [21, 25], eine überschießende exzessive Immunreaktion verursachen, auf die eine ebenso stark ausgeprägte immunsuppressive Antwort folgt. Beide Aspekte sind mit unerwünschten Komplikationen assoziiert:

- **Hyperinflammation** begünstigt Gewebsuntergang und Organschäden und kann von einer systemischen inflammatorischen Antwort in ein pathologisches SIRS (systemic inflammatory response syndrome) übergehen, welches mit einer hohen Mortalität assoziiert ist [26].
- **Immunsuppression** durch eine überschießende antiinflammatorische Reaktion beeinträchtigt insbesondere zellvermittelte Abwehrmechanismen gegen Viren, Bakterien und Pilze, was zu einer erhöhten Infektanfälligkeit führt. In diesem Zusammenhang wurde der Begriff CARS (compensatory antiinflammatory response syndrome) geprägt, der das Konzept der Auto-Immunsuppression beschreibt [27].

Insbesondere im Kontext der Tumorchirurgie ist ein supprimiertes Immunsystem von großer Bedeutung, da es die Entstehung von Metastasen und Rezidiven begünstigt [28, 29]. Dies

gefährdet die kurative Intention der chirurgischen Tumorentfernung, da entzündliche Vorgänge sowie die Manipulation kanzerogenen Gewebes während der Tumorresektion die Dissemination maligner Zellen fördern können [30].

Essenziell ist daher eine Balance zwischen pro- und antiimmunologischer Immunantworten, welche auf das chirurgische Trauma folgen (siehe Abb. 1.2-1) [31]. Durch einen reduzierten proinflammatorischen Stimulus mit nachfolgend geringer ausgeprägter antiinflammatorischer Reaktion können Komplikationen während und nach der KRK-Resektion vermieden werden. Ein Ansatz, diesen Stimulus zu verringern, liegt in der Anwendung der minimalinvasiven Resektionsmethode.

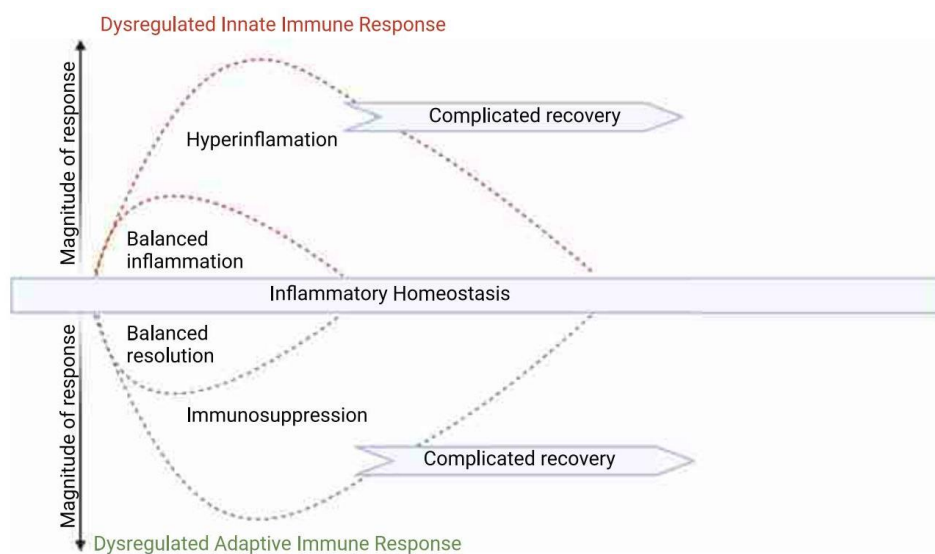


Abbildung 1.2-1: Systematische Darstellung der Folgen einer dysregulierten Immunantwort [31]

1.3 Stand der Forschung und Fragestellung dieser Arbeit

Systematische Übersichtsarbeiten und Metanalysen widmeten sich bereits der Hypothese eines besseren Erhalts der immunologischen Kompetenz nach laparoskopischen Verfahren. Die neuesten Studien stammen hierbei von Gögenur et al. [32], Liu et al. [33], Karanika et al. [34] sowie Sammour et al. [35]. Jedoch ist jede dieser Arbeit mit wichtigen Limitationen verknüpft. Die Arbeit von Gögenur et al. [32] stammt aus dem Jahr 2015 und wurde lediglich in dänischer Sprache verfasst und ist damit einer breiten Leserschaft nicht zugänglich. Das Review ohne Metaanalyse von Karanika et al. [34] war begrenzt auf Publikationen mit einem Veröffentlichungsdatum bis zum Jahr 2012 und schloss auch nicht-randomisierte Studien ein. Auch beschränkten sie sich nicht nur auf Patienten mit kolorektalen Karzinomen, sondern evaluierten

unter anderem Studien mit benignen Erkrankungen. Dies begründeten die Studienautoren mit dem „limited [amount of] studies focused on colectomy for cancer“ [34]. Ein solches Vorgehen birgt jedoch die Gefahr einer Ergebnisverzerrung, da maligne Prozesse per se bereits zu einer Alteration systemischer immunologischer Parameter führen [36]. Jenen problematischen Einschluss maligner und benigner Erkrankungen nahmen auch Sammour et al. [35] vor, jedoch war deren Arbeit auf qualitativ hochwertigere randomisiert kontrollierte Studien beschränkt. Sie führten eine Metaanalyse durchgeführt, welche acht Studien bis zum Jahr 2006 beinhaltete und sich der Evaluation des Zytokins Interleukin 6 an Tag 1 nach Operation widmete. Weitere Analysen waren den Autoren nicht möglich. Liu et al. [33] hingegen führten Metaanalysen bereits zu einer größeren Bandbreite an Parametern durch, sowohl zu zellulären (CD4+ und CD8+ T-Lymphozytenzahl, CD4+/CD8+ Verhältnis) als auch zu humoralen (C-reaktives Protein, Interleukin-6) Parametern, allerdings fußten die Analysen jeweils nur auf den Daten zweier Studien. Die Autoren weisen selbst darauf hin, dass dies die Schätzung des Gesamteffektes stark einschränkte („we could only use two studies [for meta-analysis] which greatly limited the overall effect assessment“ [33]). Zudem nahmen die Studienautoren zum Zweck der Metaanalysen eine Gruppierung der Daten nach Zeitspannen vor, welche sie als POD (postoperative day) 0-1, POD1-3 und POD3-8 definierten. Dies ist kritisch zu bewerten, da eine solch breite Zusammenfassung von Messungen relevante Minima und Maxima unterschlägt.

Alle Autoren führen als Limitationen ihrer Arbeiten die Heterogenität hinsichtlich der chirurgischen Indikationen, der humoralen und zellulär evaluierten Faktoren, der Messzeitpunkte und der Messmethoden an. Besonders schwerwiegend ist jedoch die zeitliche Begrenzung der Studien, da eine Evaluation von Forschungsergebnissen jenseits des Jahres 2012 fehlt. Metaanalysen wurden sogar zuletzt nur mit Studien bis zum Jahr 2003 durchgeführt. Angesichts der sich kontinuierlich weiterentwickelnden chirurgischen Methoden und der Fortschritte auf dem Gebiet der immunologischen Forschung ist Aktualität jedoch unabdingbar.

Auch der Mangel an Arbeiten, die auf randomisiert kontrollierte Studien begrenzt sind, ist kritisch zu betrachten: Im klinischen Alltag werden häufig jüngere und gesündere Patienten für die laparoskopische Operationsmethode ausgewählt [37, 38]. Dabei gehen jedoch Alter und Komorbiditäten mit Veränderungen immunologischer Parameter einher, was das Risiko nicht repräsentativer Ergebnisse birgt [39].

Da die Frage nach dem Einfluss unterschiedlicher Operationsmethoden auf das Immunsystem von KRK-Patienten weiterhin ein intensiv beforschtes und von stetig neuen Erkenntnissen

geprägtes Gebiet darstellt und der Stellenwert der Laparoskopie in der modernen Tumorchirurgie noch immer diskutiert wird, soll diese Arbeit einen aktualisierten und umfassenden Blick auf die Forschungsfrage werfen: Unterscheiden sich laparoskopische von offenen Operationsmethoden bei Patienten mit kolorektalen Karzinomen hinsichtlich ihres Einflusses auf die postoperative Immunantwort? Diese Frage soll im Folgenden in Form eines systematischen Reviews mit Metaanalyse auf Basis von randomisiert-kontrollierten Studien untersucht werden.

2. Material und Methoden

2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Im Folgenden werden die Ein- und Ausschlusskriterien dieses Reviews vorgestellt. Diese Kriterien wurden unter Hinzunahme des PICO(S)-Schema definiert [40]. Anhand dessen erfolgte die Bestimmung der Elemente der Frage dieses Reviews, des Weiteren diente es als Leitfaden bei der Erstellung der Suchstrategie. Ebenso werden im Folgenden systematische Ausschlüsse gewisser Studiendesigns sowie Studienpopulations- und Interventionscharakteristika beschrieben und begründet.

Das PICO(S) Schema ist ein methodisches Grundkonzept der evidenz-basierten Medizin und dient der Formulierung und Strukturierung von klinisch relevanten Fragestellungen. Es handelt sich dabei um ein Akronym, welches für die wichtigsten Aspekte steht, die bei der Erstellung eines Interventionsreviews zu beachten sind: Population (population), Intervention (intervention), Kontrollgruppe (control) und Effektgröße (outcome). Optional kann zur Identifikation einschussfähiger Studien auch das Studiendesign (study design) herangezogen werden, wenn es einen relevanten Aspekt der Forschungsfrage darstellt [40].

2.1.1 Population: Patienten mit kolorektalen Karzinomen

Die Studienpopulation dieses Reviews wurde als Patienten mit nachgewiesenen malignen Tumorerkrankungen des Kolons oder Rektums definiert, welche sich einer operativen Entfernung des Tumors unterzogen. Das Kolon wird hierbei als derjenige Darmabschnitt zwischen Ileozökalklappe bis Beginn des Rektums definiert. Das Rektum wiederum wird definiert als derjenige Darmabschnitt, welcher sich an das Colon sigmoideum anschließt und bis zur Linea ano-rectalis reicht und damit etwa eine Länge von 12-16 cm aufweist [41, 42].

Analkarzinome sind deutlich seltener und werden maßgeblich anders therapiert als kolorektale Karzinome, wobei der chirurgischen Resektion ein geringerer, und der Radiochemotherapie ein höherer Stellenwert beigemessen wird [43]. Operationsverfahren sind entweder lokale Exzisionen, insbesondere bei Karzinomen im perianalen Bereich, oder die APR (abdominoperineale Rektumexstirpation) bei Residual- oder Rezidivtumoren des Analkanals [43, 44]. Beide Operationsmethoden werden in aller Regel nicht bei Resektionen kolorektaler Karzinome verwendet, was mit unterschiedlicher Anatomie und Lage von Analkanal und Anus zu begründen ist. Selten kann bei sehr tief sitzenden und stark infiltrierenden Rektumkarzinomen eine Resektion

mittels APR nötig werden [5]. Um einer steigenden Heterogenität in Studienpopulation und Operationsmethoden innerhalb der im Zuge dieser Arbeit vorgenommenen Analysen entgegenzuwirken, wurde die immunologische Antwort nach Resektionen analer Karzinome in diesem Review nicht untersucht. Studien, welche sich explizit dem Analkarzinom widmeten, wurden deshalb von diesem Systematischen Review ausgeschlossen.

Eine Begrenzung hinsichtlich der Tumorstadien gibt es in diesem Review nicht, lediglich der Nachweis einer malignen Erkrankung des Kolons oder Rektums muss vonseiten der Studienautoren als Einschlusskriterium ihrer Studienpopulation formuliert werden.

2.1.2 Intervention: Minimalinvasive Tumorentfernung

Die Intervention von Interesse stellte die laparoskopische, und auf Ebene der Suchstrategie auch die robotisch assistierte laparoskopische Resektion dar².

Die laparoskopische Resektion beinhaltet einen minimalinvasiven Zugang zum Bauchraum mittels variierender Schnitzzahl im Bereich weniger Zentimeter. Arbeitskanäle werden über Insertion von Trokaren in ebenjene Schnitte etabliert. Alle Arbeitsschritte der Operation werden über diese Zugänge mittels spezieller Instrumente und der Kamera ausgeführt. Die hyperbare Insufflation des Bauchraumes dient der Anhebung der Bauchdecke und damit vereinfachten Navigation und Sicht innerhalb des Abdomens. Abhängig von der Größe des resezierten Gewebes erfolgt die Bergung durch einen weiteren Hautschnitt oder mittels Erweiterung eines bestehenden Hautschnittes (welcher von einer der Insertionsstellen der Trokare stammt) erfolgt. Die durch die Operation entstehenden Darmenden werden entweder als blinder Stumpf und Stoma versorgt, oder re-anastomosiert, wobei diese Anastomose sowohl extraabdominell über einen der Hautschnitte erfolgen kann, wie auch intraabdominell über transanale Zugangswege [45].

Nicht zulässig für die Einschlusskriterien war die Anwendung einer sogenannten Minilaparotomie, wenn dieser Begriff eine eigenständige Operationsmethode beschrieb. Dieser Begriff

² Die robotisch assistierte Resektion wurde zu Beginn als mögliche Intervention von Interesse geführt und wurde auch in der Suchstrategie inkludiert. Da sich jedoch unter den geeigneten Studien keine befanden, die das robotisch assistierte Verfahren mit dem offenen Verfahren verglichen, wird im Folgenden lediglich das laparoskopische Verfahren behandelt und auf die Erwähnung robotisch assistierter Verfahren verzichtet

wird in der Literatur in zwei verschiedenen Kontexten verwendet: einerseits als Wort zur Beschreibung des etwa zwischen fünf und sieben Zentimeter messenden Bergeschnittes bei laparoskopischen Operationen [46], andererseits als eigenständige Operationstechnik [47]. Letzteres betitelt eine Operation, deren Zugang nicht über kleine Schnitte erfolgt und deren Technik nicht minimalinvasive Instrumente beinhaltet, sondern welche sich einem einzigen Hautschnitt bedient, über welchen sämtliche Operationsschritte durchgeführt werden. Dies grenzt sich jedoch von der konventionell offenen Methode ab, indem der Schnitt in seiner Länge so klein wie möglich ausgeführt wird, konkret werden in der Literatur Schnittlängen von unter 7 cm bis etwa 13 cm angegeben [48–50]. Diese eigenständige Operationsmethode ist somit in ihrem Zugangstrauma für das Gewebe weder der minimalinvasiven noch der offenen Gruppe zuordbar, sodass ein Ausschluss dieser Methode in diesem Systematischen Review erfolgte.

2.1.3 Vergleich: Offene Tumorentfernung

Die Kontrollgruppe bildeten Patienten, deren KRK per offener Methode reseziert wurden. Dies beinhaltete die Eröffnung des Bauchraumes per Laparotomie, wobei alle weiteren Schritte der Operation, wie etwa die Resektion und Re-Anastomosierung, über diesen Zugang unter Verwendung konventioneller Instrumente durchgeführt wurden.

2.1.4 Outcome: Parameter des Immunstatus und der Inflammation

Eingang in diese Übersichtsarbeit fanden alle gemessenen Parameter, welche zelluläre oder humorale Aspekte der postchirurgischen immunologischen Reaktion erhoben. Dies wurde bewusst nicht konkreter definiert, da kein klarer Konsens über "Standardwerte", welche die Frage nach dem Ausmaß von Entzündung und immunologischer Beeinflussung infolge eines chirurgischen Eingriffes klar beantworten könnten, herrscht.

Ein Einschluss war des Weiteren begrenzt auf Messungen, welche aus dem Medium Blut stammten. Zuweilen wurden immunologische Marker auch in der aus Drainagen gewonnenen Peritonealflüssigkeit gewonnen. Dies war aus mehreren Gründen aber nicht Gegenstand dieser Arbeit: Drainagen werden insbesondere bei unkomplizierten Operationen nicht standardmäßig angelegt und haben nur begrenzte Liegezeiten [51]. Dadurch ist eine routinemäßige Evaluation nur schwer möglich und in ihrer zeitlichen Dauer stärker begrenzt als die Messung durch Blutproben. So hat die Analyse immunologischer Bestandteile in der peritonealen Drainageflüssigkeit aktuell eine vergleichsweise geringe Relevanz im klinischen Alltag [52, 53]. Auch ist insbesondere die systemische Wirkung der Operationsverfahren relevant, da erst die systemisch

wirksame Immunantwort zu den Phänomenen SIRS (systemic inflammatory response syndrome) und CARS (compensatory antiinflammatory response syndrome) führt. Dies kann jedoch durch die lokal gewonnene Peritonealflüssigkeit nicht in ausreichendem Maße erfasst werden [26, 27]. Deshalb hat die Bestimmung immunologischer Marker in der Peritonealflüssigkeit einen geringeren Stellenwert, und wurde in dieser Arbeit nicht weiter erfasst.

2.1.5 Studiendesign: Begrenzung auf Randomisiert kontrollierte Studien

Diese systematische Übersichtsarbeit wurde auf randomisiert kontrollierte Studien (RCT, randomized controlled trial) beschränkt. Wie durch die Cochrane Collaboration empfohlen [54], ist bei Durchführbarkeit der Fragestellung in einem randomisiert-kontrolliertem Setting auch jenes zu bevorzugen. Hier war eine Randomisierung hinsichtlich des Operationszugangs bei vorheriger Klärung von Kontraindikationen durchführbar, sodass lediglich RCTs in dieses Review eingeschlossen wurden.

2.1.6 Weitere Einschlusskriterien: Sprache

Um sicherzustellen, dass das Studiendesign geeignet war und die berichteten Parameter thematisch zu diesem Review passten, wurden Studien ausgeschlossen, deren Publikation nicht in deutscher oder englischer Sprache vorlag.

2.2 Literatursuche

2.2.1 Initiales Scoping Review

Vor Durchführung der eigentlichen Literatursuche wurde zunächst eine orientierende Suche durchgeführt. Dies diente mehreren Zwecken: erstens konnte so der Stand der Forschung erfasst werden, zweitens konnte die Forschungsfrage und die Definition der PICO-Elemente weiter präzisiert werden, und drittens konnten relevante Begriffe und Synonyme für die nachfolgende finale Suchstrategie identifiziert werden. So wurde gewährleistet, dass die finale Suchstrategie eine größtmögliche Erfassung an Berichten beinhaltete.

Als Grundlage diente die Suchstrategie aus der Arbeit von Völkel et al. [7], welche um immunologische Begriffe ergänzt wurde. Diese Suche von Völkel et al. [7] befasste sich mit dem Vergleich klinischer Ergebnisse nach laparoskopischer und offener Chirurgie mit der Indikation Kolorektales Karzinom, und behandelte damit identische Populationen, Interventionen und Vergleichsgruppen wie diese Arbeit.

Die orientierende Suche erfolgte mittels des Advanced Search Builder der Suchmaschine pubmed und umfasste folgende Begriffe:

Population: cancer, neoplasm, tumor, tumour, carcinoma AND colorectal, colon, rectal, rectum, colonic

Intervention: laparoscop, laparoscopy, minimal invasive, minimally invasive, minimal invasiveness*

Comparison: laparotom, laparotomy, open, coeliotom*, celiotomy**

Outcome: immun, immune, immune system, immunology, immunologic, immunity, inflammat*, inflammation, inflammatory*

Die Treffer dieser Suche wurden hinsichtlich ihrer Relevanz auf Grundlage des Abstracts und, wenn auffindbar, des Volltextes bewertet. Erwiesen sie sich als thematisch passend für diese Übersichtsarbeit, so wurden weitere Artikel mittels der „Cited by“- und „Similar Articles“-Funktionen der Suchmaschine pubmed identifiziert. Relevante Begriffe und deren Variationen wurden notiert, sodass eine Sammlung an Suchbegriffen entstand.

2.2.2 Systematische Literatursuche

2.2.2.1 Grundkonzepte der Literatursuche

Die Grundlage der finalen Suche bildeten Begriffe im PIC(O)-Format. Im Gegensatz zum PICO zur Definition der Forschungsfrage sowie der Einschlusskriterien fanden nicht alle Aspekte Eingang in die Suchstrategie. Population, Intervention und Kontrolle dienten der Eingrenzung relevanter Treffer, nicht berücksichtigt wurden Outcomes und Studiendesign. Dies ist damit zu begründen, dass jene Übersichtsarbeit sich mit einer spezifischen Frage beschäftigte, bei der keine große Anzahl geeigneter Publikationen zu erwarten war - umso wichtiger war damit eine Suche unter dem Grundsatz niedriger Präzision aber hoher Sensitivität [55]. Filter hinsichtlich Studiendesign oder Sprache wurden aus diesem Grund nicht angewandt. Auch eine zeitliche Eingrenzung erfolgte nicht. Um dennoch die Suche nach Relevanz einzugrenzen, mussten vordefinierte Begriffe der im Folgenden genannten Suchstrategien in Titel und/oder Abstract (ti/ab) vorkommen, beziehungsweise als Schlüsselwort einer Überkategorie (mit allen darunter gefassten Begriffen) durch die Studienautoren angefügt sein (kf = Keyword Heading word).

Die Grundkonzepte Population, Intervention und Kontrolle wurden um Synonyme und Begriffsvariationen ergänzt, welche in sich mittels des Boole'schen Operators „OR“ verknüpft

wurden. Mittels „AND“ wurden Population, Intervention und Kontrollgruppe zusammengefasst. Trunkierungen stellten Treffer weiterer Begriffsvariationen sicher.

Thesauri zur Sacherschließung wurden in Form des hierarchisch kontrollierten Vokabulars nach Medical subject headings MeSH (für MEDLINE) oder Emtree (für Embase) verwendet.

Die definitive Suchstrategie wurde unter Kooperation mit dem Fachreferenten der Teilbibliothek Medizin der Universität Regensburg erstellt. Es erfolgte eine prospektive Veröffentlichung der angewandten Suchstrategie für MEDLINE auf dem Publikationsserver der Universität Regensburg [56].

2.2.2.2 Literatursuche in Datenbanken und Registern

Die bibliographischen Datenbanken Embase, MEDLINE, Google Scholar, Web of Science und die Cochrane Library wurden verwendet, wobei die Suche in Embase, MEDLINE und Web of Science über die Plattform OVID erfolgte.

Zur Identifizierung relevanter Studienprotokolle erfolgte außerdem die Anwendung der Suche in den Registern Clinicaltrials.gov ebenso wie auf der Registrationsplattform der WHO ICTRP (international clinical trials registry platform).

2.2.2.3 Suchstrategie in Datenbanken und Registern

Im Folgenden werden die Suchstrategien der jeweiligen Datenbanken und Studienregistern aufgeführt sowie etwaige Besonderheiten genannt.

Suchstrategie für MEDLINE

Die für MEDLINE erstellte Suche diente als Grundlage für alle weiteren folgenden Suchstrategien. Sie beachtete die drei Konzepte Population, Intervention und Kontrolle und war begrenzt auf Ergebnisse innerhalb von Titel, Abstract und/oder innerhalb Schlüsselwörter, welche vonseiten der Autoren definiert wurden. Das Symbol der Trunkierung ist hierbei "\$". "ADJ3" (kurz für adjacency 3) definiert das Vorkommen der zuvor und danach genannten Begriffe innerhalb einer Wortgruppe von drei Wörtern, es durften somit zwei beliebige Wörter dazwischen genannt werden. Die Suche erfolgte über die Plattform OVID.

(Colorectal Neoplasms/ or exp Colonic Neoplasms/ or "Colorectal Neoplasms, Hereditary Nonpolyposis"/ or Rectal Neoplasms/ or exp Cecal Neoplasms/) OR

((colorect\$ or colo-rect\$ or colon or colonic or rectal or rectum or rectosigmoid\$ or recto-sigmoid\$ or sigmoid\$ or cecum or caecum or cecal or caecal or appendiceal or appendix) ADJ3 (neoplasm\$ or tumor\$ or tumour\$ or carcinoma\$ or cancer\$ or adenocarcinoma\$ or adeno-carcinoma\$ or malign\$)).ti,ab,kf.)

[Patients/Population: Colorectal cancer]

(Laparoscopy/) OR

(Hand-Assisted Laparoscopy/) OR

(Robotic Surgical Procedures/) OR

((laparoscop\$ or celioscop\$ or coelioscop\$ or peritoneoscop\$).ti,ab,kf.) OR

(minimally invasive or minimal invasive or minimal access or hand assisted).ti,ab,kf. OR

((robot\$ adj1 (surger\$ or assisted or enhanced)).ti,ab,kf.)

[Intervention: Laparoscopy]

(Laparotomy/) OR

((laparotom\$ or celiotom\$ or coeliotom\$).ti,ab,kf.) OR

((open or conventional) adj3 (surger\$ or colectom\$ or hemicolectom\$ or sigmoidec-tom\$)).ti,ab,kf.)

[Control: Open surgery]

1 and 2 and 3

[Combination of concepts: Population AND Intervention AND Control]

Suchstrategie für Embase

Auch hier erfolgte die Limitierung auf Begriffsennung innerhalb von Titel, Abstract oder Schlüsselwörter, sowie Trunkierungen mittels "\$" und die Definition von erlaubten Wortabständen durch "ADJ1" oder "ADJ3". Alle drei PIC-Konzepte waren Teil dieser Suche. Die Suche erfolgte über die Plattform OVID.

(colorectal tumor/ or colon tumor/ or exp colon cancer/ or rectum tumor/ or exp rectum cancer/ or large intestine tumor/ or large intestine cancer/ or appendix tumor/ or exp appendix cancer/ or cecum tumor/ or exp cecum cancer/) OR

((colorect\$ or colo-rect\$ or colon or colonic or rectal or rectum or rectosigmoid\$ or recto-sigmoid\$ or sigmoid\$ or cecum or caecum or cecal or caecal or appendiceal or appendix)

ADJ3 (neoplasm\$ or tumor\$ or tumour\$ or carcinoma\$ or cancer\$ or adenocarcinoma\$ or adeno-carcinoma\$ or malign\$).ti,ab,kf.)

[Patients/Population: Colorectal cancer]

(laparoscopy/) OR

(hand assisted laparoscopy/) OR

(laparoendoscopic single site surgery/) OR

(laparoscopic surgery/) OR

(exp robot assisted surgery/) OR

((laparoscop\$ or celioscop\$ or coelioscop\$ or peritoneoscop\$).ti,ab,kf.) OR

(minimally invasive or minimal invasive or minimal access or hand assisted).ti,ab,kf. OR

((robot\$ adj1 (surger\$ or assisted or enhanced)).ti,ab,kf.)

[Intervention: Laparoscopy]

(laparotomy/) OR

((laparotom\$ or celiotom\$ or coeliotom\$).ti,ab,kf.) OR

((open or conventional) adj3 (surger\$ or colectom\$ or hemicolectom\$ or sigmoidec-tom\$).ti,ab,kf.)

[Control: Open surgery]

1 and 2 and 3

[Combination of concepts: Population AND Intervention AND Control]

Suchstrategie für Web of Science

Die Suche innerhalb der Datenbank Web of Science erfolgte über die Plattform OVID. Eine Eingrenzung erfolgte mittels des Begriffs "TF" für Topic. "NEAR/n" korrespondierte in seiner Funktion mit den obig genannten "ADJn", Trunkierungen erfolgten bei Web of Science mittels "*". Die drei Konzepte Population, Intervention und Kontrolle wurden mittels AND verknüpft.

TS=((("colorect" OR "colo-rect*" OR "colon" OR "colonic" OR "rectal" OR "rectum" OR "rectosigmoid*" OR "recto-sigmoid*" OR "sigmoid*" OR "cecum" OR "caecum" OR "cecal" OR "caecal" OR "appendiceal" OR "appendix") NEAR/2 ("neoplasm*" OR "tumor*" OR "tumour*" OR "carcinoma*" OR "cancer*" OR "adenocarcinoma*" OR "adeno-carcinoma*" OR "malign*"))*

(TS=("laparoscop*" OR "celioscop*" OR "coelioscop*" OR "peritoneoscop*")) OR
 (TS=("minimally invasive" OR "minimal invasive" OR "minimal access" OR "hand assisted"
)) OR
 (TS=("robot*" NEAR/0 ("surger*" OR "assisted" OR "enhanced")))

(TS=("laparotom*" OR "celiotom*" OR "coeliotom*")) OR
 (TS=(("open" OR "conventional") NEAR/2 ("surger*" OR "colectom*" OR "hemicolectom*" OR "sigmoidectom*")))

#1 AND #2 AND #3

Suchstrategie für Cochrane Library

Ein Filter mit Begrenzung aufgefundenen Begriffe innerhalb von Titel, Abstract oder als Schlüsselwörter wurde angewendet. Auch die Trunkierung mittels "*" fand Anwendung, ebenso wie das Definieren von maximalen Wortabständen durch "NEAR/n" oder "NEXT". Auch hier erfolgte die Verknüpfung der drei Konzepte durch den Bool'schen Operator "AND".

((colorect* OR colo-rect* OR colon OR colonic OR rectal OR rectum OR rectosigmoid* OR recto-sigmoid* OR sigmoid* OR cecum OR caecum OR cecal OR caecal OR appendiceal OR appendix) NEAR/2 (neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR cancer* OR adenocarcinoma* OR adeno-carcinoma* OR malign*)):ti,ab,kw
 (laparoscop* OR celioscop* OR coelioscop* OR peritoneoscop* OR
 (minimally NEXT invasive) OR (minimal NEXT invasive) OR (minimal NEXT access) OR (hand NEXT assisted) OR
 (robot* NEXT (surger* OR assisted OR enhanced))):ti,ab,kw

(laparotom* OR celiotom* OR coeliotom* OR
 ((open OR conventional) NEAR/2 (surger* OR colectom* OR hemicolectom* OR sigmoidectom*)):ti,ab,kw

#1 AND #2 AND #3

Suchstrategie für Google Scholar

Google Scholar nahm unter den verwendeten Datenbanken eine gewisse Sonderstellung ein, da sie nur begrenzte Funktionen enthielt und den Aufbau nach PIC-Konzepten und Verwendung Boole'scher Operationen nicht erlaubte. Dadurch ergab eine Suche auf Google Scholar ein besonders unpräzises Ergebnis, sodass bereits prospektiv die Begrenzung auf die ersten 200 Artikel festgelegt wurde.

(colorectal|colon|rectal|sigmoid|cecum|appendix)(carcinoma|cancer|adenocarcinoma|malignant)(laparoscopy|celioscopy|peritoneoscopy|"minimal invasive"|"minimal access"|"hand-assisted"|robotic)(laparotomy|celiotomy|"open surgery"|"open colectomy")

Suchstrategie für ICTRP der WHO

Auf Seite der internationalen Registrationsplattform für klinische Studien der Welt-Gesundheitsorganisation wurde keine weitere Begrenzung angewandt. Intervention und Kontrolle wurden hier zusammengefasst.

colorect OR colo-rect* OR colon* OR rect* OR sigmoid OR cecal OR cecum OR appendix
laparoscop* OR celioscop* OR peritoneoscop* OR minimal invasive OR minimal access OR
hand assisted OR robot* OR laparotom* OR celiotom* OR open*

Suchstrategie für ClinicalTrials.gov

Das klinische Studienregister der National Library of Health ermöglichte ebenfalls eine erweiterte Suchfunktion, bei der das Populationskonzept bestehend aus Erkrankung und Erkrankungslokalisation mittels "AND" kombiniert wurde. Per separater Suchfeldeingabe wurden die Konzepte Intervention und Kontrollgruppe gesucht.

*AREA[ConditionSearch]((colorectal OR colon OR rectal OR sigmoid OR cecum OR appendix)
AND
(neoplasm OR tumor OR carcinoma OR cancer OR adenocarcinoma OR malignant))*

*AREA[BasicSearch]((laparoscopy OR celioscopy OR peritoneoscopy OR "minimal invasive"
OR "minimal access" OR "hand assisted" OR robotic)
AND
(laparotomy OR celiotomy OR "open surgery" OR "open colectomy"))*

2.2.3 Suche in Literaturverzeichnissen

Neben den eben aufgeführten systematischen Suchen in Datenbanken und Registern erfolgte ebenso eine Suche relevanter Artikel mittels bereits identifizierter Publikationen.

Auf drei Arten wurden zusätzliche relevante Artikel identifiziert:

Erstens wurden Artikel, welche mithilfe des ersten Scoping Reviews identifiziert werden und sich als geeignet zeigten, zur weiteren Evaluation berücksichtigt. Zweitens wurden alle Systematischen Übersichtsarbeiten und Metaanalysen, welche die gleichen PICOS-Aspekte in ihrer Arbeit angewandt hatten, auf relevante Studien innerhalb ihres Literaturverzeichnisses untersucht. Quelle für die Systematischen Übersichtsarbeiten und Metaanalysen waren das Scoping Review wie auch die finale Suchstrategie. Drittens wurde auch das Literaturverzeichnis der Studien, deren Volltexte die Einschlusskriterien erfüllten, vollständig überprüft und relevante Studien zur weiteren Bewertung eingeschlossen, Quelle dieser Studien war die in Kapitel 2.2 erwähnte Suchstrategie.

2.3 Auswahlprozess

2.3.1 Deduplizierung

Alle Titel, welche über die obig beschriebene systematische Literatursuche identifiziert worden waren, wurden zunächst auf das mehrfache Vorliegen überprüft und gegebenenfalls aussortiert. Diese Aussortierung erfolgte über mehrere Schritte. Zunächst wurden die Schritte A-C der Brainerd-Methode zur Deduplizierung angewandt [57]. Die so reduzierte Treffermenge wurde zusätzlich mittels des Systematic Review Accelerators [58] weiter reduziert, welches die Erkennung von Duplikaten erlaubt, verwendet wurde das Setting "thorough". Die Entscheidung, ob es sich aber tatsächlich um Duplikate handelte, erfolgte nicht automatisiert, sondern wurde händisch kontrolliert.

2.3.2 Auswahl nach Titel und Abstract

Die so durch Deduplizierung reduzierte Trefferzahl wurde in das Programm Rayyan exportiert [59], ein Programm, welches die Erkennung von Duplikaten und das Screeningverfahren mittels Markierung relevanter Begriffe erleichtern kann. Dort erfolgte die Wertung der Eignung des vorliegenden Artikels anhand der gegebenen Informationen zu Titel und Abstract. Die Beurteilung erfolgte durch die Autorin und durch ein weiteres Mitglied des Review-Teams (EG), wobei die Beurteilung unabhängig voneinander stattfand.

Fanden sich auch hier nochmals Duplikate, welche die vorherigen Schritte nicht identifiziert hatten, wurden diese gesondert protokolliert und in der weiteren Evaluation nicht berücksichtigt.

Als geeignet wurde ein Artikel dann gewertet, wenn er die bereits in der Literatursuche implementierten Aspekte Population, Intervention und Kontrolle hinreichend erfüllte. Zusätzlich erfolgte nun auch die Bewertung hinsichtlich Outcomes und Studiendesign: vorliegende Berichte mussten dementsprechend Parameter zum immunologischen Status der Probanden darlegen und als randomisiert-kontrollierte Studie ausgewiesen sein. Um jedoch Artikel, welche diese Items zwar nicht in Titel und Abstract nennen, aber durchaus im Volltext berichteten, nicht vorschnell auszuschließen, wurde auch bei diesem Auswahlsschritt ein konservatives Vorgehen gewählt und nur bei klarer Nicht-Eignung der Ausschluss vorgenommen.

Eine Übersicht über die angewandten Kriterien bietet Tabelle 2.3-1. Die Beurteilung der Eignung erfolgte nach einem hierarchischen Prinzip, geordnet nach Verfügbarkeit der Informationen der einzelnen Kriterien, um die Entscheidungsfindung zu erleichtern. Zuerst wurde das Studiendesign beurteilt, dann folgten Studienpopulation, Intervention, Kontrollgruppe und zuletzt die berichteten Outcomes. Erfüllte ein Artikel auf einer Ebene die Kriterien zum Ausschluss, wurde dieser Artikel in allen darunter folgenden Aspekten nicht mehr beurteilt, sondern direkt ausgeschlossen. Erfüllte eine Studie alle Aspekte zu Studiendesign, Population, Intervention und Kontrolle, aber war das Vorhandensein relevanter Outcomes unklar, so erfolgte kein Ausschluss, sondern die erneute Evaluation im nächsten Arbeitsschritt unter Vorlage des Volltextes.

	Weitere Evaluation bei...	Ausschluss bei ...
Studiendesign	Als prospektiv, randomisiert und kontrolliert ausgewiesene Studie ODER Unklarem Randomisierungsstatus	Expliziter Nennung eines Studiendesigns, welches nicht nach prospektiv randomisiert kontrolliertem Prinzip erfolgte (Case-Control, Cohort, Report, Retrospective study, etc.)
Studienpopulation	Probanden mit malignen Erkrankungen aller Abschnitte des Kolons (mit Zäkum und Appendix) und/oder Rektums mit elektiver Resektion des ganzen Kolorektums oder Abschnitten ebenjenes ODER Unklarer Lokalisation der Tumore und/oder unklarem Setting und/oder unklaren Angaben zum Vorhandensein maligner Entitäten	Tumorlokalisierung außerhalb des Kolons und Rektums ODER Alleinige Evaluation von nicht-elektiven Operationen ODER Begrenzung der Studienpopulation auf benigne Entitäten
Intervention	Minimalinvasiven Methoden (Laparoskopie jedweder Art, Robotische Chirurgie) ODER Unklarer Methode	Minilaparotomie als minimalinvasiver Methode
Kontrolle	Offener Tumorresektion ODER Unklarer Methode	Nicht vorhandener Kontrollgruppe UND Studiendesign, welches nicht als randomisiert kontrolliert ausgewiesen wird
Outcome	Nennung immunologischer Parameter als primäre oder sekundäre Outcomes ODER Unklares Vorhandensein dieser Outcomes bei sonstigem Erfüllen der Aspekte PICS	Kein Ausschluss auf Basis dieses Aspektes

Tabelle 2.3-1: hierarchisches Beurteilungsvorgehen zur Entscheidungsfindung bei Evaluation vorgelegter Artikel nach Titel und Abstract.

Nach abgeschlossener Wertung aller Artikel durch die Autorin und ein weiteres Mitglied des Review-Teams (E.G.) wurden die individuellen Ergebnisse verglichen. Nicht übereinstimmende Einschätzungen wurden diskutiert, bis eine einstimmige Wertung gefunden wurde.

2.3.3 Auswahl nach Volltext

Alle Artikel, welche sich bei der Wertung auf Basis von Titel und Abstract als geeignet oder zumindest nicht als ungeeignet erwiesen, wurden zur weiteren Evaluation in Citavi Version 6.8.0.0 exportiert und die korrespondierenden Volltexte gesucht. Dies erfolgte mittels in Citavi 6 implementierter Volltext-Suchfunktionen. Konnte diese Funktion keinen Volltext akquirieren, erfolgte eine händische Suche mithilfe der gegebenen Angaben zu Titel, Autoren und Erscheinungsjahr sowie Erscheinungsort. Erbrachte auch dieses Vorgehen keine Resultate, wurde der betreffende Bericht in Ermangelung eines Volltextes von diesem Review ausgeschlossen. In diesem Schritt war das Vorhandensein immunologischer Parameter essenziell, da es in bisherigen Schritten kein Einschlusskriterium darstellte.

Auch hier erfolgt eine hierarchische Wertung nach den in Tabelle 2.3-2 aufgeführten Gesichtspunkten, wobei im Falle eines Ausschlusses alle folgenden Aspekte nicht mehr evaluiert werden.

	Einschluss bei...	Ausschluss bei ...
Volltext	Vorhandensein eines Volltextes	Nicht-Auffindbarkeit eines Volltextes
Sprache	Volltext in deutscher oder englischer Sprache	Volltext in einer Sprache außer Englisch oder Deutsch
Studien- design	Prospektiv randomisiert kontrollierte Studie	Jedwedes Studiendesign außer prospektiv randomisiert kontrollierten Studien
Studien- popula- tion	Ausschließlich maligne Erkrankungen des Kolons oder Rektums ODER Benigne und maligne Erkrankungen des Kolons oder Rektums, wobei die Untergruppe der malignen Erkrankungen gesondert extrahiert werden konnte ODER Maligne Erkrankungen des Kolons oder Rektums oder einer anderen Lokalisation, wobei die Untergruppe der kolorektalen Karzinome gesondert extrahiert werden konnte	Erkrankungen außerhalb des Kolons oder Rektums ODER Erkrankungen des Kolons oder Rektums UND Erkrankungen außerhalb des Kolons oder Rektums ohne die Möglichkeit der gesonderten Extraktion ODER Nur benigne Erkrankungen ODER Maligne UND benigne Erkrankungen OHNE die Möglichkeit zur gesonderten Extraktion
Interven- tion	Minimalinvasive Operationsmethode (Laparoskopie)	Keine Nennung einer minimalinvasiven Operationsmethode
Kontrolle	Offene Operationsmethode	Keine Nennung einer offenen Operationsmethode ODER Fehlen einer Vergleichsgruppe (siehe Studiendesign)

	Einschluss bei...	Ausschluss bei ...
Outcome	Nennung mindestens eines Parameters, welcher den immunologischen Status abbildet UND Postoperativ evaluiert wurde UND Als Medium Blut nennt	Fehlende Nennung eines immunologischen Parameters ODER Fehlender postoperativer Messung ODER Ergebnisse in einem Medium außer Blut (z.B. Peritonealflüssigkeit)

Tabelle 2.3-2: hierarchisches Beurteilungsvorgehen zur Entscheidungsfindung bei Evaluation des Volltextes

Erfüllten nur gewisse Untergruppen die Einschlusskriterien diese Reviews, so ist Entscheidungskriterium, ob die geeignete Gruppe gesondert berichtet wurde und ihre Ergebnisse isoliert betrachtet werden konnten. Konnten diese Untergruppen nicht getrennt werden, so war der betreffende Bericht auszuschließen.

Auch die Evaluation auf Ebene des Volltextes erfolgte unabhängig durch zwei Personen: die Autorin sowie durch ein weiteres Mitglied des Review-Teams. Nach abgeschlossener Bewertung wurden die Resultate verglichen und bei Abweichungen diskutiert, bis eine Einigung erzielt werden konnte.

2.4 Datenerfassung

2.4.1 Methodik der Datenerfassung

Die Erfassung der Daten erfolgte systematisch durch Protokollierung in einem Datenerfassungsblatt. Als Vorlage diente hierzu das "Data Collection Form – Intervention review - RCTs only" der Cochrane Collaboration [60], welches explizit auf randomisiert kontrollierte Interventionsstudien zugeschnitten wurde. Die einzelnen Unterpunkte wurden an das Thema dieser Interventions-Übersichtsarbeit angepasst. Der gesamte Prozess der Datensammlung wurde von Mitgliedern des Review Teams unabhängig voneinander durchgeführt, lediglich die Extraktion von Zahlenwerten aus Graphen wurde durch die Autorin allein vorgenommen. Die Formulare wurden nach vollständiger Extraktion miteinander verglichen, über abweichende Ergebnisse wurde diskutiert, bis eine Einigung erzielt werden konnte.

Als Datengrundlage dienten zusätzlich zu den eingeschlossenen Studien etwaig veröffentlichte Protokolle. Die Suche nach Studienprotokollen erfolgte entweder direkt durch die Studienautoren gegebenen Angaben zu Titel und/oder Identifikationskennung des Protokolls. Bei fehlenden Angaben wurde mithilfe der Angaben zu Autoren, Titel und des Publikationsjahres in den Studienregistern ClinicalTrials.gov und ICTRP nach korrespondierenden Protokollen gesucht. Diese Protokolle dienten einerseits der Wertung des Risikos für Bias und wurden andererseits bei ergänzenden Angaben zu Studiendesign und Methodik ebenso berücksichtigt. Traten Unklarheiten bei Eligibilität, relevanten Aspekten zu Population, Interventions- oder Kontrollgruppe oder hinsichtlich der Zielgrößen auf, wurden Studienautoren mittels E-Mail einmalig kontaktiert.

2.4.2 Inhalte des Datenerfassungsblattes

Im Folgenden werden die Informationen und Daten, welche den Studien entnommen wurden und im Datenerfassungsblatt gesammelt wurden, detailliert erläutert. Abänderungen der Vorlage der Cochrane Collaboration werden erläutert und begründet.

2.4.2.1 Allgemeine Informationen

Unter dieser Rubrik wurden Informationen zu Autor, Publikationsjahr und zum Publikationstyp protokolliert. Im Falle mehrerer Publikationen, denen jedoch eine identische Studie zugrunde lag, wurde dies vermerkt. Auch das Vorhandensein eines Studienprotokolls wurde an dieser Stelle festgehalten.

2.4.2.2 Eligibilität der Studie

In diesem Abschnitt wurden die Einschlusskriterien nach PICOS protokolliert und der individuellen Fragestellung dieser Arbeit angepasst. Zu erfüllen waren folgende Punkte:

- Studientyp: Randomisiert kontrollierte Studie?
- Population: nachgewiesenes primäres kolorektales Karzinom?
- Intervention: Elektive laparoskopische/robotische Resektion von Kolon/Rektum?
- Vergleich: elektive offene Resektion von Kolon/Rektum?
- Ergebnisse: Messung immunologischer Parameter im Blut?

2.4.2.3 Charakteristika der eingeschlossenen Studie

Unter dieser Kategorie wurden Informationen zur Studienmethodik und der Studienpopulation gesammelt. Es erfolgte die Erfassung von Informationen zu Randomisierung, zum Allokationsmodus, zum Zeitraum der Studie sowie zu etwaigem Sponsoring und Interessenskonflikten. Hinsichtlich der Studienpopulation wurde dokumentiert, welche Ein- und Ausschlusskriterien vonseiten der Studie angewandt. Es wurden Tumorstadien, (Neo-)Adjuvante Therapien und andere angewandte Therapien mit Fokus auf immunmodulatorische Eigenschaften (insbesondere Cortisonpräparate) erfasst. Dies war von besonderer Relevanz, da insbesondere bei ungleicher Verteilung dieser Therapien in den Interventionsgruppen Messungen zu immunologischen Parametern potenziell beeinflusst werden können. Ergänzend zum Formblatt der Cochrane Collaboration wurden bei den Studienpopulationen die Tumorstadien erfasst und nach folgendem Schema (siehe Tabelle 2.4-1) von Klassifikationen nach Dukes (Turnbull-System, welches Stadium D hinzufügte) oder Astler-Coller in die Klassifikation nach UICC (Union for International

Cancer Control) I-IV überführt, um den Vergleich zwischen Studien zu ermöglichen³ [43, 61, 62]:

UICC-Stadium	Dukes (Turnbull-System)	Astler Coller	
I	A*	A	
II		B1	
		B	B2
			B3
III	C	C1	
		C2	
		C3	
IV	D	D	

*Tabelle 2.4-1: Darstellung der Tumorstadien nach UICC (Union for International Cancer Control), Dukes (Turnbull-System) und Astler-Coller; *Dukes A ist ohne weitere Informationen nicht klar UICC I oder II zuzuordnen und wird zum Zwecke der Vereinheitlichung in diesem Review durchwegs als UICC I angenommen*

Es wurde erfasst, wie viele Patienten sich zu welchem Zeitpunkt innerhalb des Randomisierungsprozesses in den beiden Vergleichsgruppen befanden. Dabei wurde dokumentiert, wie viele Patienten als geeignet eingestuft, eingeschlossen und tatsächlich randomisiert wurden, sowie deren Zuordnung zu den Gruppen. Ebenso hielt man fest, von wie vielen Patienten Daten für die Analyse verfügbar waren. Bei Diskrepanzen zwischen randomisierten und analysierten Patienten wurde nach den Gründen gesucht. Besonders relevant war die Erfassung

³ Aus der Tabelle 2.4-1 geht hervor, dass das Staging-System nach Dukes eine andere Grenze zwischen den beiden Stadien A und B setzt, verglichen mit der Klassifikation nach Astler-Coller und UICC. Damit ist von der Angabe „Dukes A“ eigentlich nicht eindeutig auf ein UICC-Stadium von I oder II zu schließen. In dieser Arbeit wurde jedoch Dukes A einem UICC-Stadium I gleichgesetzt, ebenso wie ein Dukes B einem UICC-Stadium II. Dies war vertretbar, da eine Unterscheidung zwischen den UICC-Stadien I und II für weitere Analysen dieses Reviews nicht relevant war, sondern lediglich der Deskription der Studienpopulation diene, sodass diese Ungenauigkeit zu Gunsten von Vergleichbarkeit in Kauf genommen wurde.

intraoperativer Konversionen vom laparoskopischen Verfahren zur Laparotomie, einschließlich deren Anzahl und Ursachen.

Zudem wurden allgemeine Charakteristika der Studienpopulation wie Alter, BMI und Geschlechterverteilung erfasst, einschließlich auffälliger Ungleichheiten zwischen den Gruppen, die von den Studienautoren beschrieben wurden. Geschlecht, Alter und BMI wurden gesondert betrachtet, da sie nachweislich einen signifikanten Einfluss auf das Immunsystem haben können [39, 63–65].

2.4.2.4 Intervention und Kontrollgruppe: Laparoskopie und offene Chirurgie

Daten zu laparoskopischen und offenen Operationstechniken wurden in diesem Abschnitt erfasst. Es wurden das operative Vorgehen, die Schnittlänge, die Operationsdauer sowie die Anzahl der Patienten, die sich den jeweiligen Resektionen unterzogen, dokumentiert. Auch die verwendete Anästhesiemethode wurde festgehalten, wobei der Fokus auf Unterschieden zwischen der laparoskopischen und offenen Gruppe lag. Tabelle 2.4-2 zeigt eine Übersicht der erfassten Resektionsmethoden. Für Subgruppenanalysen war die Unterscheidung zwischen Kolon- und Rektumresektionen relevant, da aboral sitzende Tumoren aufgrund anatomischer Gegebenheiten anspruchsvollere und oft komplexere operative Zugangswege erfordern.

Operationsverfahren	Operationscharakteristika und Indikation
Rechtsseitige Hemikolektomie und erweiterte Hemikolektomie rechts	Tumore des Zäkums und Colon ascendens sowie der rechten Kolonflexur oder rechtsseitige Anteile des Colons transversums (erweiterte Hemikolektomie rechts)
Linksseitige Hemikolektomie und erweiterte Hemikolektomie links	Tumore des Colon descendens oder proximalen Sigmas sowie der linken Kolonflexur (erweiterte Hemikolektomie)
Transversumresektion	Entfernung des Colon transversum bei mittig lokalisiertem Tumorbefall des Colon transversum
Subtotale Kolektomie	Entfernung des gesamten Dickdarms ohne Rektum
Totale Kolektomie (Auch: Proktokolektomie)	Entfernung des gesamten Dickdarmes inklusive Rektum
Sigmaresektion	Tumore des mittleren und unteren Colon sigmoideum

Operationsverfahren	Operationscharakteristika und Indikation
Anteriore Rektumresektion/ Tiefe anteriore Rektumresektion (Abkürzungen: AR (anterior resection) / LAR (low anterior resection))	Tumore des oberen, mittleren und unteren Rektumabschnittes ohne Infiltration des Sphinkterapparats
Abdominoperineale Rektumexstirpation (Abkürzungen: APR / APE)	Tiefsitzende und/oder tief infiltrierende Rektumkarzinome, Inkontinenzresektion
Hartmann-Operation	Zweizeitiges Vorgehen unter primärer Versorgung mit einem Stoma mit anschließender Wiederherstellung der Kontinenz bei Tumoren des Colon descendens, des Sigmoids oder des Rektums.

Tabelle 2.4-2: Operationsverfahren, welche in diesem Review betrachtet werden, mit gängigen internationalen Abkürzungen und zugehöriger Indikation sowie Charakteristika [5, 43, 44, 66]

2.4.2.5 Daten und Analyse

Da es sich bei den Ergebnissen von Interesse stets nur um kontinuierliche Daten handelte, verwendete man ausschließlich die Vorlage für kontinuierliche Daten. Neben der genauen Definition des gemessenen Parameters, der Messmethode, der zugehörigen Einheit und der Art der Probe, aus der diese Parameter entnommen wurden, achtete man auch auf statistische Analysemethoden. Besonders relevant war die Klärung, ob eine intention-to-treat (ITT)-Analyse oder eine per-protocol-Analyse durchgeführt wurde. Eine Diskussion zu Relevanz und Auswirkungen auf etwaiges Bias durch Wahl der Analysemethode findet sich in Kapitel 2.5.2.2.

Hinsichtlich der kontinuierlichen Daten selbst klärte man zunächst, ob es sich um absolute Messwerte (post-intervention) oder relative Werte im Verhältnis zu den präoperativen Messungen (Change from Baseline) handelte. Für jeden Wert, jeden Zeitpunkt und jede Interventionsgruppe wurde erfasst:

- die Anzahl n der vorliegenden Messergebnisse
- einen Mittelwert m oder einen anderen Wert für die zentrale Tendenz
- die Standardabweichung SD oder einen anderen Wert für die Streuung

Fehlende oder zusätzliche Werte wurden notiert, ebenso ob die Ergebnisse für eine weitere Metaanalyse geeignet waren. Daten, die nur in graphischer Form vorlagen, extrahierte man mittels des WebPlotDigitizers [67] händisch, ein Verfahren, auf das auch die Cochrane Collaboration verweist.

2.5 Risk-of-Bias Bewertung auf Studienebene

2.5.1 Vorgehen bei Risikobewertung

Als Grundlage der Bewertung von Bias wurde das „Risk of Bias 2 tool“ der Cochrane Collaboration verwendet [68]. Dieses Dokument liefert pro evaluierte Domäne für Bias diverse Schlüsselfragen, welche jeweils mit „yes/probably yes/probably no/no/no information“ beantwortet werden können. Die Summe aller Bewertungen resultiert in einer Gesamtbewertung. Diese Bewertung wurde pro Studie für jede Zielgröße durchgeführt und mündete in die letztendliche Einschätzung von niedrigem Risiko, bedenklichem Risiko oder hohem Risiko für Bias (low risk of bias, some concerns, high risk of bias). Hierbei war die Herabstufung einer Domäne auf „some concerns“ oder „high risk“ ausreichend, um die Gesamtbewertung auf mindestens ebenso „some concerns“ respektive „high risk“ herabzustufen.

Die Wertung des Risikos für Bias wurde von zwei Mitgliedern des Review-Teams vorgenommen, dabei erfolgte die Evaluation unabhängig voneinander. Nachdem eigenständig Wertungen vergeben wurden, wurde das individuelle Resultat verglichen und bei nicht übereinstimmenden Ergebnissen diskutiert, bis ein Konsens über das Risiko für Bias der betreffenden Studie beziehungsweise des betreffenden Outcomes herrschte.

2.5.2 Evaluierete Domänen

2.5.2.1 Risiko für Bias aufgrund des Randomisierungsprozesses

Randomisierung zielt auf eine Minimierung der Einflüsse von bekannten wie auch unbekannten prognostischen Faktoren auf die Zuweisung zu den Interventionsgruppen ab. Es soll dadurch gewährleistet werden, dass ein Proband mit gleicher Wahrscheinlichkeit der laparoskopischen Gruppe oder der offenen Gruppe zugewiesen wird, unabhängig von seinen individuellen Faktoren. Randomisierung erfolgt mittels eines Zuweisungsverfahrens, welches auf Zufall basiert (allocation sequence generation). Die Zuweisung sollte dabei verdeckt sein, um eine Beeinflussung durch Probanden und Studienpersonal zu vermeiden (allocation sequence concealment).

Sowohl Randomisierung als auch Allokation sind im Kontext dieser Übersichtsarbeit vonseiten der Studienplanung möglich und umsetzbar und wurden dementsprechend vorausgesetzt.

2.5.2.2 Risiko für Bias aufgrund von Abweichungen von geplanten Interventionen (effect of adhering to intervention)

Es wird generell unterschieden zwischen der Bewertung des Effektes der:

- Zuordnung zu einer Interventionsgruppe, unabhängig davon, ob die Intervention auch stattgefunden hat (intention-to-treat-effect, effect of assignment to intervention)
- Tatsächlich erhaltenen Intervention, wie sie im Protokoll geplant wurde (per-protocol-effect, effect of adhering to intervention)

Da sich dieses Review mit den Auswirkungen der unterschiedlichen operativen Interventionen befasst, war die Betrachtung des per-protocol Effektes sinnvoll [69]. Es wurde bewertet, ob die betreffenden Interventionen wie geplant angewandt wurden. Relevant war hierbei auch die Frage nach dem Umgang mit der Konversion von laparoskopischen zu offenen Verfahren bei Komplikationen während der Operation: es wurde evaluiert, ob dies berichtet wurde, und wenn ja, wie die Messwerte dieser Patienten analysiert wurden: nämlich als intention-to-treat in ihrer ursprünglichen Gruppe der laparoskopischen Operationen, oder als per-protocol in der Gruppe der offenen Operationen. Denn ein Wechsel zwischen Gruppen führte mit hoher Wahrscheinlichkeit zu einer Veränderung des gemessenen Ergebnisses und verursachte bei Analyse nach intention-to-treat eine Fehleinschätzung des Interventionseffektes. Diese Fehleinschätzung war im Sinne einer Unterschätzung des Interventionseffektes in der laparoskopischen Gruppe zu erwarten, da bei Konversion zu offenen Verfahren das Operationstrauma deutlich stärker ausfällt als in einer standardmäßig durchgeführten laparoskopischen Resektion üblich. Auf diese Problematik wiesen auch Hernan et al. [69] hin. Allerdings barg auch die alternative Methode - der Ausschluss konvertierter Patienten - Risiken: Bias konnte aus diesem Ausschluss ebenso resultieren, wenn Patienten mit einem gewissen Charakteristikum systematisch von der Analyse ausgeschlossen wurden, wodurch der Vorteil der Randomisierung gefährdet wurde [70, 71].

In diesem Review wurde deshalb bei der Bewertung des Risikos für Bias eine ITT-Analyse als nicht angemessen gewertet und mindestens mit der Wertung "some concerns" innerhalb dieser Domäne bedacht. Wurden Patienten nach Konversion ausgeschlossen und im Sinne einer per-protocol-Analyse nicht in der Auswertung berücksichtigt, so wurde dies als angemesseneres Verfahren gewertet. Um potenzielle Beeinflussungen des Ergebnisses durch diese

Analysemethoden zu explorieren, wurden in diesem Review Subgruppenanalysen mit den eingeschlossenen Studien sortiert nach ihrem gewählten Analyseverfahren -"Per-Protokoll-Analyse", "Intention-to-treat-Analyse" und "Keine Konversionen" – durchgeführt (siehe Kapitel 2.7.1).

2.5.2.3 Risiko für Bias aufgrund von fehlenden Outcome-Daten

Fehlende Ergebnisse, die auf die Gruppenzugehörigkeit der Probanden zurückzuführen waren, führten zu systematischen Fehlern. Hinweise darauf waren eine ungleiche Anzahl fehlender Daten zwischen den Interventionsgruppen oder gemeinsame Charakteristika dieser Daten, die mit dem wahren Effekt der Intervention zusammenhängen konnten. Dazu zählten ein häufigeres „Loss to Follow-up“ in der laparoskopischen Gruppe durch frühere Entlassungen oder prozessbedingte Fehler bei der Probengewinnung und Auswertung, die nur eine Gruppe betrafen. Der Umgang der Studienautoren mit diesem Problem wurde bewertet.

2.5.2.4 Risiko für Bias aufgrund der Messung des Ergebnisses

Es wurde eine Bewertung der Angemessenheit der Messmethode, des durchführenden Assessors und dessen Verblindung durchgeführt. Da es sich bei den Ergebnissen von Interesse um Blutwerte handelte, war eine objektive Messung gewährleistet (observer-reported outcomes not involving judgement [72]).

2.5.2.5 Risiko für Bias aufgrund von Selektion der berichteten Ergebnisse

Die unvollständige Berichterstattung gemessener Werte wurde auf verschiedenen Ebenen bewertet:

- Fehlen eines gesamten Ergebnisses, das im Studienprotokoll oder Methodenteil als evaluiertes Ergebnis aufgeführt war
- Fehlen bestimmter Zeitpunkte oder Messungen einer Interventionsgruppe (z. B. keine Angabe von CRP an Tag 2 trotz Protokollvorgabe)
- Fehlen spezifischer Angaben, wie Streuungsmaße oder Signifikanzniveaus

Dies führte zu Bias, wenn die unvollständige Berichterstattung auf unerwünschten Effekten, Ausmaßen oder statistischer Signifikanz basierte. Selektive Berichterstattung verursachte Bias auf Studienebene. Fehlende oder fehlerhafte Berichterstattung, die den Einbezug von Ergebnissen in die Metaanalyse verhinderte, erzeugte Bias auf Metaanalyse-Ebene. Diese Aspekte

wurden auch bei der GRADE-Evaluation der Konfidenz in die Ergebnisse berücksichtigt (siehe Kapitel 2.8).

2.6 Synthese

2.6.1 Zulässigkeit zur Synthese

Alle Studien, welche die in Kapitel 2.1 definierten PICOS-Kriterien erfüllten, wurden als zulässig für die Synthese gewertet. Die Synthese erfolgte, wenn:

- mindestens zwei Studien denselben Parameter maßen
- UND die Messungen mit vergleichbarer Methode und im gleichen Medium erfolgten
- UND die Messungen in denselben Zeiträumen lagen

Diese Zeiträume wurden von der Autorin unter Beratung eines Immunologen definiert, um Vergleichbarkeit zu gewährleisten. Sie berücksichtigten bekannte Halbwertszeiten von Zytokinen und Lebenszyklen von Zellen im peripheren Blut. Da Studien oft variierende Messzeitpunkte berichteten, erlaubte diese Festlegung eine umfassendere Analyse, als es allein mit den Original-Zeitpunkten möglich gewesen wäre. Als Resultat dieser Überlegungen werden im Folgenden diese Zeiträume zur Synthese verwendet:

Zeitraum	Zeitlicher Rahmen	Präferierter Messzeitpunkt	Abkürzung
Zeitraum 1	0-2 Stunden nach Operation	1 Stunde (h) nach Operation	0-2h
Zeitraum 2	3-9 Stunden nach Operation	6h nach Operation	3-9h
Zeitraum 3	10-15 Stunden nach Operation	12h nach Operation	10-15h
Zeitraum 4	18-30 Stunden nach Operation	24h nach Operation / Ein Tag nach Operation	POD1
Zeitraum 5	Zwei Tage nach Operation	48h nach Operation / Zwei Tage nach Operation	POD2
Zeitraum 6	Drei Tage nach Operation	72h nach Operation / Drei Tage nach Operation	POD3
Zeitraum 7	Vier Tage nach Operation	96h nach Operation / Vier Tage nach Operation	POD4

Zeitraum	Zeitlicher Rahmen	Präferierter Messzeitpunkt	Abkürzung
Zeitraum 8	Fünf Tage nach Operation	Fünf Tage nach Operation	POD5
Zeitraum 9	Sechs bis acht Tage nach Operation	Sieben Tage nach Operation	POD6-8

Tabelle 2.6-1: Definition der Zeiträume, welche zum Zweck der Synthese gefasst werden

2.6.2 Qualitative Synthese

2.6.2.1 Narrative Synthese

Eine narrative Synthese erfolgte für all jene Parameter, welche von mindestens zwei Studien an mindestens einem sich überschneidenden Zeitraum gemessen wurden. Beachtet wurde bei dieser narrativen Synthese neben der Anzahl der Probanden pro Interventionsgruppe und Richtung des gefundenen Effektes auch die Anzahl der Studien, welche zu signifikanten Ergebnissen kamen.

2.6.2.2 Darstellung des postoperativen Verlaufs

Neben der Zusammenfassung der Studienergebnisse in narrativer Form und als Metaanalyse wurde der Verlauf der Parameter auch graphisch dargestellt. Dadurch sollte der relevante Aspekt der Veränderung im postoperativen Zeitraum beleuchtet werden und es konnten hier auch Studien berücksichtigt werden, die ihre Ergebnisse lediglich in relativen Zahlen präsentierten und damit nicht Teil der Metaanalyse sein konnten.

Datengrundlage der Verlaufsgraphen waren relative Veränderungen eines Parameters zum Zeitpunkt X, verglichen mit einer präoperativen Messung. Die relativen Werte wurden entweder direkt aus den Publikationen übernommen, oder nachträglich berechnet. Bedingung für die Verwendung bereits gegebener relativer Werte war die Abbildung auf Basis eines Mittelwertes. Bedingung für die Berechnung aus absoluten Zahlen war die Angabe eines präoperativen Ausgangswertes in absoluten Zahlen. Die Berechnung erfolgte nach der Formel:

$$(Absoluter\ Wert\ zum\ Zeitraum\ X / präoperativer\ Wert) * 100$$

Zur graphischen Präsentation der postoperativen Entwicklungen wurden präoperative Ausgangswerte als 100 % angenommen, und alle weiteren Werte zeigten prozentuale Veränderungen im Verhältnis dazu. Die Variation berichteter Messergebnisse wurde berücksichtigt, indem die minimal und maximal berichteten relativen Änderungen beider Interventionsgruppen

angegeben wurden. Daraus ergaben sich vier Datenpunkte, die in farblich hinterlegten Korridoren die Spannweite visualisierten. Lag nur eine Studie zu einem Zeitraum vor, entstanden zwei Datenpunkte ohne Korridor. Graphiken wurden bei Bedarf logarithmisch skaliert und mit Microsoft Excel (Version 2208) erstellt. Ein Beispiel ist in Abbildung 2.6-1 zu sehen.

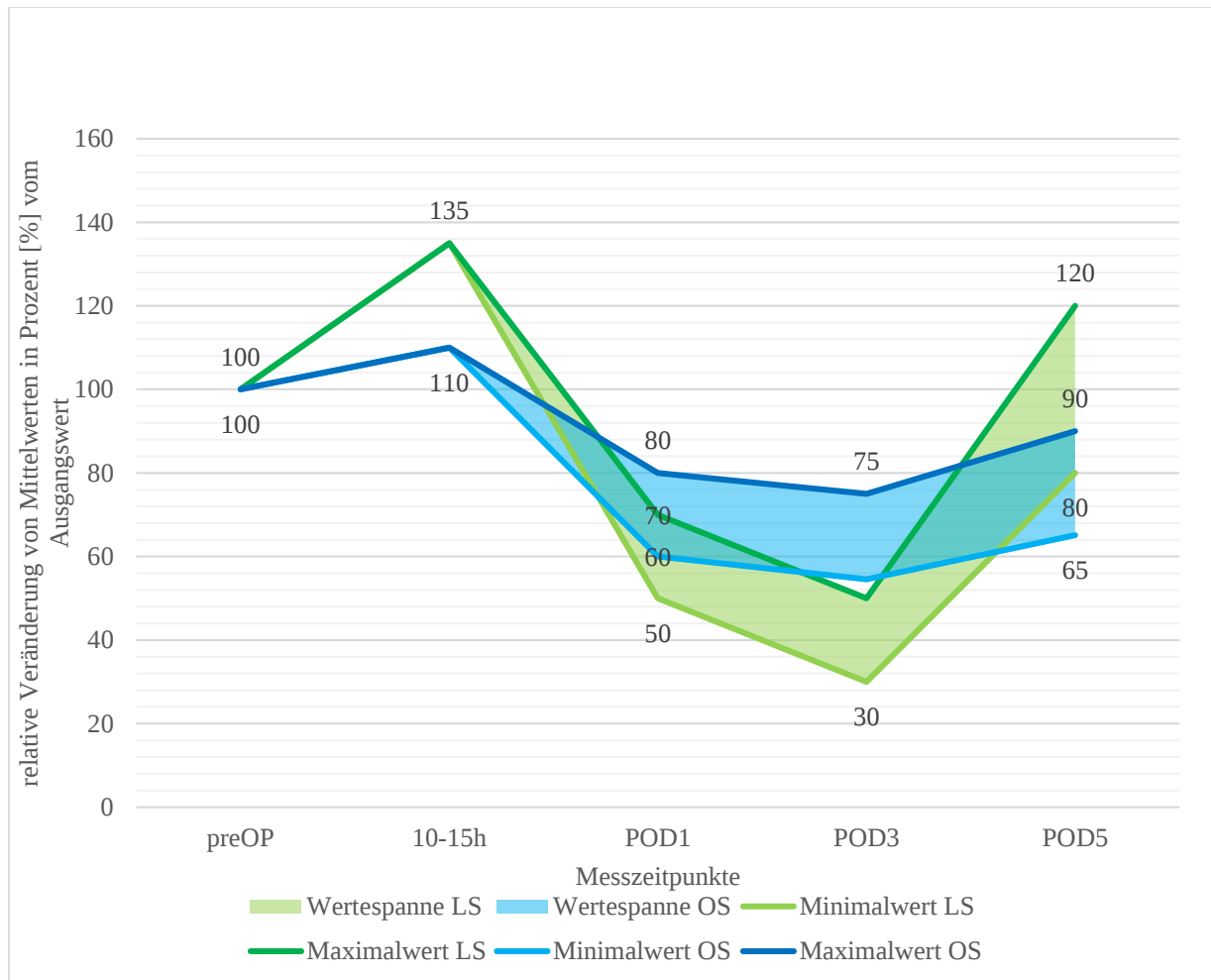


Abbildung 2.6-1: beispielhafter Graph zur Präsentation relativer Veränderungen von Messergebnissen zu einem Parameter zu den Zeiträumen „präoperativ“ (preOP), 10-15 Stunden nach Operation und an den Tagen 1, 3 und 5 nach Operation (POD1, POD3 und POD5). Alle Datenpunkte sind Angaben in Prozent. Der Ausgangswert beträgt stets 100% für beide Gruppen. Die grüne Farbe kodiert für Werte der laparoskopischen Gruppen (LS), blau kodiert für Werte der offenen Gruppe (OS). Hinterlegte Flächen zeigen die Wertespanne zwischen unterschiedlichen Studien an. Die jeweils obere Linie einer Farbe bezieht sich auf die maximale Steigerung unter allen berichteten Studien, die untere Linie auf die minimale Steigerung. Befindet sich eine Linie im Bereich unter 100% lag ein Abfall des Messwertes unter den Ausgangswert vor. Ist nur eine Linie in blau und grün zu sehen, lag nur eine einzige Studie als Datengrundlage vor.

2.6.3 Quantitative Synthese

2.6.3.1 Vorbereitung zur Metaanalyse

Alle Parameter, die von mindestens drei Studien erfasst wurden, wurden auf ihre Eignung für eine Metaanalyse geprüft. Eine Metaanalyse war möglich, wenn mindestens zwei Studien Messergebnisse für denselben Zeitraum berichteten. Zudem mussten Studien folgende Angaben liefern:

- Anzahl der Probanden pro Interventionsgruppe,
- Mittelwert oder Median,
- sowie ein Streuungsmaß (z. B. Standardabweichung, Standardfehler, Interquartilsabstände oder Minima und Maxima).

Berichteten Studien keine Mittelwerte mit Standardabweichungen, konnten diese teils aus anderen Maßen berechnet werden. War der Standardfehler (SE) angegeben, wurde dieser in Standardabweichungen umgerechnet, diese Funktion ist in RevMan implementiert [73].

$$SD_1 = SE_1 * \sqrt{N_1}$$

wenn SD = Standardabweichung, SE = Standardfehler, N = Studienpopulation innerhalb einer Interventions- oder Kontrollgruppe pro Messzeitpunkt

Waren mehrere Subgruppen innerhalb einer Studie zulässig für die laparoskopische oder offene Interventionsgruppe, wurden diese Untergruppen in RevMan zusammengefasst. Dabei wurden die zusammengefasste Studienpopulation N_1 , der Mittelwert M_1 und die Standardabweichung SD_1 berechnet aus den Studienpopulationen der Subgruppen N_A und N_B , den Mittelwerten M_A und M_B sowie den Standardabweichungen SD_A und SD_B [73].

$$N_1 = N_A + N_B$$

$$M_1 = \frac{N_A * M_A + N_B * M_B}{N_A + N_B}$$

$$SD_1 = \sqrt{\frac{(N_A - 1) * SD_A^2 + (N_B - 1) * SD_B^2}{N_A + N_B - 1} + u}$$

$$\text{wenn } u = \frac{\frac{N_A * N_B}{N_A + N_B} * (Mean_A^2 + Mean_B^2 - 2 * Mean_A * Mean_B)}{N_A + N_B - 1}$$

Waren Median und Streuungsmaße angegeben, konnten Mittelwert und Standardabweichung teils durch Schätzmethoden nach Wan et al.[74] berechnet werden. Folgende Datenformate waren dafür geeignet:

- Studienpopulation n je Gruppe, Median und unterer/oberer Interquartilsabstand,
- n, Median, Maximum und Minimum,
- n, Median, Interquartilsabstände sowie Maximum und Minimum.

Da nur wenige Studien verfügbar waren, wurde diese Methode genutzt, um die Datenmenge nicht weiter zu begrenzen. Sensitivitätsanalysen überprüften die Ergebnisse, indem geschätzte Daten ausgeschlossen und die Resultate verglichen wurden.

Einheitsangaben wurden vereinheitlicht: für jeden Parameter wurde die am häufigsten verwendete Einheit als Standard definiert, sofern sie internationalen Standards entsprach. Ergebnisse in abweichenden Einheiten wurden umgerechnet. Konnte das Format n, m und SD nicht erreicht werden, war die Studie für die quantitative Synthese ausgeschlossen und wurde narrativ zusammengefasst. Waren Einheiten unklar oder führten zu ungewöhnlichen Werten, wurden diese von der Metaanalyse ausgeschlossen. Sie wurden jedoch in Sensitivitätsanalysen berücksichtigt: erstens im Originalformat und zweitens in adaptierter Form. Die Ergebnisse wurden mit der Hauptanalyse verglichen.

2.6.3.2 Durchführung der Metaanalyse

Die Metaanalyse behandelte kontinuierliche Daten. Der gemeinsame Effektschätzer war die Mittelwertsdifferenz (MWD) mit einem 95%-Konfidenzintervall [KI]. P-Werte <0,05 galten als signifikant, sofern nicht anders angegeben. Grundlage bildeten Mittelwert (m), Standardabweichung (SD) und Studienpopulation (n) pro Interventionsgruppe. Alle Berechnungen wurden mit dem Programm Review Manager (RevMan) Version 5.4.1 durchgeführt, dem offiziellen Tool der Cochrane Collaboration für Systematische Reviews und Metaanalysen. [75].

Die Metaanalyse wurde mithilfe der inversen Varianz unter Annahme eines Random-Effects-Modells durchgeführt [76]. Dazu wurden die Anzahl der Probanden, Mittelwerte und Standardabweichungen pro Interventionsgruppe in RevMan eingegeben, um Mittelwertsdifferenzen und 95%-Konfidenzintervalle zu berechnen. Größere Studien erhielten aufgrund ihrer geringeren Varianz mehr Gewicht. Hierdurch wurde die Ungenauigkeit des gepoolten Effektschätzers minimiert [76]. Das Random-Effects-Modell wurde gewählt, da es unterschiedliche

Studienpopulationen und -bedingungen berücksichtigt, wie Variationen in Alter, Geschlecht oder der Durchführung von Operationen. Im Gegensatz zum Fixed-Effect-Modell, das eine einheitliche wahre Effektgröße annimmt, geht das Random-Effects-Modell von einer Bandbreite wahrer Effekte aus [77–79]. Daraus folgt, dass sich beim Random-Effects-Modell jede Studie mit ihren Messungen der Wahrheit ihrer zugrundeliegenden Studienpopulation annähert. Kleineren Studien wird hier größeres Gewicht als im Fixed-Effekt-Modell zugesprochen, um deren "individuelle Wahrheit" nicht zu vernachlässigen. Die Gewichtung erfolgt damit balancierter. Mit Anwendung dieser Methode sollte der Varianz wahrer Effekte Genüge getan werden [80].

Die DerSimonian-and-Laird-Methode kombiniert die inverse Varianz mit einem Heterogenitätsparameter (τ^2), der die Varianz zwischen den Studien einbezieht. Dieser Ansatz berücksichtigte in dieser Arbeit sowohl Unsicherheiten innerhalb als auch zwischen den Studien und wurde gewählt, um der Komplexität der Interventionen und Unterschiede zwischen Studienpopulationen gerecht zu werden. Hierzu wurde die beobachtete gesamte Varianz berechnet und anschließend die Varianz innerhalb der Studien isoliert. Die Differenz zwischen diesen beiden Varianzen ergab dann die Varianz zwischen den Studien. Dies ist der Heterogenitätsparameter, welcher als tau-squared (τ^2) bezeichnet wird [77, 81].

2.7 Heterogenität

Im Allgemeinen sind Unterschiede in beobachteten Effektgrößen der Heterogenität zuzuschreiben. Heterogenität kann aus dem klinischen Kontext resultieren, wenn Charakteristika der Studienpopulationen eine Varianz aufweisen, oder Interventionen voneinander abweichen. Eine weitere Quelle von Heterogenität ist die methodologische Heterogenität, welche in diesem Review potenziell dann entstand, wenn unterschiedliche Messzeitpunkte zur Erhebung des postoperativen Immunstatus vonseiten der Studienautoren gewählt wurden. Unterschiedliche Studiendesigns trugen nicht zu einer vermehrten Heterogenität bei, da dieses Review nur randomisiert kontrollierte Studien beinhaltet.

Das Vorhandensein und das Ausmaß von Heterogenität wurden über mehrere Methoden evaluiert. Forest Plots wurden hierzu zunächst visuell auf Heterogenität geprüft. Bewertet wurde die Verteilung der Mittelwertsdifferenzen über alle Studien hinsichtlich ihrer quantitativen (Ausmaß des Effektes) wie qualitativen (Richtung des Effektes) Verteilung. Zudem wurden die Konfidenzintervalle der Mittelwertsdifferenzen verglichen und auf ihr Überlappen geprüft [82].

Folgende statistische Testungen konnten hinsichtlich der Heterogenitätstestung durchgeführt werden: Chi Square (χ^2) ist ein Test, welcher als Nullhypothese Homogenität zwischen Studien annimmt. Umso höher χ^2 und umso niedriger der korrespondierende p-Wert zur Testung dieser Hypothese ist, desto wahrscheinlicher ist Heterogenität vorhanden und die Nullhypothese mit Annahme von Homogenität wird verworfen. Diese Statistik ist jedoch von der Studienzahl abhängig und dementsprechend in ihrer Aussagekraft begrenzt.

Ein weiterer wichtiger Parameter ist I Square (I^2). Bei einem Random effects Modell gibt es zwei Elemente der Varianz: die Varianz aufgrund von Stichprobenfehlern und die Varianz, die sich aus einer tatsächlichen Varianz wahrer Effekte ergibt. Wichtig ist somit eine Statistik, welche angeben kann wie viel Varianz aufgrund wahrer Unterschiede anteilig an aller beobachteter Varianz vorhanden ist – und nicht nur aufgrund von nicht-repräsentativen Stichproben [80]. I^2 wird in relativen Zahlen angegeben und spiegelt den Anteil wahrer Varianz (zumindest beurteilt durch die mathematische Testung) an der beobachteten Gesamtvarianz wider und ist damit umso größer, je mehr Heterogenität vorhanden ist. Diese Statistik ist nicht von der Studienzahl abhängig. Werte für I^2 wurden in diesem Review nach Vorbild der Cochrane Collaboration [76] wie folgt interpretiert:

- $I^2 = 0-30\%$ -> niedrig
- $I^2 = 31-60\%$ -> moderat
- $I^2 = 61-80\%$ -> substantiell
- $I^2 = 81-100\%$ -> erheblich

Die Suche nach potenziellen Ursachen von gemessener Heterogenität erfolgte in diesem Review mittels Subgruppenanalysen.

Zusammenfassend wurde Heterogenität als relevant gewertet, wenn die Inspektion des Forest Plots diametrale Richtungen des Effektes der Subgruppen anzeigte und deren Konfidenzintervalle nicht überlappten, der p-Wert des Tests auf Homogenität (χ^2) signifikant ausfiel und I^2 zumindest als moderat zu werten war, somit ab 31% Anteil wahrer Varianz an der beobachteten Varianz. Zu beachten ist, dass hier ausnahmsweise ein $p < 0,10$ bereits zur Schlussfolgerung führte, dass ein gewisser Anteil der Streuung aufgrund tatsächlich variierender Effekte vorhanden war.

2.7.1 Methoden zur Evaluierung der Heterogenität - Subgruppenanalysen

Subgruppenanalysen dienen der Exploration von in der Metaanalyse beobachteter Heterogenität. Heterogenität wurde ab einem I^2 von 31% und einem $p < 0,1$ dieser Testung als relevant angesehen [76]. Sie wurden ab einer Studienzahl von 4 Studien pro Parameter und Zeitpunkt durchgeführt, um eine suffiziente Studienzahl pro Untergruppe und damit größere Aussagekraft zu gewährleisten. Die Analyse erfolgte mittels der Software Review Manager 5.4.1 auf Grundlage der in Kapitel 2.6.3 beschriebenen Hauptanalysen nach der Methode von Borenstein et al. [80]. Prospektiv wurden folgende Subgruppen und Analysen definiert:

- Erscheinungsjahr: Vor 2010 *versus* ab 2010
- Tumorstadien: Einschluss von Stadien TNM I-IV *versus* Einschluss von Stadien TNM I-III *versus* keine Information zu Stadien
- Rektum-Resektionen: Einschluss von Karzinomen des Rektums *versus* Ausschluss von Karzinomen des Rektums *versus* keine Information
- Risiko für Bias: low *versus* some concerns *versus* high
- Analysenmethode konvertierter Patienten: Per Protocol (PP) *versus* Intention to treat (ITT) *versus* keine Konversionen erfolgt

2.7.1.1 Begründung der Subgruppen

Die Betrachtung des Erscheinungsjahres erfolgte, da sich Entwicklungen in Methodik und steigende Expertise der Anwendenden möglicherweise auf das operative Trauma und damit auf den immunologischen Status der Patienten auswirkten. Subgruppen wurden gebildet: eine mit Studien vor 2010 und eine mit Studien ab 2010.

Das Tumorstadium IV nach UICC-Einteilung, das Fernmetastasen umfasst, beeinflusst systemische inflammatorische Reaktionen und erhöht Zytokinwerte [36]. Studien wurden daher in Subgruppen eingeteilt: mit Einschluss von Stadium IV, Ausschluss dieses Stadiums oder ohne Angaben dazu.

Rektumkarzinome erfordern aufgrund anatomischer Unterschiede andere Operationsmethoden als Kolonkarzinome. Da das Gewebstrauma als Faktor für Unterschiede in gemessenen Parametern diskutiert wird, erfolgte eine Subgruppenanalyse für Studien mit und ohne Einschluss von Rektumkarzinomen.

Ein weiteres Heterogenitätsmerkmal war das Risiko für Bias, das sich auf Richtung und Ausmaß der Effektgrößen auswirken kann. Studien wurden hierfür nach ihrem Bias-Risiko in Untergruppen analysiert.

Zuletzt wurde der Umgang mit Konversionen von laparoskopischen zu offenen Verfahren betrachtet. Studien wurden in drei Gruppen eingeteilt: ITT-Analyse, per-protocol-Analyse und keine berichteten Konversionen.

2.7.1.2 Bewertung der Ergebnisse der Subgruppenanalysen

Es erfolgte eine formelle Testung auf Subgruppendifferenzen nach der Methode von Borenstein et al. [76]. Dieser Test galt als signifikant ab einem p-Wert von $p < 0,1$. I^2 wurde als Parameter für den prozentualen Anteil an tatsächlichen Gruppenunterscheiden herangezogen, welcher für beobachtete Varianz ursächlich war. Ergänzend erfolgte der Vergleich der Konfidenzintervalle, insbesondere mit der Frage nach deren Überlappung. Es erfolgte die kritische Betrachtung der Ergebnisse im Kontext von begrenzter Studienzahl und/oder Probandenzahlen pro Subgruppe sowie der visuellen Präsentation als Forest-Plot.

2.8 GRADE-Assessment

GRADE (grading of recommendations assessment, development and evaluation) diente der Einschätzung der Qualität erhaltener Ergebnisse und somit ihrer Belastbarkeit [83]. Dieses tool wurde zur erleichterten Kommunikation der Ergebnisse herangezogen [84]. Die Bewertung basierte auf der Software der GRADE Arbeitsgruppe "GRADEpro GDT" (guideline development tool) [85]. Bewertet wurden die Ergebnisse der Metaanalysen, auf eine Bewertung der Resultate aus der narrativen Synthese wurde Zugunsten der Übersichtlichkeit auch im Sinne der Empfehlung der Cochrane Collaboration [86] verzichtet.

2.8.1 Bewertungsvorgehen

Die Einschätzung der Qualität der Ergebnisse erfolgte als hoch, moderat, niedrig oder sehr niedrig. Dabei definierte die GRADE Arbeitsgruppe [87] diese Begriffe wie in Tabelle 2.8-1 dargestellt:

GRADE	Definition
High	We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

GRADE	Definition
Moderate	We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different
Low	Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.
Very Low	We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

Tabelle 2.8-1: Übersicht der finalen Wertungen der Qualität der Evidenz, übernommen aus: „Table 5.1: Quality of Evidence Grades“ [87]

Da diese Arbeit lediglich randomisiert kontrollierte Studien beinhaltet, wurde standardmäßig von einer hohen Konfidenz ausgegangen. Eine Herabstufung konnte durch Mängel in fünf Domänen begründet sein [87, 88]:

- Risiko für Bias
- Inkonsistenz/ Heterogenität
- Indirektheit hinsichtlich PICO
- Impräzision/ fehlende Genauigkeit
- Hinweise auf Publikationsbias

In die Bewertung des Unterpunktes zu Risiko für Bias floss die Gesamtwertung der betreffenden Studien ein, die Teil der betrachteten Analyse waren. Überwogen Studien mit bedenklichem oder hohem Risiko (>50% aller Studien), wurde um mindestens ein Level herabgestuft.

Heterogenität als Inkonsistenzindikator wurde mittels I^2 und des Chi²-Tests ($p < 0,1$ als signifikant) in der Metaanalyse bewertet.

Indirektheit lag vor, wenn Angaben zu PICO-Aspekten fehlten oder nicht dem gefragten Item entsprachen, wodurch die Fragestellung unzureichend adressiert wurde.

Impräzision wurde anhand der Konfidenzintervalle der Effektgrößen der in die Analyse einfließenden Studien und der insgesamten Probandenzahl beurteilt. Umfassten die Konfidenzintervalle gleichzeitig (je nach Studie) Werte ohne und auch mit Effekt, lag Impräzision vor, welche die Qualität der Analyse herabstufte [89]. Da das Risiko von zufälligen Fehlern mit kleinen

Probandengruppen steigt, wurden Analysen mit nur zwei Studien und/oder unter 50 Probanden je Interventionsgruppe als impräzise gewertet.

Publikationsbias kann durch visuelle Inspektion von Funnel-Plots ab zehn Studien beurteilt werden. Asymmetrie wäre dabei ein Hinweis auf Bias und führt zu einer Herabstufung um maximal ein Level, da Publikationsbias schwer nachzuweisen ist. Aufgrund der stets geringeren Studienzahl pro Analyse konnte diese Methode jedoch nicht sinnvoll eingesetzt werden [88].

3. Ergebnisse

Das folgende Kapitel präsentiert die Ergebnisse dieser Arbeit. Zunächst wird der Ablauf der Literatursuche dargestellt, gefolgt von einer Analyse der Charakteristika der eingeschlossenen Studien und ihrer Studienpopulationen. Anschließend werden die immunologischen Parameter vorgestellt.

3.1 Ergebnisse und Ablauf der Literatursuche

3.1.1 Systematische Literatursuche

Die finale Suche wurde im Repositorium der Universität Regensburg veröffentlicht [90]. Die Suche in den Datenbanken und Registern ergab eine anfängliche Treffermenge von 13.714 Berichten. Dies umfasste hinsichtlich der Quellen:

- 5.907 Reports aus EMBASE
- 3.426 Reports aus Web of Science
- 3.271 Reports aus MEDLINE
- 634 Reports aus der Cochrane Library
- 200 Reports von Google Scholar (Menge beschränkt auf die ersten 200 Treffer)
- 140 Reports aus ICTRP der WHO
- 136 Reports von ClinicalTrials.gov

Somit setzte sich diese Treffermenge aus 13.438 Berichten aus Datenbanken und 276 Berichten aus Studienregistern zusammen.

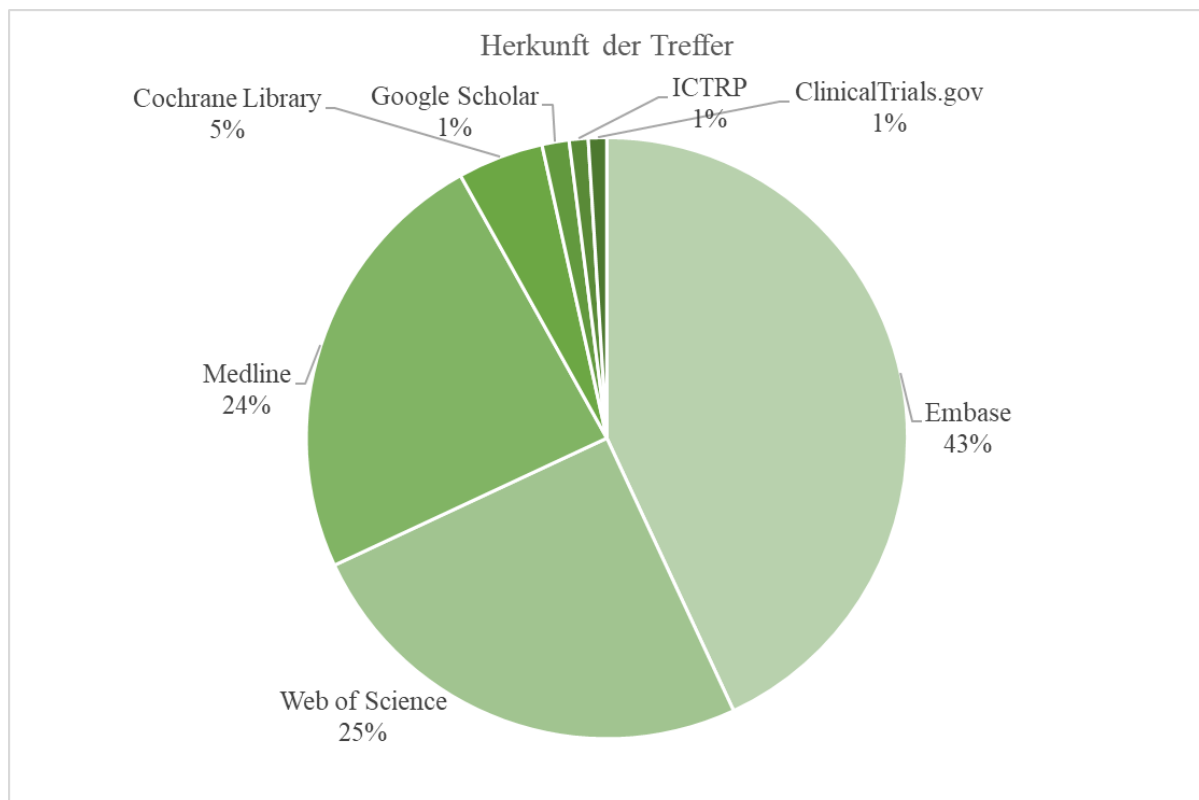


Abbildung 3.1-1: Darstellung der Herkunft der Treffer aus den entsprechenden Datenbanken und Studienregistern mit korrespondierendem prozentualen Anteil an der gesamten Treffermenge

Eine zusammenfassende Übersicht des Suchvorganges bietet das PRISMA Flussdiagramm nach dem „PRISMA 2020 flow diagram for new systematic reviews wich included searches of databases, registers and other sources“ [91] (siehe Abbildung 3.1-3 unter Kapitel 3.1.5).

3.1.2 Deduplizierung

Die Deduplizierung erfolgte mittels mehrerer automatisierter Schritte. Durch Anwendung der Schritte A-C der Bramer-Methode konnten 4.631 Duplikate identifiziert werden [57]. Die verbliebenen 9.083 Berichte wurden mittels des Systematic-Review-Accelerators auf Duplikate geprüft [58], hierbei wurde das Setting „thorough“ angewandt. Dies ergab den Ausschluss weiterer 1.405 Duplikate. Mit einer Anzahl von 7.678 Artikeln wurde das formale Screenen nach Titel und Abstract begonnen.

3.1.3 Screeningprozess

Für das Screening wurde die Software Rayyan verwendet [59]. Alle 7.678 Berichte wurden importiert und nach Titel und Abstract hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien bewertet. Dieser Schritt wurde von zwei Mitgliedern des Review-Teams unabhängig voneinander

durchgeführt, um Absprachen zu vermeiden. Nach der vollständigen Einordnung wurden die Bewertungen zusammengeführt. Die Autorin bewertete 116 Titel als relevant, das zweite Mitglied 32. Eine Übereinstimmung lag bei 19 Titeln vor. Von den 13 ausschließlich vom zweiten Mitglied als relevant markierten Titeln wurden nach Diskussion 9 zur weiteren Evaluation behalten und 4 ausgeschlossen. Von den 97 nur von der Autorin als relevant eingestuften Titeln wurden 96 eingeschlossen und 1 ausgeschlossen. Damit wurden 124 Berichte zur Volltextbewertung weitergeführt. Diese Titel wurden in Citavi exportiert, wo ihre Eignung anhand der Volltexte geprüft wurde. Für 4 Titel konnte kein Volltext gefunden werden, sodass 120 Berichte final bewertet wurden. Von diesen 120 Berichten wurden wiederum 96 Titel auf Basis ihres Volltextes ausgeschlossen, die Gründe hierfür waren wie folgt:

- Unzulässige Studienpopulation (n = 6)
- Unzulässige Intervention (n = 6)
- Unzulässige Vergleichsgruppe (n = 1)
- Unzulässige Ergebnisse (n = 10)
- Unzulässiges Studiendesign oder Format des Berichts (n = 62)
- Unzulässige Sprache des Volltextes (n = 11)

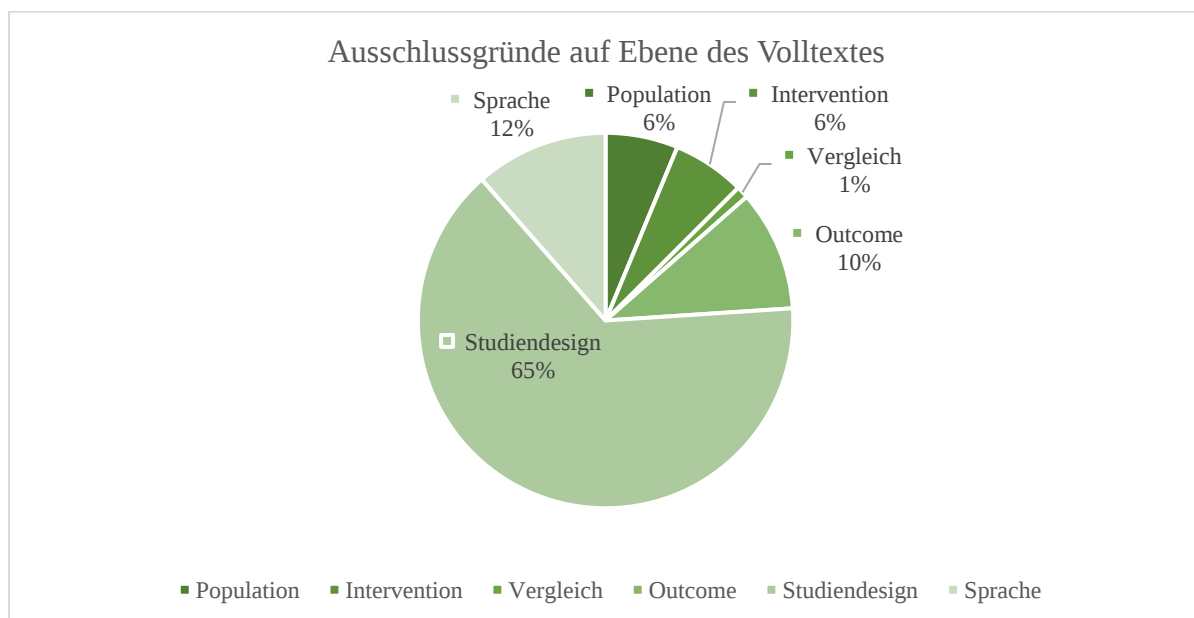


Abbildung 3.1-2: Gründe für den Ausschluss bei Beurteilung des vorliegenden Volltextes

Die häufigsten Ausschlussgründe waren fehlende Randomisierung oder unzureichende Methodikberichte, die eine Randomisierung nicht zweifelsfrei bestätigten. Zudem wurden Conference Abstracts ausgeschlossen, da sie keine ausreichenden Ergebnisse für eine Metaanalyse liefern.

Berichte mit unzulässigen Studienpopulationen betrafen meist Patienten mit benignen Erkrankungen oder Erkrankungen außerhalb von Kolon und Rektum. Studien, die sowohl benigne als auch maligne Erkrankungen oder kolorektale und andere Erkrankungen einschlossen, wurden ausgeschlossen, wenn keine getrennte Berichterstattung vorlag. Dies betraf sechs Berichte. Zehn Studien wurden ausgeschlossen, da keine immunologischen Parameter gemessen wurden. Elf weitere Berichte wurden ausgeschlossen, da der Volltext nicht in Deutsch oder Englisch verfasst war. Insgesamt wurden 24 relevante Berichte identifiziert.

3.1.4 Literatursuche in Literaturverzeichnissen

Zusätzlich zur geplanten Literatursuche wurden Literaturverzeichnisse der 24 eingeschlossenen Studien sowie relevante systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen durchsucht. Dabei wurden 84 Studien aus den Literaturverzeichnissen und 44 Studien aus den drei systematischen Übersichtsarbeiten von Karanika et al. [34], Liu et al. [33] und Sammour et al. [35] identifiziert. Nach Abgleich blieben vier neue Titel aus den Übersichtsarbeiten übrig. Eine weitere Studie von Straatman et al. [92] wurde bereits durch die vorläufige Suche via PubMed gefunden, da diese Studie die ebenfalls eingeschlossene Studie von Wang et al. [93] zitierte.

Insgesamt wurden somit 89 weitere Berichte anhand von Titel und Abstract bewertet, darunter 84 aus Literaturverzeichnissen, drei aus Übersichtsarbeiten und eine aus der vorläufigen Suche. Nach Abgleich mit bereits identifizierten Studien blieben 20 Titel übrig, deren Volltexte erfolgreich gefunden und analog zu vorherigen Kriterien geprüft wurden. Gründe für einen Ausschluss des Volltextes waren wie folgt:

- Unzulässige Population (n = 3)
- Unzulässige Intervention und/oder Vergleich (n = 2)
- Unzulässige Ergebnisse (n = 4)
- Unzulässiger Studientyp oder Publikationstyp (n = 7)
- Unzulässige Sprache (n = 1)

Aus 20 Berichten konnten somit drei neue Berichte eingeschlossen werden.

3.1.5 Zusammenfassung der Literatursuche

Zusammenfassend verblieben von anfänglich 13.714 Treffern in Datenbanken und Registern nach der Deduplizierung mittels der Bramer-Methode [57] und dem Systematic Review Accelerator [58] noch 7.678 Berichte zur Evaluierung nach Titel und Abstract. Nach erfolgreichem Ausschluss von 7.563 Berichten, wurde für 124 Berichte der Volltext gesucht, dies war für 4 Berichte nicht möglich. Von 120 bewertbaren Studien wurden auf Basis ihres Volltextes 24 Berichte als zulässig identifiziert. Die zusätzliche Suche im Literaturverzeichnis eingeschlossener Studien sowie zitierte Studien dreier systematischer Reviews und der vorläufigen Suche ergaben 89 Artikel, 20 wurden anhand ihres Volltextes bewertet, sodass 3 Artikel eingeschlossen werden konnten.

Insgesamt waren somit aus allen Quellen zusammengekommen 27 relevante Artikel identifiziert worden. Durch den Vergleich der Autoren, der Berichterstattung und Populationscharakteristika konnten sechs Artikel identifiziert werden, welche paarweise eine identische Studienpopulation aufwiesen, verglichen mit einer anderen Studie desselben Autors. Dies betraf jeweils zwei Berichte von Kvarnström [94, 95], Tsimogiannis [96, 97] und Wu [98, 99].

Somit ergab diese Literatursuche den Einschluss von 24 Studien. Deren Charakteristika werden im folgenden Kapitel genauestens erläutert

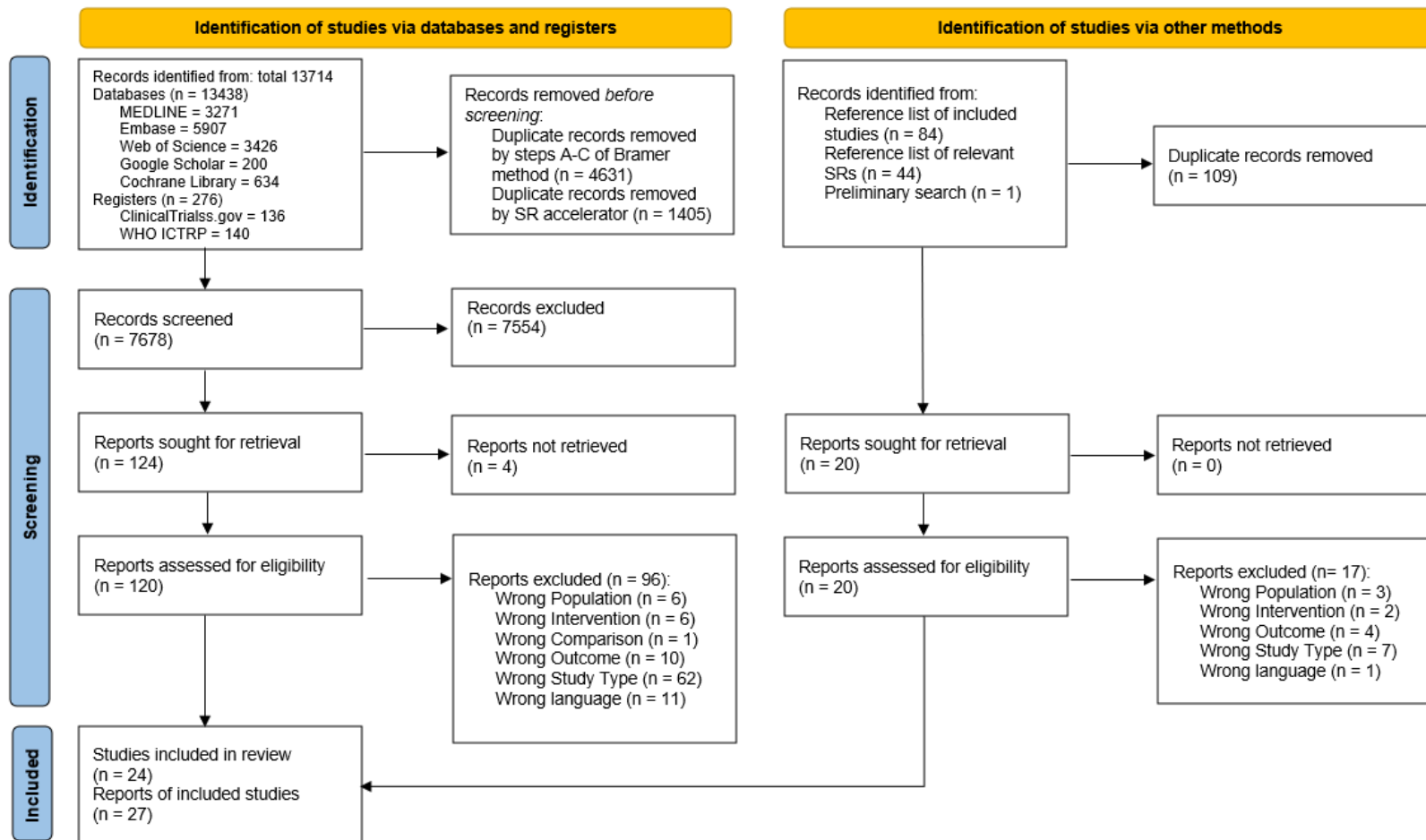


Abbildung 3.1-3: PRISMA Flussdiagramm zur Literatursuche in Datenbanken und Register sowie in Literaturverzeichnissen, wobei 24 Artikel (reports) der Suche aus Datenbanken und Registern entstammen und weitere drei Artikel mittels Literaturverzeichnissen identifiziert wurden; es erfolgte demnach der Einschluss von 27 Artikeln, was aufgrund mehrfacher Publikationen einer Zahl von 24 Studien entspricht (studies); [91]

3.2 Charakteristika eingeschlossener Studien

In das Review wurden 24 Studien mit insgesamt 27 Berichten aufgenommen, die zwischen 1998 und 2020 veröffentlicht wurden. Insgesamt umfassten die Studien Daten von 1616 Patienten nach Tumorresektionen, davon 812 mit laparoskopischen und 804 mit offenen Operationen. Unklarheiten zu Population, Intervention, Kontrollgruppe oder Outcomes wurden durch einmalige Kontaktaufnahme per E-Mail bei acht Autoren geklärt, von denen nur ein Autor weiterführende Informationen bereitstellte. Die individuellen Datenerfassungsblätter der Studien wurden im Repositorium der Universität Regensburg veröffentlicht [100, 101].

Einen zusammenfassenden Überblick über die eingeschlossenen Studien⁴ sowie ihrer Studienpopulationszahlen bietet die nachfolgende Tabelle 3.2-1.

Erstautor	Jahr	Zitation	n gesamt	n LS	n OS
Delgado	2001	[102]	97	39	58
Duque	2019	[103]	37	18	19
Hasegawa	2003	[104]	50	24	26
Hewitt	1998	[105]	16	8	8
Kim	2011	[106]	57	38	19
Kvarnström	2012 & 2013	[94, 95]	24	12	12
Laforgia	2016	[107]	14	7	7
Leung	2000	[108]	34	17	17
Leung	2003	[109]	40	20	20
Ordemann	2001	[110]	40	20	20
Pascual	2010	[111]	120	60	60
Schwenk	2000	[112]	60	30	30
Shi	2020	[113]	200	100	100
Stage	1997	[114]	29	15	14
Straatman	2018	[92]	79	42	37
Tang	2001	[115]	161	80	81

⁴ Im Verlauf des Weiteren Ergebnisteils wird auf die Studien mittels ihres Erstautors und des Publikationsjahres verwiesen (etwa: Delgado (2001)), um eine eindeutige Zuordnung zu ermöglichen. Auf eine Zitierung wird dabei verzichtet und dahingehend auf die Tabelle 3.2-1 verwiesen.

Erstautor	Jahr	Zitation	n gesamt	n LS	n OS
Tsimogiannis	2011/12	[96, 97]	40	20	20
Veenhof	2011	[116]	40	22	18
Veenhof	2012	[118]	79	42	37
Vignali	2009	[117]	26	13	13
Wang	2012	[93]	163	80	83
Wu	2003/04	[98, 99]	26	12	14
Xu	2015	[118]	84	43	41
Zhu	2017	[119]	100	50	50

Tabelle 3.2-1: Übersicht über eingeschlossene Studien und ihrer Gesamtstudienpopulation sowie der Anzahl an Probanden pro laparoskopischer (LS) und offener (OS) Gruppe

3.2.1 Sonderfälle eingeschlossener Berichte

Einige Studien enthielten spezielle Fälle, die eine besondere Behandlung ihrer Daten erforderten. Dies umfasste sowohl die Zusammenführung mehrerer Untergruppen als auch den Ausschluss bestimmter Untergruppen oder einzelner Messungen.

3.2.1.1 Zusammenfassung mehrerer Untergruppen

Ein Sonderfall betraf Studien mit mehreren geeigneten Untergruppen, darunter Veenhof (2012), Wang (2012) und Xu (2015). Diese Studien bildeten vier Gruppen, basierend auf der Randomisierung in laparoskopische oder offene Operation sowie fast-track oder konventionelle postoperative Versorgung. Für dieses Review und die Metaanalyse wurden Gruppen mit gleicher operativer Interventionsart, aber unterschiedlicher Versorgung, zusammengeführt. Die mathematische Vorgehensweise dazu ist in Kapitel 2.6.3 erläutert.

3.2.1.2 Ausschluss von Untergruppen

Bei Duque (2019) wurde die offene Interventionsgruppe zusätzlich in zwei Untergruppen mit Allgemeinanästhesie und thorakaler epiduraler Anästhesie unterteilt. Aufgrund der potenziellen Beeinflussung der immunologischen Antwort durch epidurale Anästhesie wurde diese Gruppe ausgeschlossen. Ebenso wurden in der Studie von Vignali (2009) nur die rein operativen Gruppen ohne Methylprednisolon berücksichtigt, während die beiden Gruppen mit immunmodulierender Medikation ausgeschlossen wurden.

3.2.1.3 Ausschluss von Messzeitpunkten

Hinsichtlich der Studie von Kvarnström 2012/13 kam es zu einem weiteren Sonderfall. Hier wurden Messungen innerhalb des Zeitraums Tag 3 bis Tag 5 durchgeführt. Da sowohl die in dieser Arbeit durchgeführte graphische Darstellung des postoperativen Verlaufs als auch die quantitative Analyse zwischen POD3, POD4 und POD5 differenzieren, konnte die ungenaue Angabe der Studie Kvarnström 2012/13 für die eben erwähnten Analysen nicht berücksichtigt werden. Es erfolgte eine lediglich narrative Präsentation der Ergebnisse dieser Studie.

3.2.2 Studienpopulationscharakteristika eingeschlossener Studien

3.2.2.1 Geschlecht, Alter und BMI

Alle Studien schlossen Patienten des weiblichen und männlichen Geschlechts ein, wobei die Studie Shi 2020 keine Angaben zur Geschlechtsverteilung machte. Signifikante Unterschiede hinsichtlich der Geschlechterverteilung berichtete keine der Studien. Auch berichtete keine Studie von signifikanten Altersunterschieden oder Differenzen im BMI zwischen den Interventionsgruppen. Genaue Angaben zu Geschlecht, Alter und BMI können der nachfolgenden Tabelle 3.2-2 entnommen werden.

Erstautor, Publikationsjahr	Geschlecht (m/f)		Alter		BMI	
	LS	OS	LS	OS	LS	OS
Delgado 2001	22/17	28/30	70.6 ± 9.4	71.4 ± 11.1	n.a.	n.a.
Duque 2019	14/4	12/7	75.1 ± 9	74.4 ± 10	26.7 ± 3	27.0 ± 3
Hasegawa 2003	14/10	18/8	61(33–75) ²	61(37–78) ²	n.a.	n.a.
Hewitt 1998	4/4	3/5	54 (40-72) ¹	70 (38-77) ¹	n.a.	n.a.
Kim 2011	24/14	13/6	≤60 LS = 14 (36.8%) >60 LS = 24 (63.2%)	≤60 OS = 7 (36.8%) >60 OS = 12 (63.2%)	23.6 ± 2.8	23.1 ± 3.3
Kvarnström 2012/13	6/6	7/5	65 (59-73) ³	61 (57-66) ³	n.a.	n.a.
Laforgia 2016	3/4	4/3	66,7 ± 8,2	74,1 ± 10,4	n.a.	n.a.
Leung 2000	6/11	10/7	67 ± 11.3	66.9 ± 13.7	n.a.	n.a.
Leung 2003	11/9	13/7	68.2 ± 10.3	69.1 ± 9.4	n.a.	n.a.
Ordemann 2001	9/11	11/9	62.2 ± 11.2	65.8 ± 12.6	BMI > 32 ex	BMI > 32 ex
Pascual 2010	27/33	33/27	68.5 ± 5.4	71.5 ± 5.1	n.a.	n.a.
Schwenk 2000	14/16	16/14	65 (61-68) ⁴	65.5 (61-73) ⁴	n.a.	n.a.
Shi 2020	n.a.	n.a.	72 (48-89) ¹	70 (50-86) ¹	n.a.	n.a.
Stage 1997	8/7	5/9	72 (61-93) ¹	73 (48-87) ¹	n.a.	n.a.
Straatman 2018	23/19	26/11	66.7 ± 9.7	66.3 ± 12	25.3 ± 3.3	25.8 ± 4.3
Tang 2001	61/57	70/48	64 (33-87) ¹	62 (31-89) ¹	n.a.	n.a.
Tsimogiannis 2011/12	8/12	9/11	67.77 ± 9.24	70.17 ± 7.09	n.a.	n.a.
Veenhof 2011	16/6	12/6	64 (59-74)	67 (61-74)	24 (23-26) ³	25 (24-26) ³

Erstautor, Publikationsjahr	Geschlecht (m/f)		Alter		BMI	
	LS	OS	LS	OS	LS	OS
Veenhof 2012	29/13	23/14	LFT 65 (46-80) LS 68 (42-80) ¹	OFT 65 (40-80) OS 68 (42-80) ¹	27 (22-36) LFT 24 (20-32) ² LS	27 (19-39) OFT 25 (21-31) ² OS
Vignali 2009	8/5	7/6	71,9 ± 8.5	72,7 ± 7	26,4 ± 4,9	24,3 ± 3,3
Wang 2012	53/27	49/34	LFT 55.7 ± 17.3 LS 56.1 ± 14.6	OFT 57.2 ± 18.1 OS 55.4 ± 16.8	LS 21.6 ± 4.8 LFT 21.8 ± 4.5	LS 22.8 ± 5.1 LFT 22.1 ± 4.2
Wu 2003/04	2/10	8/6	66 ± 3	69 ± 2	n.a.	n.a.
Xu 2015	27/16	26/15	LS 60.8 ± 7.6 LFT 59.1 ± 9.8	OS 58 ± 13.2 OFT 59.3 ± 12.5	LS 23.8 ± 3.2 LFT 23.2 ± 2.6	OS 22.7 ± 3 OFT 22.7 ± 2
Zhu 2017	26/24	23/27	58,26 ± 10,12	61,32 ± 9,16	n.a.	n.a.

Tabelle 3.2-2: Populationscharakteristika eingeschlossener Studien mit Geschlechterverteilung in absoluten Zahlen männlich/weiblich, Alter (Standardmäßiges Format: Mittelwert ± Standardabweichung sofern nicht anders angegeben) und BMI (Body Mass Index) (Standardmäßiges Format: Mittelwert ± Standardabweichung sofern nicht anders angegeben) jeweils per laparoskopischer (LS) und offener (OS) Gruppe; LFT = laparoskopisch operiert mit fast-track Prinzip, OFT = offen operiert mit fast-track Prinzip; n.a. = Angabe nicht verfügbar; ex = Ausschluss dieses Charakteristikums
¹ Median und Spannweite; ² Mittelwert und Spannweite; ³ Median und 25. – 75. Interquartilsabstand; ⁴ Median und 95% Konfidenzintervall

3.2.2.2 Tumorlokalisation

Von den 24 Studien untersuchten 13 sowohl Rektum- als auch Kolonkarzinome, drei beschränkten sich auf Rektumkarzinome und acht auf Kolonkarzinome. Die Patientenzahlen sind in Tabelle 3.2-3 aufgeführt.

Erstautor, Publikationsjahr	Kolon		Rektum	
	LS	OS	LS	OS
Delgado 2001	38	53	1	3
Duque 2019	14	15	4	4
Hasegawa 2003	22	24	2	2
Hewitt 1998	5	5	3	3
Kim 2011	54	27		
Kvarnström 2012/13			12	12
Laforgia 2016	7	6	0	1
Leung 2000			17	17
Leung 2003	x/20*	x/20*	x/20*	x/20*
Ordemann 2001	14	16	6	4
Pascual 2010	56	56	4	4
Schwenk 2000	26	27	4	3
Shi 2020	75	80	25	20
Stage 1997	15	14		
Straatman 2018	37	35	5	2
Tang 2001	11	11	105	106
Tsimogiannis 2011/12	20	20		
Veenhof 2011			22	18
Veenhof 2012	42	37		
Vignali 2009	13	13		
Wang 2012	40	42		
Wu 2003/04	12	14		
Xu 2015	25	26	18	15
Zhu 2017	50	50		

*Tabelle 3.2-3: Lokalisation des Tumors in Kolon oder Rektum je Studie und laparoskopischer bzw. offener Operationsgruppe, leere Felder geben das Nicht-Vorhandensein von Rektum- oder Kolonkarzinomen der Studienpopulation der Studie an; *in der Studie von Leung 2003 wurde in der Angabe nicht zwischen Kolon- und Rektumkarzinomen differenziert, sodass unklar ist, wie viele aus den 20 Patienten pro Gruppe die jeweilige Tumorlokalisation aufwiesen*

3.2.2.3 Tumorstadien

Die Stadien wurden gemäß UICC 0-IV vereinheitlicht. Stadium 0 (Carcinoma in situ) wurde in drei Studien mit insgesamt 17 Patienten (3 OS, 14 LS) berücksichtigt. Stadium I betraf 255 Patienten (114 LS, 141 OS), wobei eine Studie (Kim 2011) es ausschloss. Stadium II war mit 582 Patienten (295 LS, 287 OS) das am häufigsten untersuchte und wurde in allen Studien eingeschlossen. Stadium III umfasste 465 Patienten (241 LS, 224 OS), während Stadium IV bei 64 Patienten (35 LS, 29 OS) vorkam. Letzteres wurde in 13 Studien ausgeschlossen, in sieben eingeschlossen und in vier nicht angegeben, ob ein Ein- oder Ausschluss erfolgt war.

Erstautor, Jahr	Laparoskopie UICC-Stadien					Offene Chirurgie UICC-Stadien				
	0	I	II	III	IV	0	I	II	III	IV
Delgado 2001	Ex	4	18	5	12	Ex	3	26	19	10
Duque 2019	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Hasegawa 2003	Ex	2	14	8	Ex	Ex	1	16	9	Ex
Hewitt 1998	Ex	1	3	4	Ex	Ex	1	3	4	Ex
Kim 2011	Ex	Ex	21	17	Ex	Ex	Ex	6	13	Ex
Kvarnström 2012/13	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Laforgia 2016	Ex	0	0	4	3	Ex	0	2	3	2
Leung 2000	Ex	Ex	10	7	Ex	Ex	Ex	9	8	Ex
Leung 2003	Ex	1	10	9	Ex	Ex	1	11	8	Ex
Ordemann 2001	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	Ex	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	Ex
Pascual 2010	Ex	19	14	27	Ex	Ex	18	16	26	Ex
Schwenk 2000	1	9	12	6	2	3	8	5	8	6
Shi 2020	Ex	31	40	29	Ex	Ex	29	44	27	Ex
Stage 1997	Ex	3	8	2	2	Ex	4	4	2	4
Straatman 2018	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Tang 2001	0	9	45	42	14	8	50	43	11	5
Tsimogiannis 2011/12	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	Ex	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	Ex

Erstautor, Jahr	Laparoskopie UICC-Stadien					Offene Chirurgie UICC-Stadien				
	0	I	II	III	IV	0	I	II	III	IV
Veenhof 2011	Ex	5	11	5	1	Ex	2	10	4	2
Veenhof 2012	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Vignali 2009	2	2	3	5	1	3	2	5	3	0
Wang 2012	Ex	10	41	29	Ex	Ex	7	41	35	Ex
Wu 2003/04	Ex	0	2	10	Ex	Ex	0	10	4	Ex
Xu 2015	Ex	6	18	19	Ex	Ex	5	18	18	Ex
Zhu 2017	Ex	12	25	13	Ex	Ex	10	18	22	Ex

Tabelle 3.2-4: Studienpopulationscharakteristika eingeschlossener Studien mit Verteilung der UICC-Tumorstadien 0-IV; Ex= Ausschluss durch Studienautoren, keine Probanden mit Tumorstadium IV; n.a.= keine Angabe

3.2.2.4 Interventionscharakteristika eingeschlossener Studien

Erfasst wurden sowohl Charakteristika der Studienpopulation als auch der Operationsmethoden, um Unterschiede im Operationstrauma zu beurteilen. Konversionen vom laparoskopischen zum offenen Verfahren traten in 15 Studien auf, während 5 Studien keine Konversionen berichteten und 4 hierzu keine Angaben machten. Die Operationsdauer war in allen Studien in der laparoskopischen Gruppe signifikant länger.

Erstautor, Jahr	Konversionen	Operationsdauer [min]	
		LS	OS
Delgado 2001	10	135.2 ± 45	112.4 ± 38.5
Duque 2019	2	n.a.	n.a.
Hasegawa 2003	5	275 (184–410) ¹	17.8 (12–23) ¹
Hewitt 1998	1	165 (130–300) ²	107.5 (90–150) ²
Kim 2011	0	222.7 ± 45.6	199.6 ± 74.0
Kvarnström 2012/13	0	340 (267–375) ³	250 (222–327) ³
Laforgia 2016	n.a.	261.4 ± 73.4	153.6 ± 56.8
Leung 2000	1	212.1 ± 64.9	136.8 ± 51.9
Leung 2003	4	180.5 ± 63.6	168.8 ± 84.4
Ordemann 2001	0	210 ± 45	149 ± 49
Pascual 2010	7	203 ± 50	140 ± 34
Schwenk 2000	1	219 (94–344) ⁴	146 (66–226) ⁴

Erstautor, Jahr	Konversionen	Operationsdauer [min]	
		LS	OS
Shi 2020	0	161 (90-298) ¹	115 (75-250) ¹
Stage 1997	3	150 (60-275) ²	95 (40-195) ²
Straatman 2018	1	191 (160-220) ³	130 (98-173) ³
Tang 2001	15	88 (15-220) ²	70 (20-195) ²
Tsimogiannis 2011/12	0	142 (110-185) ¹	115 (85-152) ¹
Veenhof 2011	2	206 (135-305) ²	159 (100-205) ²
Veenhof 2012	1	201 (130-300) ¹ LFT, 185 (120-280) ¹ LS	130 (60-258) ¹ OFT, 138 (60-213) ¹ OS
Vignali 2009	1	176,1 ± 74	155 ± 66
Wang 2012	3	n.a.	n.a.
Wu 2003/04	n.a.	176 ± 52	143 ± 34
Xu 2015	n.a.	193.1 ± 31.5 LS, 184.8 ± 43.4 LFT	137.7 ± 21.8 OS, 134.0 ± 23.8 OFT
Zhu 2017	n.a.	205.59 ± 32.88	120.35 ± 12.35

Tabelle 3.2-5: Interventionscharakteristika eingeschlossener Studien mit der absoluten Zahl an Konversionen vom laparoskopischen zum offenen Verfahren, Operationsdauer (Standardformat Mittelwert ± Standardabweichung, wenn nicht anders angegeben) in Minuten

n.a. = keine Angabe, LS = laparoskopische Chirurgie, OS = offene Chirurgie

¹Mittelwert und Spannweite ²Median und Spannweite ³Median und 25. – 75. Interquartilsbereich ⁴Format unbekannt

3.2.3 Übersicht der eingeschlossenen Zielgrößen

Die 24 Studien erfassten insgesamt 52 verschiedene Parameter aus dem Bereich der zellulären wie auch humoralen Immunantwort. Eine Übersicht bietet Tabelle 3.2-7. 24 Parameter wurden dabei von mindestens zwei Studien evaluiert. Messungen fanden durchwegs mittels peripherer Blutproben statt.

Hinsichtlich der Messung gewisser zellulärer Bestandteile wurde bei der Datenerfassung auf eine übereinstimmende Berichterstattung der Cluster of Differentiation (CD) geachtet. Alle Studien berichteten die Parameter in verständlicher und übereinstimmender Weise. Die verwendeten CDs dieses Reviews sind in der folgenden Tabelle 3.2-6 angegeben.

Die darauffolgende Tabelle 3.2-7 listet alle Parameter auf, die in mindestens zwei Studien gemessen wurden. Sie verdeutlicht die große Variation in der Parameterwahl zwischen den Studien, zeigt jedoch auch die Präferenz für bestimmte Parameter. Wie im Abschnitt Material und Methoden beschrieben, konzentriert sich diese Arbeit aus Gründen der Klarheit und Nachvollziehbarkeit auf Outcomes, die von mindestens zwei Studien erhoben wurden. Parameter, die nur in einer Studie gemessen wurden, werden in diesem Review nicht näher betrachtet, sondern der Vollständigkeit halber in der folgenden Tabelle 3.2-8 aufgeführt.

Cluster of Differentiation (CD)	Zelltyp
CD3+	Gesamt-T-Lymphozytenzahl
CD4+	T-Helfer-Lymphozyten
CD8+	T-Suppressor-Lymphozyten bzw. Zytotoxische T-Lymphozyten
CD14+	Monozyten
CD3- CD16+ und/oder CD56+	Natürliche Killerzellen
CD3+ CD16+ und/oder CD56+	NK-like T-Lymphozyten
CD19+	B-Lymphozyten

Tabelle 3.2-6: Übersicht relevanter Cluster of Differentiation dieses Reviews

Erstautor, Publikationsjahr	IL-6	CRP	WBC	TNF α	CD4/8	HLA-DR II Expr.	IL-8	[NKZ]	VEGF	Cortisol	NKZ Aktivität	Prolaktin	[Lym]	[CD3+ TZ]	[CD4+ TZ]	[CD8+ TZ]	[CD19+ BZ]	CD4+% an Lym	IL-10	[Mono]	[Nklike TZ]	GH	IgG, A, M	C3, C4
Delgado 2001																								
Duque 2019																								
Hasegawa 2003																								
Hewitt 1998																								
Kim 2011																								
Kvarnström 2012/13																								
Laforgia 2016																								
Leung 2000																								
Leung 2003																								
Ordemann 2001																								
Pascual 2010																								
Schwenk 2000																								
Shi 2020																								
Stage 1997																								
Straatman 2018																								
Tang 2001																								

Erstautor, Publikationsjahr	IL-6	CRP	WBC	TNF α	CD4/8	HLA-DR II Expr.	IL-8	[NKZ]	VEGF	Cortisol	NKZ Aktivität	Prolaktin	[Lym]	[CD3+ TZ]	[CD4+ TZ]	[CD8+ TZ]	[CD19+ BZ]	CD4+ % an Lym	IL-10	[Mono]	[Nklike TZ]	GH	IgG, A, M	C3, C4
Tsimogiannis 2011/12																								
Veenhof 2011																								
Veenhof 2012																								
Vignali 2009																								
Wang 2012																								
Wu 2003/04																								
Xu 2015																								
Zhu 2017																								
Summe	18	17	8	8	6	5	5	5	4	4	3	3	3	3	3	3	2	2	2	2	2	2	2	2

Tabelle 3.2-7: Gemessene Parameter je Studie für alle Parameter mit mindestens zwei evaluierenden Studien, Parameter sind (von links nach rechts): Interleukin 6, C-reaktives Protein, Leukozytenzahl (WBC white blood cell count), Tumornekrose-Faktor alpha, Verhältnis von CD4+/CD8+ T-Lymphozyten, Expression von HLA-DR II auf CD14+ Monozyten, Konzentration von Interleukin 8, Natürliche-Killer-Zellzahl, Vascular endothelial growth factor (VEGF), Cortisol, Aktivität der Natürlichen Killerzellen, Prolaktin, Gesamtlymphozytenzahl, Zahl CD3+ T-Lymphozyten, Zahl CD4+ T-Lymphozyten, Zahl CD8+ T-Lymphozyten, Interleukin 10, Monozytenzahl, Anteil CD4+ T-Lymphozyten an allen Lymphozyten, Zahl CD14+ B-Lymphozyten, Zahl Natürlicher Killerzell-artiger T-Lymphozyten, Wachstumshormon (Growth Hormone GH), Immunglobulin IgG und IgA und IgM, Komplementfaktoren C3 und C4; ein grau hinterlegtes Feld zeigt die Messung der jeweiligen Studie des entsprechenden Parameters an; Summe bezieht sich auf die Anzahl der insgesamt diesen Parameter messenden Studie

Parameter	Evaluiert durch...
CD4+ T-Lymphozyten, Anteil an allen T-Lymphozyten	Laforgia 2016
CD8+ T-Lymphozyten, Anteil an allen T-Lymphozyten	Laforgia 2016
CD8+ T-Lymphozyten, Anteil an allen Lymphozyten	Ordemann 2001
CD19+ B-Lymphozyten, Anteil an allen Lymphozyten	Laforgia 2016
B- und T-Lymphozyten vermittelte Reaktivität	Tang 2001
T-Lymphozyten Aktivität	Leung 2003
Subfraktionen von Mono-, Granulo- und Lymphozyten an peripheren Leukozyten	Hewitt 1998
Interleukin-1-Rezeptorantagonist	Schwenk 2000
Interleukin-1	Duque 2019
Interleukin-1beta	Leung 2000
Interleukin-1alpha	Kvarnström 2012/13
Interleukin-2	Duque 2019
CC-Chemokinligand-2	Duque 2019
Matrix-Metalloprotease (MMP) 3	Duque 2019
Procalcitonin PCT	Duque 2019
Neutrophilenzahl	Kim 2011
Toll-like Rezeptor 2 und 4	Tsimogiannis 2011/12
Endostatin	Wu 2003/04
Insulin-like growth factor binding protein (IGFBP) 3	Kim 2011
Intercellular adhesion molecule (ICAM) 1 und Vascular cell adhesion molecule (VCAM) 1	Kvarnström 2012/13
Nitroblue tetrazolium NTB Phagozytostest	Tang 2001
A defensin	Tsimogiannis2012/13
Prealbumin und Albumin	Xu 2015
Transferrin	Xu 2015
Stickstoffmonoxid	Duque 2019
Laktat	Duque 2019

Tabelle 3.2-8: Übersicht über Parameter, welche nur von einer Studie (siehe rechte Spalte) evaluiert wurden und deshalb in der weiteren quantitativen wie qualitativen Analyse keine Berücksichtigung fanden

3.3 Ergebnisse der Analysen

Dreißig Parameter wurden nur von einer Studie untersucht und bereits in Tabelle 3.2-8 des vorherigen Kapitels aufgeführt. Sie sind nicht Gegenstand dieser Arbeit. Für 14 Parameter lagen zwar Daten aus mindestens zwei Studien vor, jedoch verhinderten unterschiedliche Messzeitpunkte oder ungeeignete Datenformate eine quantitative Analyse. Eine qualitative Betrachtung war jedoch möglich und wird in den folgenden Abschnitten narrativ dargestellt. Zu zehn Parametern standen ausreichende Daten für eine Metaanalyse zur Verfügung. Die Ergebnisse werden ebenfalls in den nächsten Abschnitten präsentiert und in folgende Kategorien eingeteilt:

- a) Humorale Immunantwort, einschließlich Zytokinfamilie und Akute-Phase-Proteine
- b) Stressinduzierte Aktivierung der neuroendokrinen Achse
- c) Zelluläre Immunantwort mit nativen und adaptiven Immunzellen sowie deren Aktivitätsparametern.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Metaanalysen im Format Mittelwertsdifferenz (MWD) und 95% Konfidenzintervall, letzteres in eckigen Klammern [...] angegeben. Ein zweiseitiger p-Wert $< 0,05$ wurde im Zuge der Metaanalyse als signifikant angenommen.

3.3.1 Humorale Immunantwort

In diesem Review wurden Parameter untersucht, die die humorale Immunantwort repräsentieren und durch ihre erhöhte oder verringerte Konzentration Rückschlüsse auf die postoperative Stressreaktion ermöglichen. Dabei konzentrierten sich die Studienautoren auf Interleukine, den Tumornekrosefaktor Alpha sowie auf Akute-Phase-Parameter wie das C-reaktive Protein und die Komplementfaktoren C3 und C4. Interleukine dienen der Kommunikation der Leukozyten und spielen bereits im frühen postoperativen Verlauf eine wichtige vermittelnde Rolle. Sie können sowohl pro- wie auch antiinflammatorisch wirken, abhängig von den angesteuerten Zielzellen [120, 121]. Die Akute-Phase Reaktion ist ein Teil der allgemeinen Entzündungsreaktion und wird durch diverse Zytokine (insbesondere TNF α aber auch IL-6 und Cortisol) getriggert. Diese Reaktion führt zu einer Produktion von Akute-Phase-Proteine in der Leber, allen voran das C-reaktive Protein und konsekutiv auch der Komplementfaktoren [22, 122].

3.3.1.1 Interleukin 6

Interleukin 6 (IL-6) ist der am häufigsten untersuchte immunologische Parameter in diesem Review: 18 Studien erfassten die postoperative Konzentration. IL-6 ist ein Zytokin mit sowohl

pro- als auch antiinflammatorischer Wirkung, wird jedoch vorwiegend als Entzündungsmarker genutzt, wie etwa in der Sepsisdiagnostik [123, 124]. Ein Vorteil als Entzündungsmarker ist sein schneller Anstieg nach einem auslösenden Ereignis [125], dementsprechend früh wurden die ersten Messzeitpunkte vonseiten der Studienautoren gewählt. Eine im Vergleich niedrigere IL-6-Konzentration gilt als positives Ergebnis.

Verlauf von IL-6

Die IL-6-Konzentration stieg postoperativ stark an, ausgehend von präoperativen Werten. Maxima wurden in beiden Gruppen innerhalb der ersten zwei Stunden nach Operationsbeginn erreicht: nach Laparoskopie mit einem über 200-fachen Anstieg, nach offener Operation mit bis zu 8.458%. Die Spannweite der Werte war teils groß, etwa am POD1 nach Laparoskopie (136% bis 11.151%).

Einige Studien berichteten in der laparoskopischen Gruppe von einer Rückkehr zu präoperativen Werten innerhalb von acht Tagen, während die offene Gruppe prolongiert erhöhte Werte zeigte. Die relative IL-6-Konzentration zeigte insbesondere an POD6-8 in der laparoskopischen Gruppe eine große Spannweite. Beide Gruppen erreichten ab POD4 eine Annäherung an präoperative Werte, wobei der Anstieg bis POD3 besonders ausgeprägt war.

Die Ergebnisse basieren auf Studien von Delgado (2001), Duque (2019), Hasegawa (2001), Hewitt (1998), Kim (2011), Kvarnström (2012/13), Laforgia (2016), Leung (2000), Tsimogiannis (2011/12), Veenhof (2011), Veenhof (2012), Vignali (2009), Wang (2012) und Wu (2003/04).

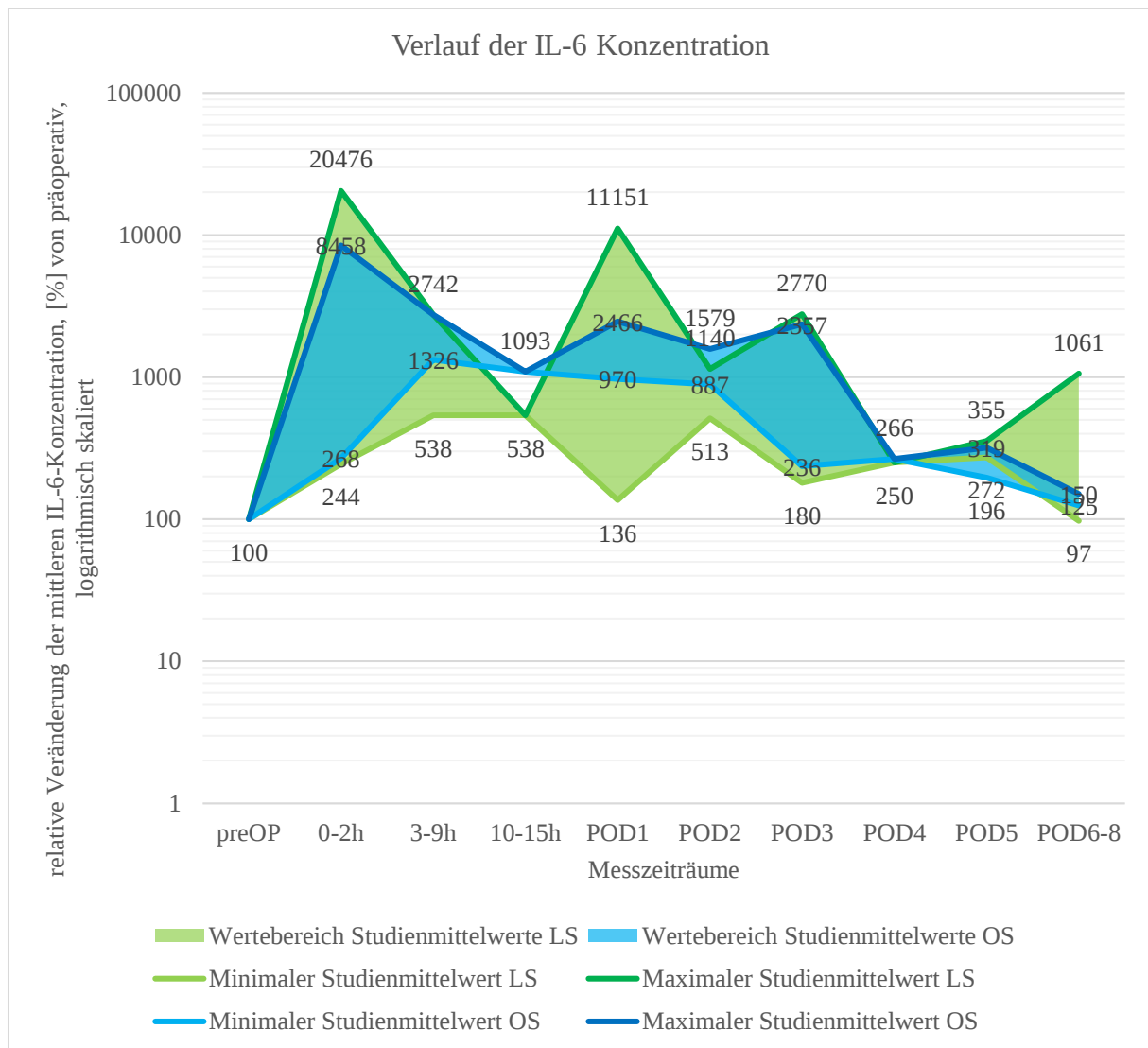


Abbildung 3.3-1: Verlauf der minimalen und maximalen Mittelwerte der Interleukin-6-Konzentration, in % ausgehend von korrespondierenden präoperativen Mittelwerten auf Studienebene, logarithmisch skaliert

Narrative Analyse zu IL-6

Die narrative Analyse von 18 Studien zeigte bis zum POD1 signifikant niedrigere IL-6-Konzentrationen in der laparoskopischen im Vergleich zur offenen Gruppe (berichtet in 11 Studien). Nach POD1 fanden nur Wang (2012) weiterhin signifikant niedrigere Werte in der laparoskopischen Gruppe. Stage (1997) berichtete hingegen am POD1 höhere IL-6-Konzentrationen nach Laparoskopie, was auf eine stärkere inflammatorische Reaktion hindeutet. Tabelle 3.3-1 fasst die Ergebnisse übersichtlich zusammen.

Erstautor, Publikationsjahr	0-2h	3-9h	10-15h	POD1	POD2	POD3	POD4	POD5	POD6-8
Delgado 2001		p<0.05	p<0.05	p<0.05		n.s.			
Duque 2019	p<0.000	p=0.003		p=0.004	n.s.				
Hasegawa 2003				n.s.					n.s.
Hewitt 1998		n.s.		n.s.	n.s.				
Kim 2011				n.s.					
Kvarnström 2012/13		p<0.05		n.s.		n.s. (POD3-5)			
Laforgia 2016		p=0.002		p=0.7					n.s.
Leung 2000	p=0.0008	n.s.		n.s.	n.s.	n.s.			
Ordemann 2001	p<0.05	p<0.05		p<0.05	n.s.		n.s.		n.s.
Pascual 2010		p=0.027	n.s.	n.s.	n.s.				
Schwenk 2000	n.s.	n.s.		n.s.	n.s.		n.s.		n.s.
Stage 1997				p<0.01		n.s.			
Tsimogiannis 2011/12	n.s.	p<0.0001		p<0.0001					
Veenhof 2011	p=0.003			n.s.		n.s.			
Veenhof 2012	n.s.			n.s.		n.s.			
Vignali 2009	n.s.			n.s.		n.s.		n.s.	
Wang 2012				p<0.05		p<0.05		p<0.05	
Wu 2003/04	p<0.05			n.s.			n.s.		

Tabelle 3.3-1: Übersicht der Ergebnisse der Studien zu signifikanten ($p<0.05$) Unterschieden in den Messungen zu IL-6 an den jeweiligen Zeiträumen; grüne Hinterlegung = Richtung des signifikanten Unterschieds begünstigt die Laparoskopie, rote Hinterlegung = Richtung des signifikanten Unterschieds begünstigt die offene Operation, blaue Hinterlegung = Studiendaten fanden Eingang in die quantitative Analyse; n.s. = nicht signifikant ($p\geq 0.05$) nach Ergebnissen dieser Studie zu diesem Zeitpunkt

Metaanalyse zu IL-6

Für Interleukin 6 (IL-6) konnten Metaanalysen für die Zeiträume 0-2h, 3-9h, POD1, POD2 und POD6-8 durchgeführt werden. Eine Analyse für POD3 war aufgrund unzureichender Daten, darunter fehlende Einheitsangaben in der Studie von Wang (2012), nicht möglich. Die Ergebnisse wurden als Forest-Plots dargestellt (Abb. 3.3-2).

Zwischen 0-2h zeigte sich kein signifikanter Unterschied (MWD -28,49 pg/ml [-74,09; 17,11], $p=0,22$). Nach 3-9h war die IL-6-Konzentration in der laparoskopischen Gruppe jedoch signifikant niedriger als in der offenen Gruppe (MWD -86,71 pg/ml [-125,05; -48,36], $p<0,0001$). Ähnliche Ergebnisse zugunsten der Laparoskopie zeigten sich für POD1 (MWD -11,47 pg/ml [-16,32; -6,63], $p<0,00001$), während ab POD6-8 kein Unterschied mehr zwischen den Gruppen vorlag (MWD -0,89 pg/ml [-6,60; 4,81], $p=0,76$).

Die Heterogenität war zu den meisten analysierten Zeiträumen gering, aber beträchtlich bei 0-2h ($I^2=98\%$, $p<0,00001$) und moderat bei 3-9h ($I^2=44\%$, $p=0,10$). Subgruppenanalysen wurden aufgrund der geringen Studienzahl (0-2h) oder fehlender signifikanter Heterogenität (3-9h) nicht durchgeführt. Außerdem war visuell kein Hinweis auf ein Ausmaß an Heterogenität zu finden, welches eine Subgruppenanalyse rechtfertigen würde. Tatsächlich war Heterogenität hauptsächlich aufgrund der Studie Duque (2019) vorhanden, welche mit einem außergewöhnlich schmalen Konfidenzintervall eine anteilig hohe Gewichtung zugesprochen bekam und zu einer Erhöhung der Heterogenität bei statistischen Testungen führte. Dafür sprach auch die Reduktion der gemessenen Heterogenität auf $I^2 = 0\%$ mit $p=0,99$ bei Ausschluss dieser Studie von der Analyse.

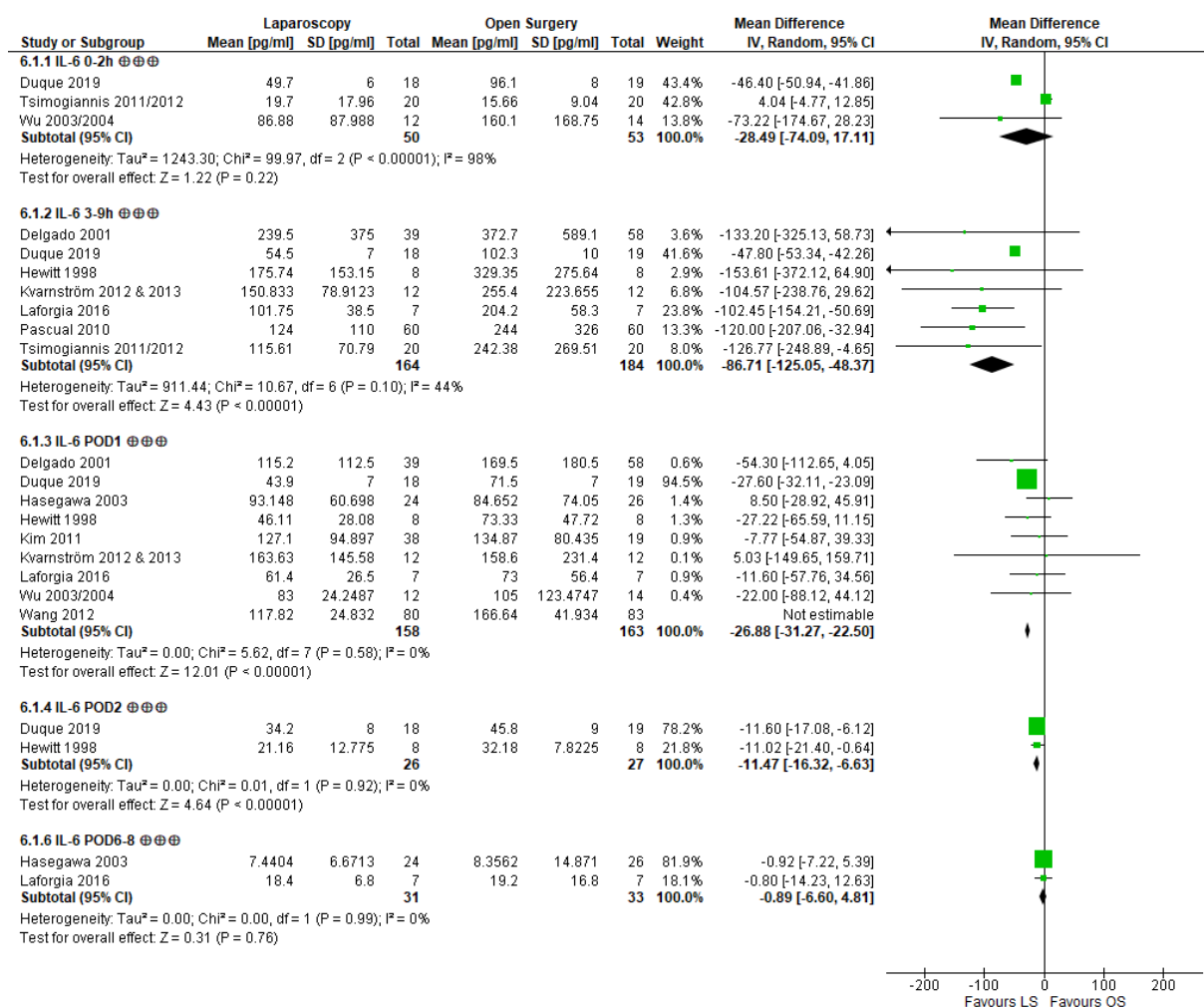


Abbildung 3.3-2: Forest Plot und Metaanalyse des Interleukin-6; Daten von Wang (2012) fanden keinen Eingang in die quantitative Analyse; GRADE-Wertungen der Konfidenz in die Ergebnisse: ⊕ sehr niedrig, ⊕⊕ niedrig, ⊕⊕⊕ moderat, ⊕⊕⊕⊕ hoch

Die Daten von Wang (2012) wurden aufgrund fehlender Einheitsangaben nicht in die Metaanalyse aufgenommen, sind jedoch zur Vollständigkeit in der Abbildung 3.3-2 enthalten. Leung (2000) wurde ausgeschlossen, da eine valide Schätzung des Mittelwerts aus Median, Minimum und Maximum aufgrund einer schiefen Verteilung nicht möglich war. Für Kim (2011), Kvarnström (2012/13) und Pascual (2010) (außer 3-9h postoperativ) wurden Mittelwerte und Standardabweichungen mittels der Methode von Wan et al. [74] geschätzt.

Sensitivitätsanalysen wurden durchgeführt, um die Robustheit der Ergebnisse der obig beschriebenen Metaanalysen gegenüber bestimmten methodischen Entscheidungen oder Daten zu prüfen mit dem Ziel eventuelle Ursachen für Verzerrungen zu identifizieren.

Für 0-2h, POD2 und POD6-8 waren Sensitivitätsanalysen nicht nötig, da alle Daten im geeigneten Format vorlagen. Beim Zeitraum 3-9h führte der Ausschluss von Kvarnström (2012/13) und Pascual (2010) zu keinem Effekt auf Signifikanz oder Richtung (MWD -87,19 pg/ml [-128,99; -45,39]). Ähnlich zeigte die Analyse für POD1 keine Veränderungen (MWD -27,08 pg/ml [-31,48; -22,67], $p < 0,00001$). Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen sind in Abb. 3.3-3 dargestellt.

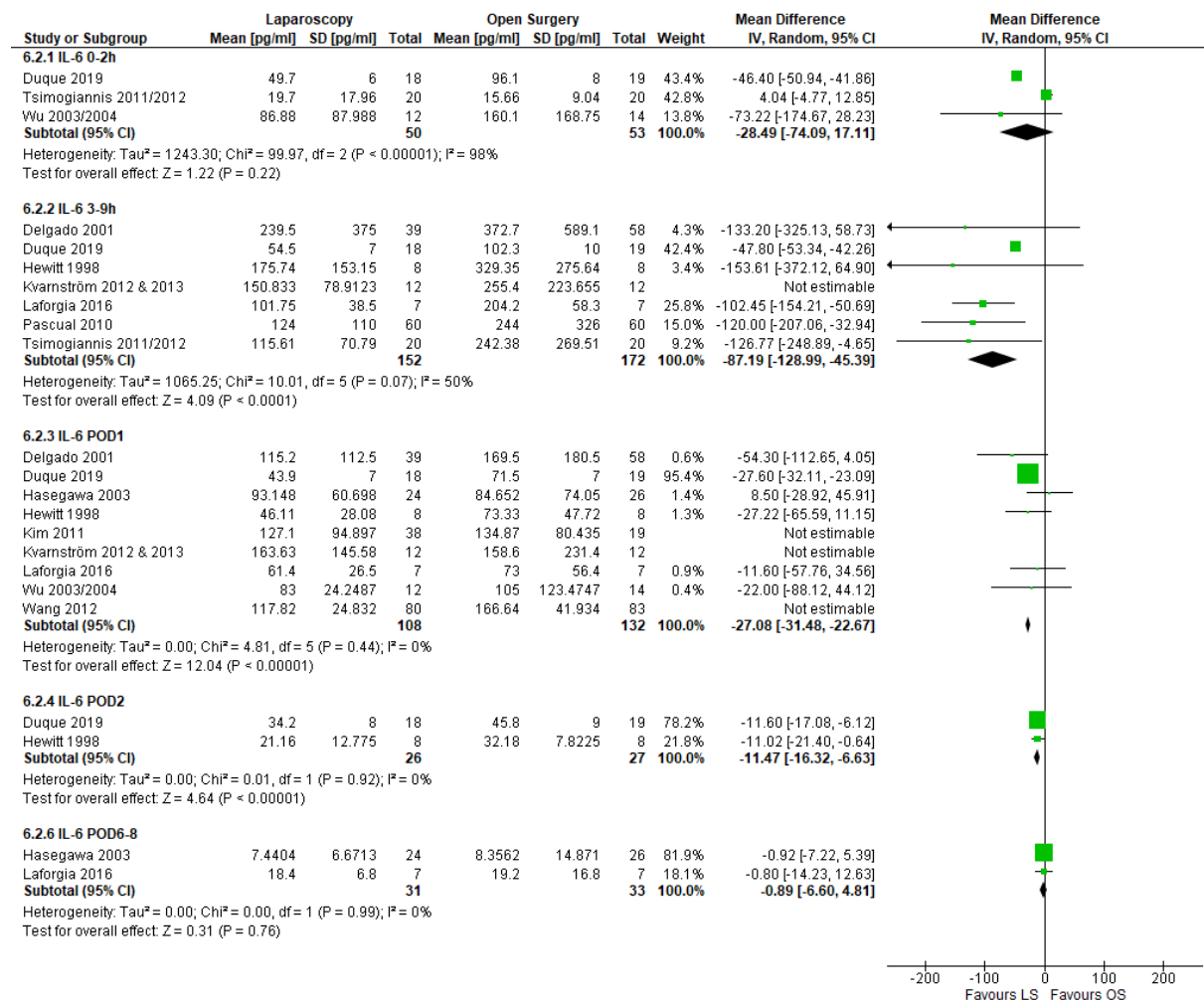


Abbildung 3.3-3: Sensitivitätsanalyse des Interleukin-6 unter zusätzlichem Ausschluss der Daten von Kim 2011, Kvarnström 2012/13 (0,0% Weight) ohne Veränderungen von Signifikanz oder Richtung des Effektes zu den betreffenden Zeiträumen 3-9h und POD1

Zusammenfassend waren die IL-6-Konzentrationen nach Laparoskopie zu den Zeiträumen 3-9h, POD1 und POD2 signifikant niedriger als nach offenen Verfahren. Diese Ergebnisse blieben in den Sensitivitätsanalysen stabil. Nach GRADE wurde die Vertrauenswürdigkeit der Ergebnisse als moderat eingeschätzt, was darauf hindeutet, dass IL-6-Werte bei Patienten

nach Laparoskopie wahrscheinlich niedriger sind. Da IL-6 ein proinflammatorisches Zytokin ist, gelten niedrigere Werte als vorteilhaft.

3.3.1.2 Interleukin 8

Das Interleukin 8 ist ein Zytokin mit proinflammatorischen und protumorösen Eigenschaften und wurde von fünf Studien als Indikator für die postoperative Entzündungsreaktion gewählt. Eine niedrigere Konzentration dieses Zytokins ist als positives Ergebnis zu bewerten, da es eine geringere Inflammation anzeigt [22, 126, 127].

Verlauf von IL-8

Der Konzentrationsverlauf von IL-6 zeigte keine klare Tendenz und schwankte im Vergleich zu den präoperativen Werten. In der offenen Gruppe wurde innerhalb der ersten 2 Stunden ein maximaler Anstieg um das 58,95-Fache berichtet, während in der laparoskopischen Gruppe im selben Zeitraum ein Minimum von nur 36% des Ausgangswerts gemessen wurde.

Nach Laparoskopie kehrten die Werte ab POD2 weitgehend zu den Ausgangswerten zurück, während sie nach offener Operation weiterhin schwankten, jedoch weniger stark als zu Beginn. Besonders auffällig war der deutlich geringere maximale Anstieg nach Laparoskopie in den ersten beiden Zeiträumen (0-2h: 5.895% vs. 200%; 3-9h: 1.766% vs. 202%).

Die Analyse basierte auf den Studien von Duque (2019), Kvarnström (2012/13), Veenhof (2011), Vignali (2009) und Wu (2003/04).

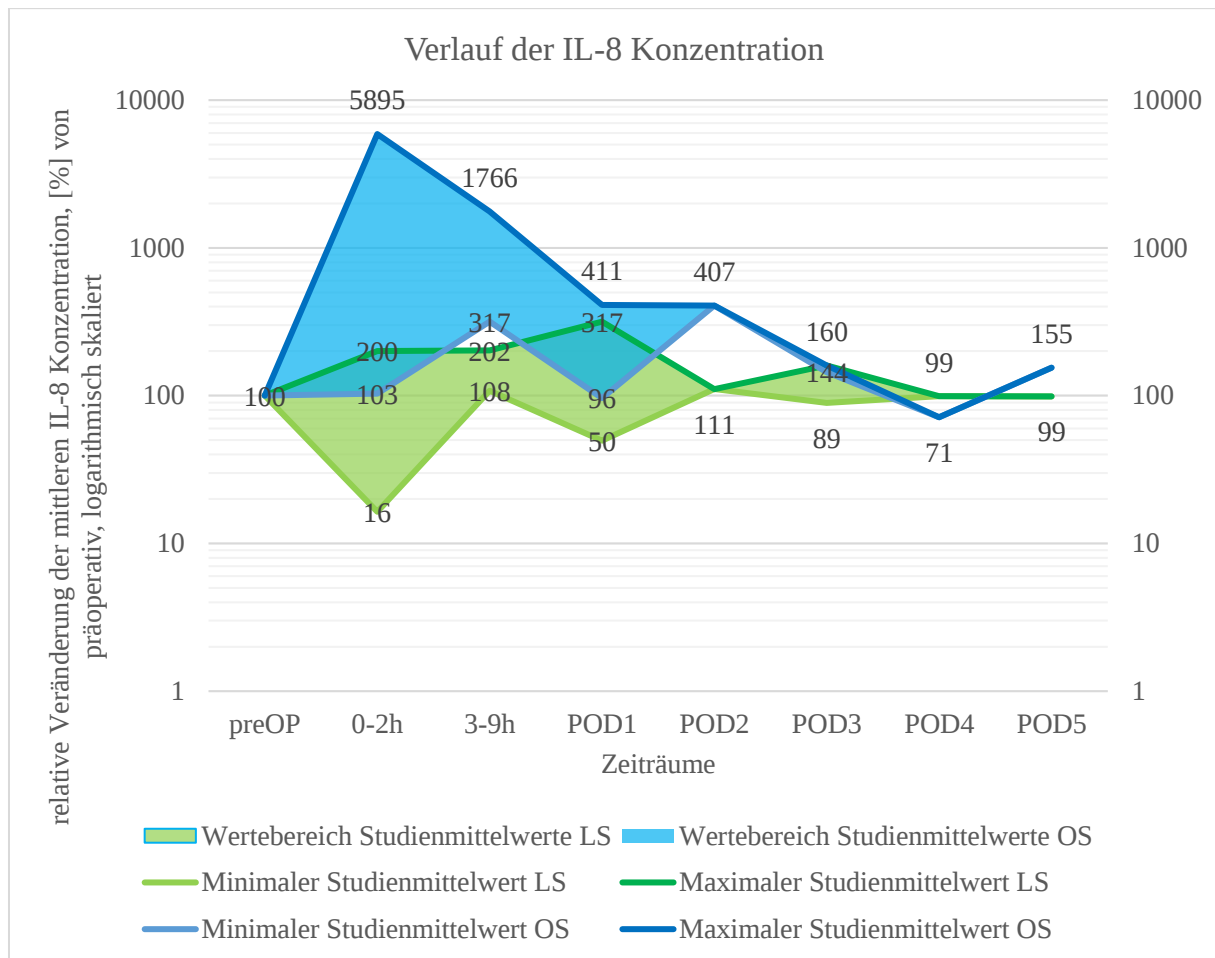


Abbildung 3.3-4: Verlauf der minimalen und maximalen Mittelwerte der Interleukin-8-Konzentration, in % ausgehend von korrespondierenden präoperativen Mittelwerten auf Studienebene, logarithmisch skaliert

Narrative Analyse zu IL-8

Im Zeitraum 0-2 Stunden nach Operation fanden zwei aus vier Studien einen signifikanten Unterschied zwischen den Mittelwerten der Interventionsgruppen, wobei alle eine niedrigere IL-8 Konzentration nach Laparoskopie berichteten. Im Zeitraum 3-9h zeigte eine aus zwei Studien ein ebensolches Ergebnis. An den postoperativen Tagen POD1, POD2, POD3, POD4 und auch POD5 ergab keine Analyse der zwei bis drei messenden Studien ein signifikantes Ergebnis (siehe Tabelle 3.3-2).

Erstautor, Publikations- jahr	0-2h	3-9h	POD 1	POD 2	POD 3	POD 4	POD 5
Duque 2019	p=0.000	p=0.004	n.s.	n.s.			
Kvarnström 2012/13		n.s.	n.s.		(POD3-5) n.s.		
Veenhof 2011	n.s.		n.s.		n.s.		
Vignali 2009	n.s.		n.s.		n.s.		n.s.
Wu 2003/04	p=0.03		n.s.			n.s.	

Tabelle 3.3-2: Übersicht der Ergebnisse der Studien hinsichtlich eines signifikanten ($p < 0.05$) Unterschieds in den Messungen zu IL-8 an den jeweiligen Zeiträumen; grüne Hinterlegung = Richtung des signifikanten Unterschieds begünstigt die Laparoskopie, rote Hinterlegung = Richtung des signifikanten Unterschieds begünstigt die offene Operation, blaue Hinterlegung = Studiendaten fanden Eingang in die quantitative Analyse; n.s. = nicht signifikant ($p \geq 0.05$) nach Ergebnissen dieser Studie zu diesem Zeitpunkt

Metaanalyse zu IL-8

Die Gruppierung der Messzeitpunkte lieferte ausreichend Daten für die Zeiträume 0-2h, 3-9h und POD1. Die Metaanalyse (Abb. 3.3-5) zeigte durchweg signifikant niedrigere IL-8-Konzentrationen nach Laparoskopie, mit dem größten Unterschied zur offenen Gruppe von 72,59 pg/ml im Zeitraum 0-2h (0-2h: MWD -72,59 pg/ml [-77,53; -67,65], $p < 0,00001$; 3-9h: MWD -21,24 pg/ml [-24,10; -18,38], $p < 0,00001$; POD1: MWD -4,32 pg/ml [-6,29; -2,35], $p < 0,0001$). Die Heterogenität war gering, sowohl statistisch als auch visuell, weshalb Subgruppenanalysen nicht erforderlich waren. Veenhof (2011) wurde von der Metaanalyse ausgeschlossen, da nur relative Werte in Prozent berichtet wurden. Vignali (2009) lieferte keine Variabilitätsmaße, sondern lediglich Mittelwerte, wodurch eine numerische Analyse nicht möglich war.

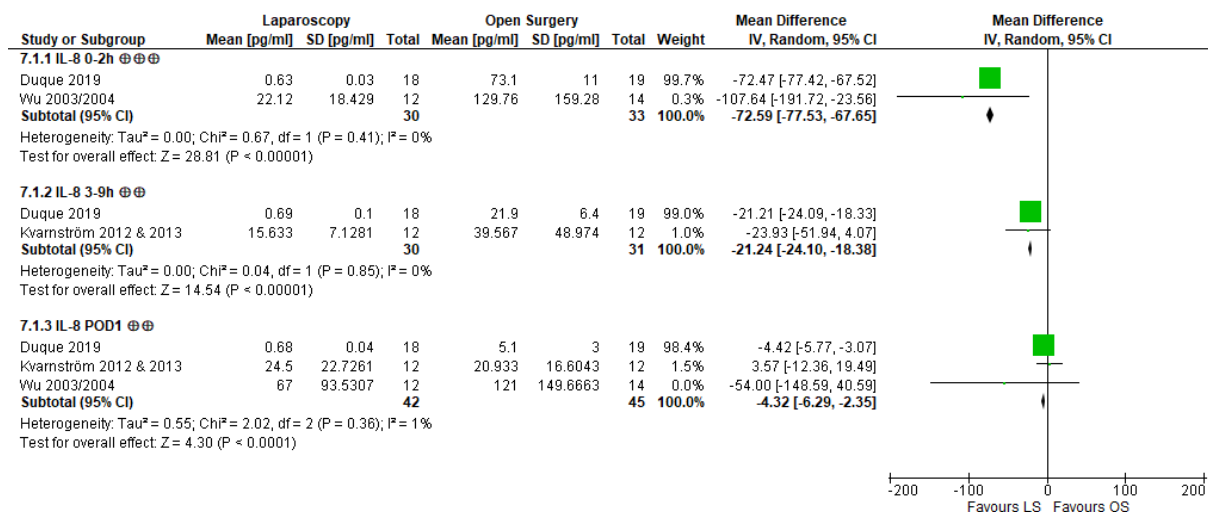


Abbildung 3.3-5: Forest Plot und Metaanalyse des Interleukin-8, mit GRADE Wertungen der Konfidenz in die Ergebnisse: ⊕ sehr niedrig, ⊕⊕ niedrig, ⊕⊕⊕ moderat, ⊕⊕⊕⊕ hoch

Eine Sensitivitätsanalyse (Abb. 3.3-6) für POD1 ohne die geschätzten Daten von Kvarnström (2012/13) zeigte keinen signifikanten Unterschied mehr ($p=0,47$; MWD -5,73 [-21,30; 9,84]). Für den Zeitraum 3-9h war diese Analyse aufgrund der verbleibenden Einzelstudie nicht sinnvoll. Die Ergebnisse sind daher nur eingeschränkt belastbar.

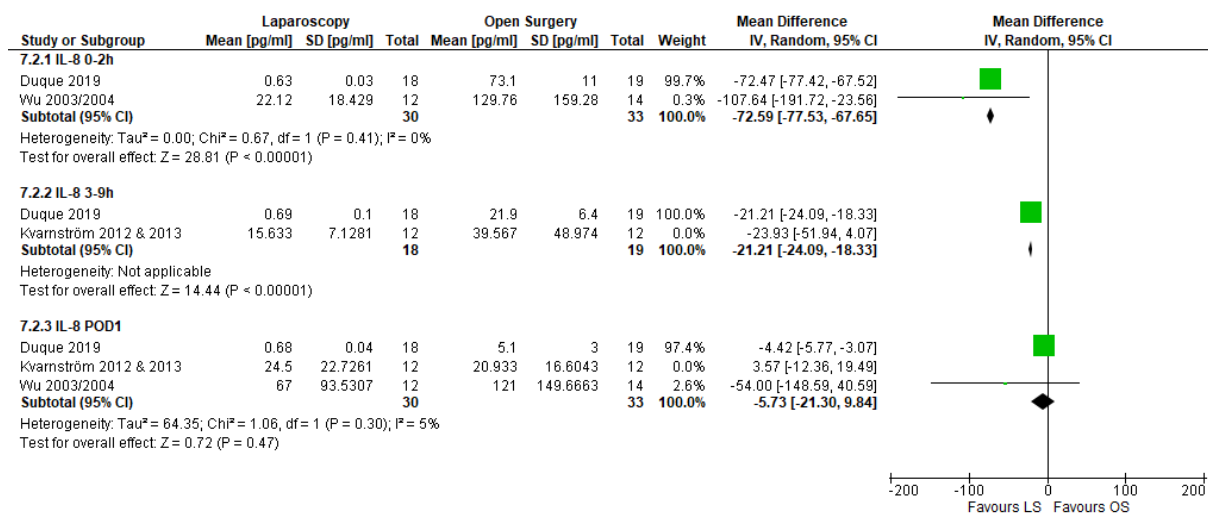


Abbildung 3.3-6: Sensitivitätsanalyse des Interleukin-8 unter zusätzlichem Ausschluss der Daten von Kvarnström 2012/13 (0,0% Weight) mit Veränderungen von Signifikanz aber nicht der Richtung des Effektes zum betreffenden Zeitraum POD1

Zusammenfassend zeigten die Analysen zu den Zeiträumen 0-2h, 3-9h und POD1 signifikant niedrigere IL-8-Konzentrationen nach LS im Vergleich zu OS. Diese Signifikanz konnte in der Sensitivitätsanalyse für POD1 jedoch nicht bestätigt werden. Aufgrund der geringen

Studienzahl wurde die Vertrauenswürdigkeit der Ergebnisse nach GRADE als moderat (0-2h) bzw. niedrig (3-9h und POD1) bewertet. Insgesamt deuten die Ergebnisse auf wahrscheinlich niedrigere systemische IL-8-Konzentrationen nach LS hin, was aufgrund der proinflammatorischen Wirkung des Interleukins als vorteilhaft gilt.

3.3.1.3 Interleukin 10

Das Interleukin 10 ist im Gegensatz zu den Interleukinen 6 und 8 ein antiinflammatorisches Zytokin. Da es Ausdruck einer immunsupprimierenden Th2-Antwort ist, ist auch hier eine niedrigere Konzentration vorteilhaft [128, 129]. Zum Interleukin 10 fanden Kvarnström (2012/13) zum Zeitpunkt 3h nach Operation ein signifikantes Ergebnis ($p < 0.05$) zugunsten der Laparoskopie mit niedrigeren Konzentrationen des Zytokins. Schwenk (2000) kamen zu keinem signifikanten Ergebnis hinsichtlich eines Gruppenunterschieds.

3.3.1.4 Tumornekrosefaktor α

Der Tumornekrosefaktor alpha (TNF α) hat eine komplexe Wirkpalette und wird größtenteils von Makrophagen vermehrt nach Gewebstrauma sezerniert. Er ist starker Aktivator der Akute-Phase-Reaktion. Erhöhte Konzentrationen können bei Tumorerkrankungen beobachtet werden. Eine niedrigere Konzentration ist als vorteilhaftes Ergebnis zu werten, da inflammatorische Prozesse mit der Konzentration des TNF α korrelieren [127, 130, 131]. Etwaige Konzentrationsunterscheide nach minimalinvasiver oder nicht-minimalinvasiver Operation bestimmten insgesamt 8 Studien.

Verlauf von TNF α

Der postoperative Verlauf des Tumornekrosefaktors alpha zeigte keine eindeutige Tendenz im Vergleich zu den präoperativen Werten. Bis POD1 berichteten Studien sowohl Anstiege als auch Abfälle innerhalb der Interventionsgruppen. Lediglich nach Laparoskopie an POD1 überstieg das Minimum (109 %) den Ausgangswert. Der maximale Anstieg wurde im Zeitraum 3-9h nach OP mit 178 % (OS) und 163 % (LS) erreicht, während die niedrigsten Werte (82 % LS, 80 % OS) ebenfalls in diesem Zeitraum lagen. Eine klare Rückkehr zu Ausgangswerten ist nicht feststellbar, jedoch sanken die Maximalwerte nach zwei Tagen (97 % LS) bzw. drei Tagen (102 % OS). Unterschiede im relativen Anstieg oder Abfall zwischen den Gruppen waren nicht deutlich.

Die Daten basieren auf den Studien von Duque (2019), Kvarnström (2012/13), Tsimogiannis (2011/12), Vignali (2009) und Zhu (2017).

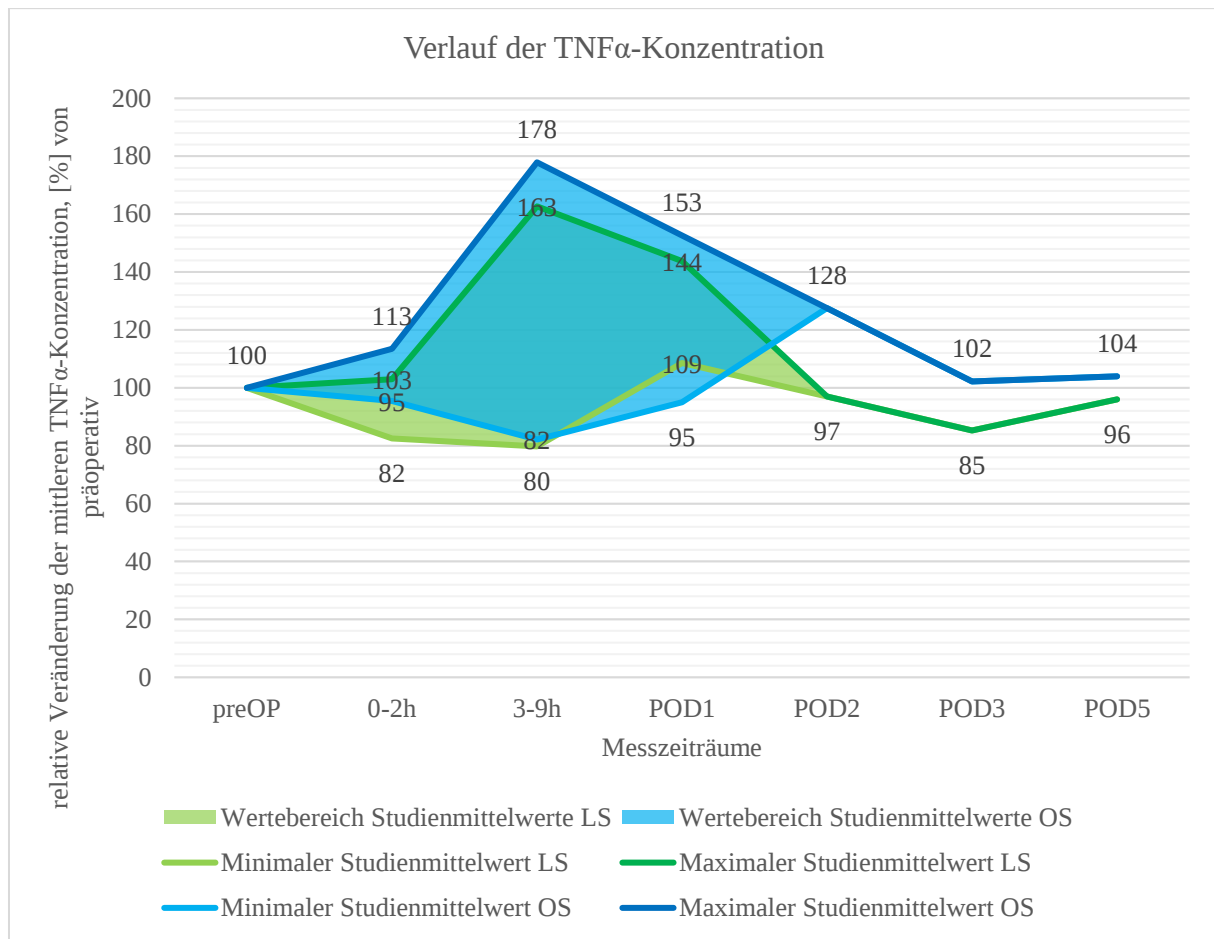


Abbildung 3.3-7: Verlauf der minimalen und maximalen Mittelwerte der Tumornekrosefaktor α -Konzentration, in % ausgehend von korrespondierenden präoperativen Mittelwerten auf Studienebene

Narrative Analyse zu TNF α

Im Zeitraum 0-2h postoperativ berichtete Ordemann (2001) von signifikant niedrigeren TNF α -Konzentrationen in der laparoskopischen Gruppe, während vier weitere Studien keine Unterschiede fanden. Wu (2003/04) konnte aufgrund von Werten unterhalb des Detektionslimits (<25 pg/ml) keine Aussagen treffen. Im Zeitraum 3-9h bestätigte Ordemann (2001) erneut niedrigere Konzentrationen nach Laparoskopie, während fünf Studien keine signifikanten Unterschiede beobachteten. Auch an POD1 zeigte nur Ordemann (2001) niedrigere Werte zugunsten der Laparoskopie, im Gegensatz zu sechs Studien ohne signifikante Unterschiede. Am POD2 zeigten zwei Studien signifikant niedrigere TNF α -Werte nach Laparoskopie. Von POD3 bis POD6-8 fanden keine Studien signifikante Unterschiede.

Insgesamt bewerteten zwei von acht Studien die Laparoskopie als Verfahren mit niedrigeren TNF α -Konzentrationen, während sechs keine Unterschiede fanden. Keine Studie zeigte niedrigere Werte nach offener Chirurgie.

Erstautor, Publikationsjahr	0-2h	3-9h	POD 1	POD 2	POD 3	POD 4	POD 5	POD 6-8
Duque 2019	n.s.	n.s.	n.s.	p=0.017				
Kvarnström 2012/13		n.s.	n.s.		n.s. (POD3-5)			
Leung 2000		n.s.						
Ordemann 2001	p<0.05	p<0.05	p<0.05	p<0.05		n.s.		n.s.
Tsimogiannis 2011/12	n.s.	n.s.	n.s.					
Vignali 2009	n.s.		n.s.		n.s.		n.s.	
Wu 2003/04	n.s.		n.s.			n.s.		
Zhu 2017		n.s.	n.s.					

Tabelle 3.3-3: Übersicht der Ergebnisse der Studien hinsichtlich eines signifikanten ($p<0.05$) Unterschieds in den Messungen zu TNF α an den jeweiligen Zeiträumen; grüne Hinterlegung = Richtung des signifikanten Unterschieds begünstigt die Laparoskopie, rote Hinterlegung = Richtung des signifikanten Unterschieds begünstigt die offene Operation, blaue Hinterlegung = Studiendaten fanden Eingang in die quantitative Analyse; n.s. = nicht signifikant ($p\geq 0.05$) nach Ergebnissen dieser Studie zu diesem Zeitpunkt

Metaanalyse zu TNF α

Von acht Studien erfüllten fünf die Kriterien für eine Metaanalyse. Für die Zeiträume 0-2h, 3-9h und POD1 standen ausreichend Daten zur Verfügung.

Die Metaanalyse (Abb. 3.3-8) zeigte keine signifikanten Unterschiede in der TNF α -Konzentration 0-2h postoperativ (MWD -1,25 pg/ml [-4,24; 1,74], $p=0,41$) und an POD1 (MWD -3,9 pg/ml [-9,02; 1,22], $p=0,14$). Nach 3-9h war die TNF α -Konzentration jedoch signifikant niedriger nach LS (MWD -7,25 pg/ml [-13,04; -1,47], $p=0,01$). Die Heterogenität war erheblich bis beträchtlich (0-2h: $I^2=77\%$, $p=0,04$; 3-9h: $I^2=95\%$, $p<0,00001$; POD1: $I^2=90\%$, $p<0,00001$), was visuell vor allem auf die Studie von Zhu (2017) zurückzuführen ist.

Drei Studien konnten nicht in die Metaanalyse einbezogen werden: Ordemann (2001) berichtete Mediane mit 95%-Konfidenzintervallen, Vignali (2009) fehlten Angaben zur Variabilität, und Wu (2003/04) dokumentierte nur Werte unterhalb der Nachweisgrenze (<25 pg/ml). Explorative Subgruppenanalysen sind in Kapitel 3.6 dargestellt.

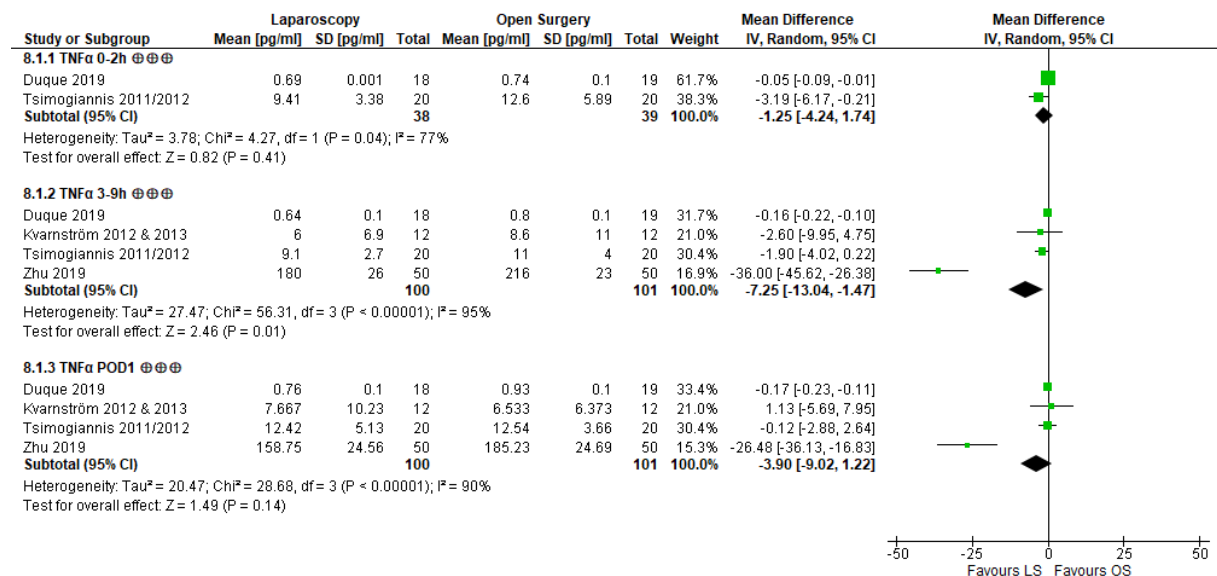


Abbildung 3.3-8: Forest Plot und Metaanalyse des Interleukin-6, mit GRADE Wertungen der Konfidenz in die Ergebnisse: ⊕ sehr niedrig, ⊕⊕ niedrig, ⊕⊕⊕ moderat, ⊕⊕⊕⊕ hoch

Daten von Kvarnström (2012/13) wurden mittels Schätzung in Mittelwert und Standardabweichung umgewandelt. Sensitivitätsanalysen ohne diese Daten zeigten keine Änderung in Signifikanz oder Effekt: 3-9h (MWD -8,72 pg/ml [-15,48; -1,96], p=0,01) und POD1 (MWD -5,59 pg/ml [-11,80; 0,63], p=0,08).

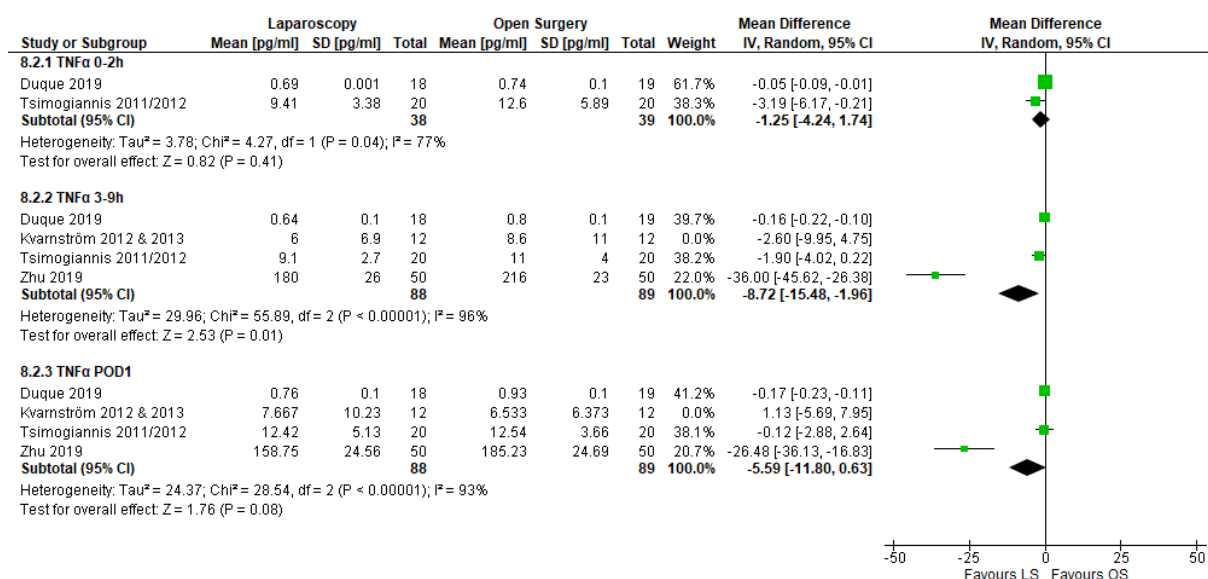


Abbildung 3.3-9: Sensitivitätsanalyse des TNFα unter zusätzlichem Ausschluss der Daten von Kvarnström 2012/13 (0,0% Weight) ohne Veränderungen von Signifikanz oder Richtung des Effektes zu dem betreffenden Zeitraum 3-9h

Zusammenfassend war die Qualität der Ergebnisse der Metaanalysen nach der GRADE-Wertung als moderat zu werten, jedoch durch geringe Datenmengen limitiert. Sensitivitätsanalysen bestätigten die Robustheit. Insgesamt scheinen die TNFα-Konzentrationen nach LS wahrscheinlich niedriger zu sein, was aufgrund der proinflammatorischen Eigenschaften vorteilhaft ist.

3.3.1.5 C-reaktives Protein

Das C-reaktive Protein (CRP) ist ein Akut-Phase-Protein, das bei Entzündungen und Gewebstrauma ansteigt. Niedrige Konzentrationen gelten demnach postoperativ als vorteilhaft. Mit 17 Studien war es der zweithäufigste untersuchte Parameter.

Verlauf von CRP

Die CRP-Konzentration stieg postoperativ im Vergleich zu präoperativen Werten an. Bis 9 Stunden nach der Operation berichteten einige Studien noch Werte unterhalb der Ausgangswerte, jedoch zeigten alle Studien ab 10-15 Stunden einen Anstieg, unabhängig von der Interventionsart. Das Maximum wurde in beiden Gruppen am dritten postoperativen Tag erreicht (OS: 11.602%, LS: 5.600%). Obwohl die CRP-Werte danach deutlich sanken, blieben sie auch an POD6-8 über den präoperativen Werten.

Der typische Verlauf zeigte somit einen Konzentrationsanstieg zwischen einem und vier Tagen postoperativ, gefolgt von einem Rückgang – ein Muster, das in beiden Gruppen auftrat.

Grundlage des Graphen waren die Studien von Delgado (2001), Duque (2019), Hasegawa (2003), Kim (2011), Kvarnström (2012/13), Laforgia (2016), Leung (2000), Straatman (2018), Tsimogiannis (2011/12), Veenhof (2011), Veenhof (2012), Vignali (2009), Wang (2012), Wu (2003/04) und Zhu (2017).



Abbildung 3.3-10: Verlauf der minimalen und maximalen Mittelwerte der CRP-Konzentration, in % ausgehend von korrespondierenden präoperativen Mittelwerten auf Studienebene, logarithmisch skaliert

Narrative Synthese zu CRP

Ein signifikant niedrigeres postoperatives CRP nach Laparoskopie zeigte lediglich die Studie von Duque (2019) im Zeitraum 0–2h sowie 3–9h nach der Operation, während die übrigen Studien keinen signifikanten Unterschied fanden. Im Zeitraum 10–15h ergab die einzige Studie von Delgado (2001) ebenfalls keinen signifikanten Unterschied. Am ersten postoperativen Tag (POD1) berichteten sechs von 17 Studien signifikant niedrigere CRP-Werte nach Laparoskopie, zehn fanden keinen Unterschied, und Straatman (2018) verzeichnete höhere CRP-Werte in der laparoskopischen Gruppe. Am POD2 zeigte eine von drei Studien einen signifikanten Vorteil für die Laparoskopie, während zwei keinen Unterschied fanden. Am POD3 fanden zwei von acht Studien niedrigere CRP-Werte nach Laparoskopie, fünf keinen Unterschied, und Straatman (2018) erneut höhere Werte nach Laparoskopie. Am POD4 berichtete eine von drei Studien einen signifikanten Vorteil für die Laparoskopie, während zwei keinen Unterschied fanden. Am POD5 zeigte Wang (2012) niedrigere Werte nach Laparoskopie, während Vignali (2009) dies nicht bestätigte. An POD6-8 fanden keine der vier Studien signifikante Unterschiede.

Insgesamt berichteten neun Studien zu mindestens einem Zeitpunkt niedrigere CRP-Werte nach Laparoskopie, sieben fanden keine Unterschiede, und nur Straatman (2018) berichtete höhere CRP-Werte nach minimalinvasiver Chirurgie.

Erstautor, Publikationsjahr	0-2h	3-9h	10-15h	POD 1	POD 2	POD 3	POD 4	POD 5	POD 6-8
Delgado 2001		n.s.	n.s.	n.s.		p=0.01			
Duque 2019	p=0.011	p=0.014		n.s.	n.s.				
Hasegawa 2003				p<0.001			p=0.0039		n.s.
Kim 2011				n.s.					
Kvarnström 2012/13				p<0.05					
Laforgia 2016		n.s.		p<0.05					n.s.
Leung 2000				n.s.	p=0.008	n.s.			n.s.
Schwenk 2000				n.s.	n.s.		n.s.		n.s.

Erstautor, Publikations- jahr	0-2h	3-9h	10-15h	POD 1	POD 2	POD 3	POD 4	POD 5	POD 6-8
Stage 1997				p<0.05		p<0.05			
Straatman 2018	n.s.			p=0.008		n.s.			
Tsimogiannis 2011/12	n.s.	n.s.		p=0.001					
Veenhof 2011	n.s.			n.s.		n.s.			
Veenhof 2012	n.s.			n.s.		n.s.			
Vignali 2009	n.s.			n.s.		n.s.		n.s.	
Wang 2012				p<0.05		p<0.05		p<0.05	
Wu 2003/04	n.s.			n.s.			n.s.		
Zhu 2017		n.s.		n.s.					

Tabelle 3.3-4: Übersicht der Ergebnisse der Studien hinsichtlich eines signifikanten ($p < 0.05$) Unterschieds in den Messungen zu CRP an den jeweiligen Zeiträumen; grüne Hinterlegung = Richtung des signifikanten Unterschieds begünstigt die Laparoskopie, rote Hinterlegung = Richtung des signifikanten Unterschieds begünstigt die offene Operation, blaue Hinterlegung = Studiendaten fanden Eingang in die quantitative Analyse; n.s. = nicht signifikant ($p \geq 0.05$) nach Ergebnissen dieser Studie zu diesem Zeitpunkt

Metaanalyse zu CRP

Zwölf Studien erfüllten die Kriterien für eine Metaanalyse, während fünf ausgeschlossen wurden. Eine quantitative Analyse war für die Zeiträume 0–2h, 3–9h, POD1, POD2 und POD3 möglich. Nicht berücksichtigt wurden:

- Schwenk (2000): Daten im Format Median mit 95%-Konfidenzintervall, keine Umwandlung möglich.
- Stage (1997) und Vignali (2009): Angaben ohne Variabilitätsmaße.
- Veenhof (2011), Veenhof (2012): Nur prozentuelle Veränderungen ohne absolute Ausgangswerte.
- Hasegawa (2003), Kim (2011) und Wu (2003/04): Unrealistische Zahlenwerte, in Abbildung 3.3-11 dargestellt, aber ohne Gewichtung.
- Wang (2012): Fehlende Einheit bei den CRP-Werten, ebenfalls in Abbildung 3.3-11 dargestellt.

Zweifelhafte Angaben der Studie von Hasegawa (2003)⁵ verhinderten eine aussagekräftige Analyse für POD4 und POD6–8 aufgrund des Verbleibs nur einer weiteren Studie für die Analyse.

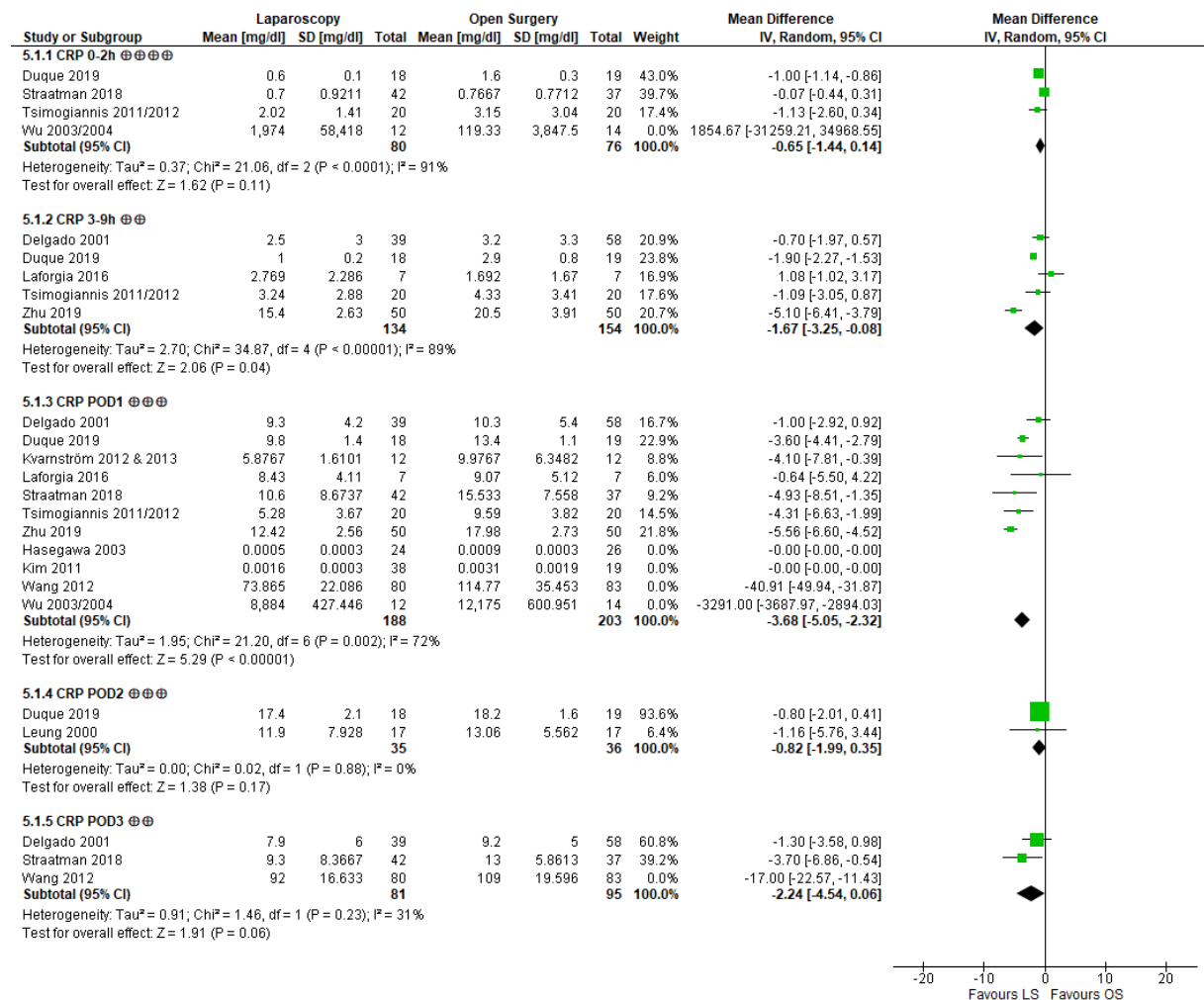


Abbildung 3.3-11: Forest Plot und Metaanalyse des CRP, mit GRADE Wertungen der Konfidenz in die Ergebnisse: ⊕ sehr niedrig, ⊕⊕ niedrig, ⊕⊕⊕ moderat, ⊕⊕⊕⊕ hoch; Ausschluss der Daten von Wang 2012 aufgrund fehlender Einheitsangaben, Ausschluss der Daten von Hasegawa 2003, Kim 2011 und Wu 2003/04 aufgrund unrealistisch erscheinender Angaben

⁵ Daten von Hasegawa (2003) wurden in ng/ml angegeben, was zu unwahrscheinlich niedrigen Werten führte: an POD4: LS Mittelwert 4,7 ng/ml (entspricht 0,00047 mg/dl) Standardabweichung [5,3] ng/ml; OS 8,4 [3,97] und an POD6-8: LS 2,455 [3,19]; OS 2,76 [3,27]ng/ml; Sensitivitätsanalysen mit angepassten Daten wurden aber vorgenommen und werden in Kapitel 3.4.1 diskutiert

Die Studiendaten von Kim (2011), Kvarnström (2012/13), Leung (2000) und Straatman (2018) wurden durch mathematische Schätzung in Mittelwert und Standardabweichung umgerechnet. Sensitivitätsanalysen (Abb. 3.3-12) zeigten, dass der Ausschluss der Daten von Straatman (2018) für den Zeitraum 0-2h ein vormals nicht signifikantes Ergebnis in ein signifikantes änderte ($p < 0.00001$) mit niedrigeren CRP-Werten in der LS-Gruppe (MWD -1,00 mg/dl [-1,14; -0,86]).

Die Analyse an POD1, ohne geschätzte Daten von Kim (2011), Kvarnström (2012/13) und Straatman (2018), änderte weder Signifikanz noch Effekt (MWD -3,46 mg/dl [-5,09; -1,82], $p < 0.0001$). Für POD2 und POD3 konnte wegen nur einer verbleibenden Studie keine sinnvolle Analyse erfolgen, dennoch wurden die Szenarien in Abbildung 3.3-12 dargestellt.

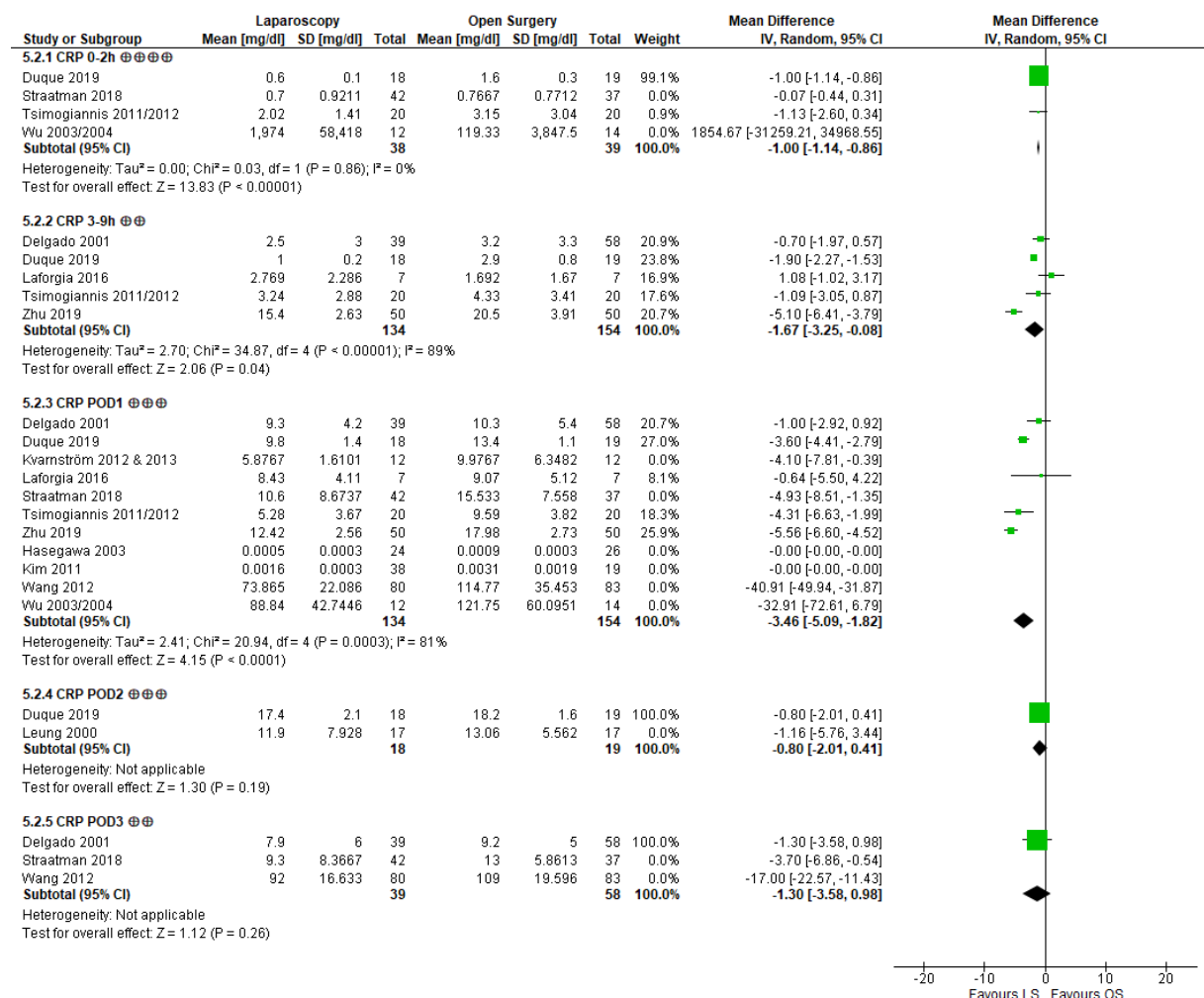


Abbildung 3.3-12: Sensitivitätsanalyse des CRP unter zusätzlichem Ausschluss der Daten von Kvarnström 2012/13, Leung 2000, Straatman 2018 (0,0% Weight) ohne Veränderungen von Signifikanz oder Richtung des Effektes zu den betreffenden Zeiträumen 0-2h, POD1

Zusammenfassend zeigten sich im Mittel signifikant niedrigere CRP-Konzentrationen nach Laparoskopie für die Zeiträume 3-9h und POD1. Nach Ausschlussdaten in der Sensitivitätsanalyse wurde auch für den Zeitraum 0-2h ein signifikanter Unterschied festgestellt, wodurch die Aussagekraft hierzu eingeschränkt bleibt. Die GRADE-Einschätzung der Ergebnisqualität bewertete 3-9h und POD3 als niedrig, POD1 und POD2 als moderat, und 0-2h als hoch. Trotz hoher GRADE-Bewertung sind die Ergebnisse zu 0-2h wegen methodischer Unsicherheiten nur begrenzt belastbar. Insgesamt scheinen die CRP-Werte somit nach Laparoskopie leicht verringert zu sein. Niedrigere Konzentrationen und mildere Anstiege sind als positiv zu werten.

3.3.1.6 Komplementfaktoren C3 und C4

Komplementfaktoren sind Proteine des Komplementsystems, welche vor allem der Abwehr von zellulären Pathogenen dienen. Ihre Aktivierung wird etwa durch CRP vermittelt. Eine niedrigere Konzentration im Blut der Patienten nach Operation ist somit als zu favorisierendes Ergebnis zu bewerten [122]. Zwei Studien evaluierten potenzielle Unterschiede dieses Parameters nach verschiedenen Interventionen. Kvarnström (2012) und Tang (2001) evaluierten die Komplementfaktoren C3 und C4, wobei Tang (2001) drei Tage nach Operation eine geringere Komplementaktivierung nach Laparoskopie verzeichnete ($p=0.03$ für C3 und $p=0.01$ für C4), Kvarnström (2012/13) fand lediglich nicht signifikante Unterschiede.

3.3.1.7 Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)

VEGF⁶ ist ein Signalprotein, das Permeabilitätserhöhungen vermittelt und die Angiogenese fördert. Dies kann die Verbreitung und Versorgung maligner Zellen unterstützen, sodass eine niedrigere Konzentration zu favorisieren ist [126, 132–134].

⁶ Die Wachstumsfaktoren der VEGF-Familie vermitteln unterschiedliche Funktionen, in diesem Review wird VEGF Typ A, welches Angiogenese vermittelt, betrachtet. Dies wurde nicht von allen Studienautoren so explizit beschrieben, jedoch aufgrund von Funktionsbeschreibungen innerhalb der Publikationen bzw. aufgrund der Tatsache, dass VEGF-A der bekannteste und weitverbreitetste Vertreter dieser Familie ist, sinnhaft angenommen.

Verlauf von VEGF

VEGF zeigte postoperativ einen relativen Konzentrationsanstieg, der im Zeitraum 0-2h kaum erkennbar war, jedoch ab dem ersten postoperativen Tag deutlich zunahm. Einzige Ausnahme bildeten die Minimalwerte an POD2, die knapp unter den Ausgangswerten lagen (98% OS, 91% LS). Das Maximum erreichte VEGF nach offener Operation an POD1 mit mehr als einer Verdoppelung, während es nach laparoskopischer Methode erst an POD4 einen 1,81-fachen Anstieg zeigte. Ein Rückgang war innerhalb des Beobachtungszeitraums von vier Tagen nicht erkennbar.

Die graphische Darstellung basierte auf den Studien von Duque (2019), Kim (2011), Pascual (2010) und Wu (2003/04).

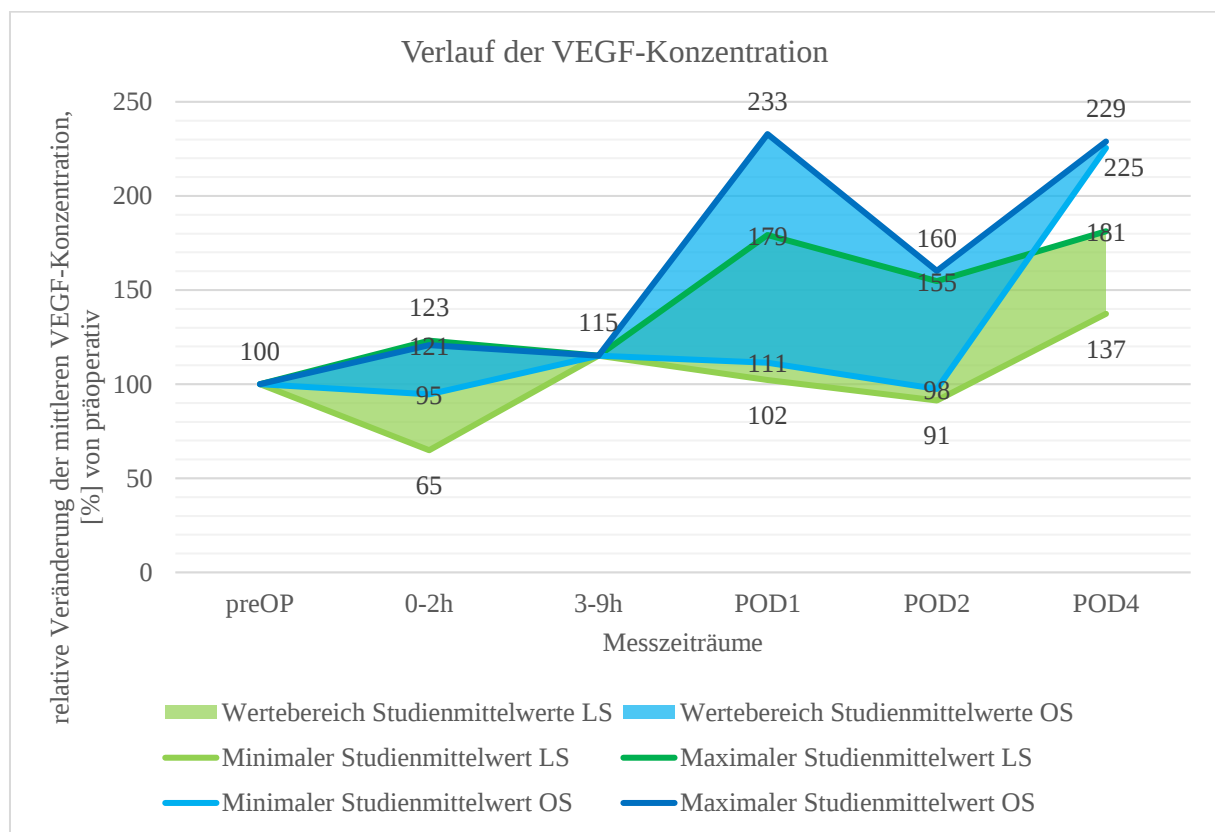


Abbildung 3.3-13: Verlauf der minimalen und maximalen Mittelwerte der VEGF-Konzentration, in % ausgehend von korrespondierenden präoperativen Mittelwerten auf Studienebene

Narrative Analyse zu VEGF

Vier Studien mit insgesamt 240 Teilnehmenden untersuchten den Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF). 0-2h postoperativ fanden die beiden messenden Studien keine signifikanten Unterschiede zwischen den Interventionsgruppen. Duque (2019) berichteten zwischen 3 und 9 Stunden nach der Operation signifikant niedrigere VEGF-Konzentrationen nach Laparoskopie

($p=0,049$). Am ersten postoperativen Tag (POD1) zeigte keine der drei Studien einen Unterschied. Pascual (2010) berichteten sowohl an POD2 als auch an POD4 signifikant niedrigere VEGF-Werte in der laparoskopischen Gruppe.

Insgesamt fanden zwei Studien (Duque 2019 und Pascual 2010) zu bestimmten Zeitpunkten signifikant niedrigere VEGF-Konzentrationen nach Laparoskopie, während Kim (2011) und Wu (2003/04) keine Unterschiede feststellten.

Erstautor, Publikationsjahr	0-2h	3-9h	POD1	POD2	POD4
Duque 2019	n.s.	$p=0.049$	n.s.	n.s.	
Kim 2011			n.s.		
Pascual 2010				$p=0.001$	$p=0.001$
Wu 2003/04	n.s.		n.s.		n.s.

Tabelle 3.3-5: Übersicht der Ergebnisse der Studien hinsichtlich eines signifikanten ($p<0.05$) Unterschieds in den Messungen zu VEGF an den jeweiligen Zeiträumen; grüne Hinterlegung = Richtung des signifikanten Unterschieds begünstigt die Laparoskopie, rote Hinterlegung = Richtung des signifikanten Unterschieds begünstigt die offene Operation, blaue Hinterlegung = Studiendaten fanden Eingang in die quantitative Analyse; n.s. = nicht signifikant ($p\geq 0.05$) nach Ergebnissen dieser Studie zu diesem Zeitpunkt

Metaanalyse zu VEGF

Drei von vier Studien eigneten sich für die Metaanalyse (Abb. 3.3-14). Für den Zeitraum 0-2 Stunden nach der Operation zeigte die Analyse keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (MWD -186,82 pg/ml [-418,20; 44,56], $p=0,11$). Am ersten postoperativen Tag (POD1) wurden jedoch signifikant niedrigere VEGF-Konzentrationen in der laparoskopischen Gruppe festgestellt (MWD -303,15 pg/ml [-431,62; -174,67], $p<0,00001$). Eine substantielle Heterogenität wurde für 0-2h beobachtet ($I^2=66\%$, $p=0,09$), wobei die geringe Studienzahl die Aussagekraft einschränkte. Subgruppenanalysen waren aufgrund der begrenzten Datenlage nicht möglich. Zu POD2 und POD3 lagen zwar Daten von jeweils zwei Studien vor, jedoch wurden diese aufgrund auffälliger Abweichungen in den von Pascual (2010) berichteten Werten nicht in eine quantitative Analyse einbezogen. Die Werte von Pascual (2010) wichen um den Faktor 100 von anderen Studien und Normwerten ab (z. B. POD2 LS: Mittelwert 2,86 pg/ml, SD 2,27; OS: Mittelwert 4,55 pg/ml, SD 3,26).

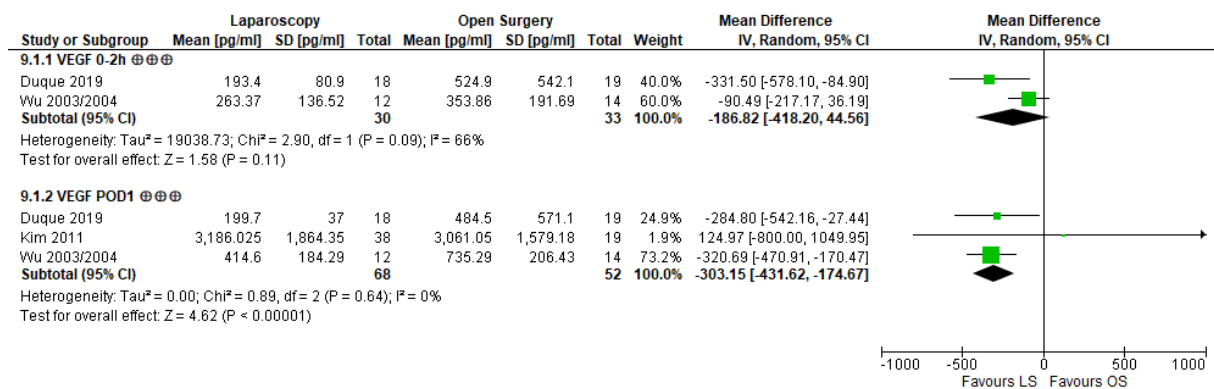


Abbildung 3.3-14: Forest Plot und Metaanalyse des VEGF, mit GRADE Wertungen der Konfidenz in die Ergebnisse: ⊕ sehr niedrig, ⊕⊕ niedrig, ⊕⊕⊕ moderat, ⊕⊕⊕⊕ hoch

Mathematische Schätzungen mussten im Falle der Daten von Kim (2011) erfolgen, eine Sensitivitätsanalyse (Abb. 3.3-15) wurde dementsprechend an POD1 durchgeführt. Dies führte zu keiner Änderung der Richtung des Effektes oder der Signifikanz (MWD -303,15 pg/ml [-431.62, -174.67] $p < 0,00001$).

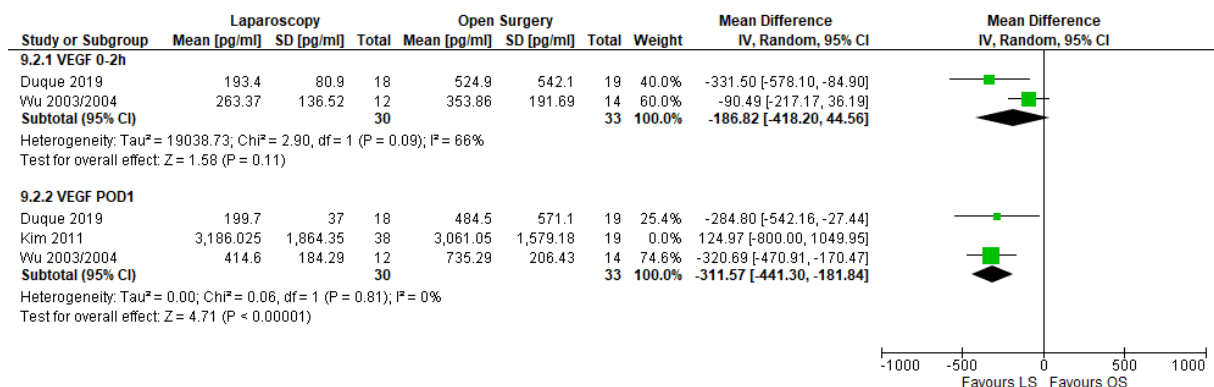


Abbildung 3.3-15: Sensitivitätsanalyse des VEGF unter zusätzlichem Ausschluss der Daten von Kim 2011 (0,0% Weight) ohne Veränderungen von Signifikanz oder Richtung des Effektes zum betreffenden Zeitraum POD1

Zusammenfassend waren die systemischen VEGF-Konzentrationen nach Laparoskopie tendenziell niedriger. Die Ergebnisse wurden nach GRADE durchwegs als moderat bewertet, und Sensitivitätsanalysen bestätigten ihre Robustheit. Einschränkungen ergaben sich vor allem aus der geringen Studien- und Probandenzahl. Wie bei anderen proinflammatorischen Zytokinen wird eine niedrigere Konzentration bevorzugt, was hier nach Laparoskopie für die Zeiträume 0-2h und POD1 beobachtet wurde.

3.3.2 Neuroendokrine Immunantwort

Die chirurgische Stressreaktion, welche sowohl durch psychische wie auch operativ traumatisch bedingte physische Auslöser bedingt ist, resultiert in einer Aktivierung der neuroendokrinen Achse. Von Studienautoren gewählt wurden hier die Parameter Cortisol, Prolaktin und das Wachstumshormon (GH). Sie alle werden in vermehrtem Maße sezerniert, wenn auslösende Faktoren, wie das operative Trauma, in ihrer Intensität zunehmen, sodass generell eine geringere periphere Konzentration zu bevorzugen ist.

3.3.2.1 Cortisol

Cortisol, ein Steroidhormon, vermittelt die chirurgische Stressreaktion und wurde in vier Studien zur Quantifizierung dieser Reaktion untersucht. Eine niedrigere Cortisol-Konzentration galt als wünschenswert, da sie mit einem geringeren operativen Trauma korreliert [127, 135].

Aufgrund der nur als relative Veränderungen vom präoperativen Ausgangswert berichteten Werte in den Studien von Veenhof (2011) und Veenhof (2012) war lediglich eine narrative Synthese möglich. Lediglich Duque (2019) fand mit $p=0.029$ einen signifikanten Unterschied zugunsten der laparoskopischen Gruppe im Zeitraum 3-9h, während die anderen Studien keine Unterschiede zwischen den Interventionsgruppen berichteten.

Erstautor, Publikationsjahr	0-2h	3-9h	10-15h	POD1	POD2	POD3
Delgado 2001		n.s.	n.s.	n.s.		n.s.
Duque 2019	n.s.	p<0.005		n.s.	n.s.	
Veenhof 2011	n.s.			n.s.		n.s.
Veenhof 2012	n.s.			n.s.		n.s.

Tabelle 3.3-6: Übersicht der Ergebnisse der Studien hinsichtlich eines signifikanten ($p<0.05$) Unterschieds in den Messungen zu Cortisol an den jeweiligen Zeiträumen; grüne Hinterlegung = Richtung des signifikanten Unterschieds begünstigt die Laparoskopie, rote Hinterlegung = Richtung des signifikanten Unterschieds begünstigt die offene Operation, n.s. = nicht signifikant ($p\geq 0.05$) nach Ergebnissen dieser Studie zu diesem Zeitpunkt

3.3.2.2 Prolaktin

Prolaktin wurde von drei Studien als repräsentativer Parameter für den Einfluss verschiedener chirurgischer Methoden auf die hormonelle Achse gewählt. Eine geringere Erhöhung des

Prolaktins wurde als zu bevorzugendes Ergebnis gewertet, da Prolaktin auf Stressfaktoren mit einem Anstieg reagiert [136, 137]. Alle drei Studien kamen in ihrer Analyse von 219 Patientendaten zu keinen signifikanten Unterschieden. Zu keinem der evaluierten Zeitpunkte konnte eine Studie Konzentrationsunterschiede zwischen den Interventionsgruppen nachweisen.

Erstautor, Publikationsjahr	0-2h	3-9h	10-15h	POD1	POD3
Delgado 2001		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Veenhof 2011	n.s.			n.s.	n.s.
Veenhof 2012	n.s.			n.s.	n.s.

Tabelle 3.3-7: Übersicht der Ergebnisse der Studien hinsichtlich eines signifikanten ($p < 0.05$) Unterschieds in den Messungen zu Prolaktin an den jeweiligen Zeiträumen; grüne Hinterlegung = Richtung des signifikanten Unterschieds begünstigt die Laparoskopie, rote Hinterlegung = Richtung des signifikanten Unterschieds begünstigt die offene Operation, n.s. = nicht signifikant ($p \geq 0.05$) nach Ergebnissen dieser Studie zu diesem Zeitpunkt

3.3.2.3 Wachstumshormon

Auch als Indikator der postchirurgischen Stressreaktion gilt das Wachstumshormon (GH), welches durch Stress vermehrt ausgeschüttet wird [138]. Bei keiner der messenden Studien von Veenhof (2011) und Veenhof (2012) unterschied sich die postoperative GH-Konzentration in signifikantem Maße.

3.3.3 Zelluläre Immunantwort

Neben humoralen Bestandteilen und der neuroendokrinen Achse wird die Immunreaktion wesentlich durch zelluläre Bestandteile gesteuert. Hierbei können Zellen sowohl unspezifisch und im frühen Verlauf einer Immunreaktion reagieren im Sinne der angeborenen Immunreaktion, wie auch im späteren Verlauf als gezielte, auf gewisse Antigene zugeschnittene spezifische Immunreaktion. Beide Aspekte wurden stellvertretend durch mehrere Parameter evaluiert.

Leukozyten sind eine heterogene Zellgruppe mit immunologischen Funktionen, die Rückschlüsse auf Immun- und Entzündungsstatus ermöglichen [19, 139]. In den eingeschlossenen Studien wurden die Gesamtleukozytenzahl, Monozyten und deren HLA-DR II-Expression als Surrogatparameter der zellulären Immunkompetenz untersucht.

Lymphozyten gehören zu den Leukozyten und agieren sowohl direkt als Teil des angeborenen Immunsystems (wie Natürliche Killerzellen, NKZ) als auch im späteren und spezifischen Verlauf der Immunreaktion (wie B- Lymphozyten, BZ und T-Lymphozyten, TZ). Im Folgenden werden sowohl die Gesamt-Lymphozytenzahl wie auch Vertreter der Lymphozytensubfamilien evaluiert, welche durch eingeschlossene Studien als Parameter ausgewählt wurden. Auch Ergebnisse zu den Immunglobulinen IgG, IgM und IgA als Parameter der Syntheseleistung der Plasmazellen sollen im Folgenden zusammengefasst werden.

3.3.3.1 Leukozytenzahl (WBC)

Die normale Leukozytenzahl (white blood cell count, WBC) liegt bei 4.000–10.000 Zellen/ μ l. Eine Leukopenie oder Leukozytose signalisiert eine Immunreaktion [139, 140], z. B. auf chirurgisches Gewebstrauma. Acht Studien nutzten die absolute Leukozytenzahl als Marker der postoperativen Stressreaktion. Weil es postoperativ meist als Ausdruck der perioperativen Stressreaktion zu einer Leukozytose kommt, wurde in dieser Arbeit ein geringerer Anstieg und damit niedrigere Leukozytenzahlen als positiv gewertet⁷.

Verlauf von WBC

Die Leukozytenzahl stieg postoperativ im Vergleich zu den präoperativen Werten leicht an. Besonders in der laparoskopischen Gruppe war der Anstieg zu den Zeiträumen 3–9 Stunden (2,8-fach) und am POD1 (2,62-fach) ausgeprägt. Nach offener Operation wurde der maximale Anstieg (1,9-fach) ebenfalls am ersten postoperativen Tag erreicht. In der laparoskopischen Gruppe fiel die Zellzahl zwischen Tag 1 und Tag 2 deutlich ab und näherte sich innerhalb von acht Tagen den präoperativen Werten an. Nach offener Chirurgie wurde ein minimaler Abfall auf 75 % des Ausgangswerts verzeichnet. Insgesamt zeigte die laparoskopische Methode einen stärkeren Anstieg der Zellzahl in den hier inkludierten Studien.

⁷ Selbstverständlich ist ebenso eine Leukopenie gefährlich, da sie einen potenziellen Mangel an immunkompetenten Zellen anzeigt. Wie im Kapitel zu „Verlauf der Leukozytenzahl“ zu sehen, kam es postoperativ im Mittel aber tatsächlich unter den eingeschlossenen Studien nicht zu einem Abfall der Leukozyten bis auf POD6-8 bei einer Studie. Daten über einen Mittelwert der Operationsgruppen hinaus lagen leider nicht vor, erst individuelle Leukozytenzahlen hätten eine Aussage zur tatsächlichen Entwicklung einer Leukozytose oder Leukopenie erlaubt.

Grundlage der Analyse waren die Studien von Duque (2019), Hasegawa (2003), Kvarnström (2012/13), Laforgia (2016), Leung (2003), Wu (2003/04) und Veenhof (2011).

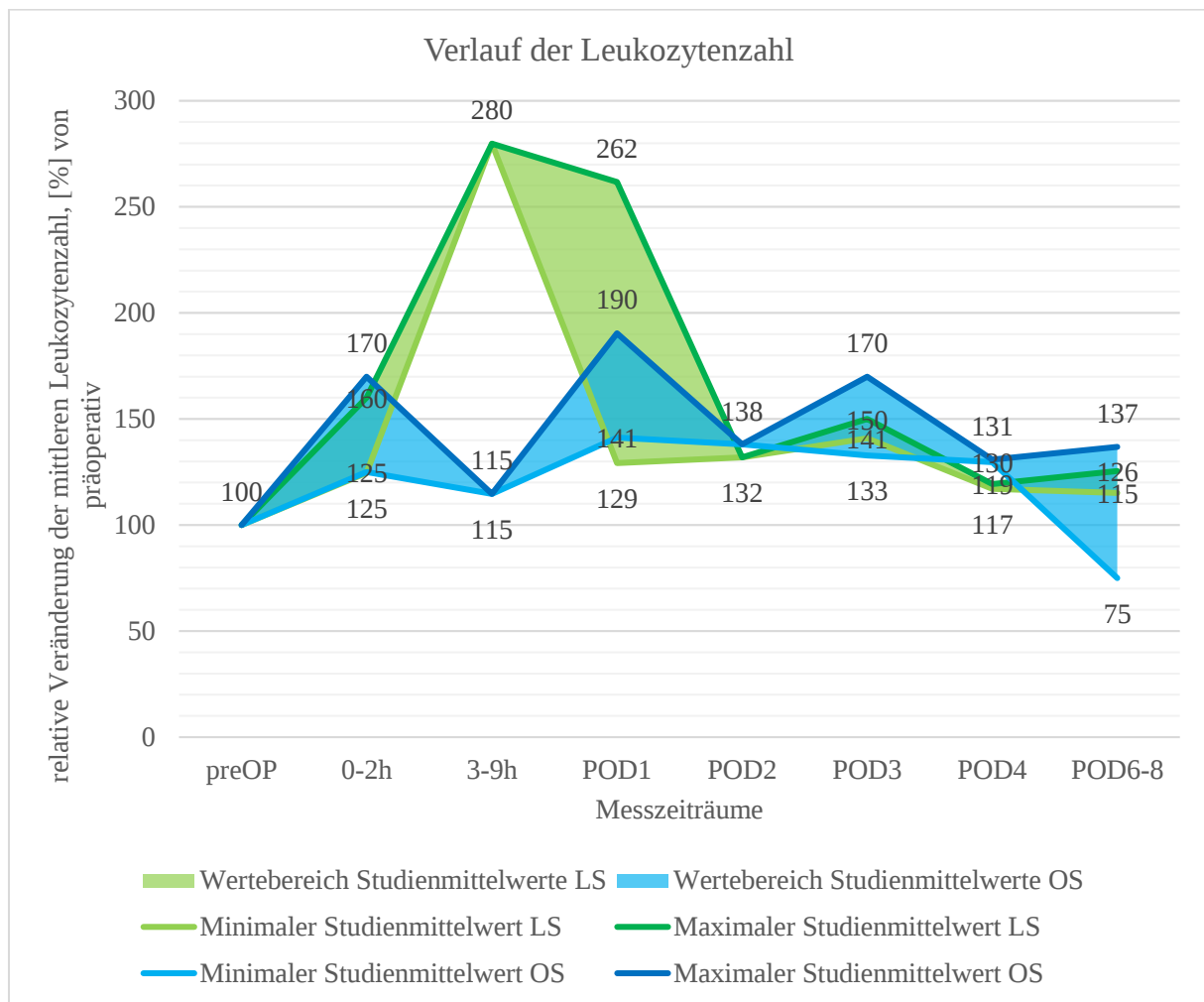


Abbildung 3.3-16: Verlauf der minimalen und maximalen Mittelwerte der Leukozyten-Zellzahl, in % ausgehend von korrespondierenden präoperativen Mittelwerten auf Studienebene

Narrative Analyse zu WBC

Die Analyse von acht Studien mit insgesamt 271 Probanden ergab, dass in den ersten Stunden nach der Operation (0–2h) keine signifikanten Unterschiede im WBC zwischen den Operationsmethoden festgestellt wurden. Laforgia (2016) berichtete 3–9 Stunden postoperativ von signifikant höheren WBC-Werten nach Laparoskopie, dieser Unterschied wurde jedoch zu späteren Zeitpunkten nicht mehr beobachtet. Hasegawa (2003), Kvarnström (2012/13), Leung (2003), Veenhof (2011) und Wu (2003/04) fanden ebenfalls keine signifikanten Unterschiede.

Im Gegensatz dazu stellten Duque (2019) und Ordemann (2001) an POD1 niedrigere WBC-Werte in der laparoskopischen Gruppe fest, wobei dieser Unterschied in der Studie von

Ordemann (2001) auch an POD2 und POD4 signifikant blieb. Insgesamt zeigten zwei Studien niedrigere WBC-Werte nach Laparoskopie, was dieses Verfahren begünstigen würde, während eine Studie höhere Werte fand. Die Mehrheit von fünf Studien kam zu keinem signifikanten Ergebnis.

Erstautor, Publikationsjahr	0-2h	3-9h	POD 1	POD 2	POD 3	POD 4	POD 6-8
Duque 2019			p=0.034	n.s.			
Hasegawa 2003			n.s.			n.s.	n.s.
Kvarnström 2012/13		n.s.					
Laforgia 2016		p<0.05	n.s.				n.s.
Leung 2003			n.s.		n.s.		n.s.
Ordemann 2001			p<0.05	p<0.05		p<0.05	n.s.
Veenhof 2011	n.s.		n.s.		n.s.		
Wu 2003/04	n.s.		n.s.			n.s.	

Tabelle 3.3-8: Übersicht der Ergebnisse der Studien hinsichtlich eines signifikanten ($p<0.05$) Unterschieds in den Messungen zu WBC an den jeweiligen Zeiträumen; grüne Hinterlegung = Richtung des signifikanten Unterschieds begünstigt die Laparoskopie, rote Hinterlegung = Richtung des signifikanten Unterschieds begünstigt die offene Operation, blaue Hinterlegung = Studiendaten fanden Eingang in die quantitative Analyse; n.s. = nicht signifikant ($p\geq 0.05$) nach Ergebnissen dieser Studie zu diesem Zeitpunkt

Metaanalyse zu WBC

Sechs Studien wurden für eine quantitative Analyse herangezogen, die Metaanalysen zu POD1, POD4 und POD6-8 ermöglichten. Die Ergebnisse (Abb. 3.3-17) zeigten keine signifikanten Unterschiede für POD1 (MWD $-0,55 \cdot 10^3$ Zellen/ μL [-2,87; 1,76], $p=0,64$), POD4 (MWD $-0,63 \cdot 10^3$ Zellen/ μL [-1,97; 0,71], $p=0,35$) und POD6-8 (MWD $0,24 \cdot 10^3$ Zellen/ μL [-0,63; 1,11], $p=0,59$).

Die Heterogenität war bei POD1 hoch ($I^2=93\%$, Chi²-Test $p<0,00001$), jedoch gering bis moderat an POD4 ($I^2=9\%$, $p=0,29$) und POD6-8 ($I^2=41\%$, $p=0,19$). Subgruppenanalysen wurden für POD1 durchgeführt und werden in Kapitel 3.6 erläutert.

Ordemann (2001) sowie Veenhof (2011) waren für eine Metaanalyse nicht geeignet, da sie nur relative "change from baseline" Werte berichteten, ohne jedoch Angaben zu absoluten Werten

zu machen. Für die quantitative Analyse mussten die Daten von Kvarnström (2012/13) ausgeschlossen werden, da die berichteten Zellzahlen von üblichen Werten um den Faktor 1.000 abwichen (z.B. POD1 in LS: Median $8,3 \cdot 10^9$ Zellen/mL).

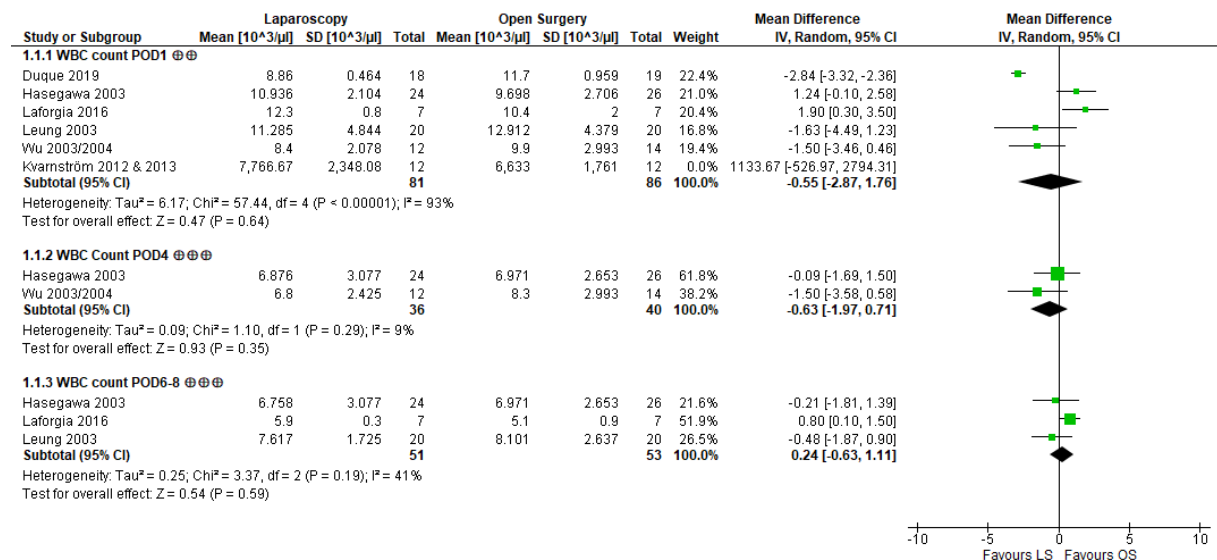


Abbildung 3.3-17: Forest Plot und Metaanalyse des WBC, mit GRADE Wertungen der Konfidenz in die Ergebnisse: ⊕ sehr niedrig, ⊕⊕ niedrig, ⊕⊕⊕ moderat, ⊕⊕⊕⊕ hoch; Numerische Daten zu Kvarnström 2012/13 sind zu POD1 angegeben, fanden jedoch aufgrund auffälliger Dimensionen keinen Eingang in die quantitative Analyse (0.0% Weight)

Die berichteten Werte von Leung (2003) und Kvarnström (2012/13) erforderten eine mathematische Schätzung, weshalb hierzu Sensitivitätsanalysen durchgeführt wurden. Die Sensitivitätsanalyse (Abb. 3.3-18) an POD1 unter Ausschluss der Daten von Leung 2003 erbrachte keine Veränderung dieses Ergebnisses ($p=0,81$; MWD -0,33 [-2,99; 2,33]), ebenso wenig wie bei POD6-8 ($p=0,48$; MWD 0,41 [-0,74; 1,55]).

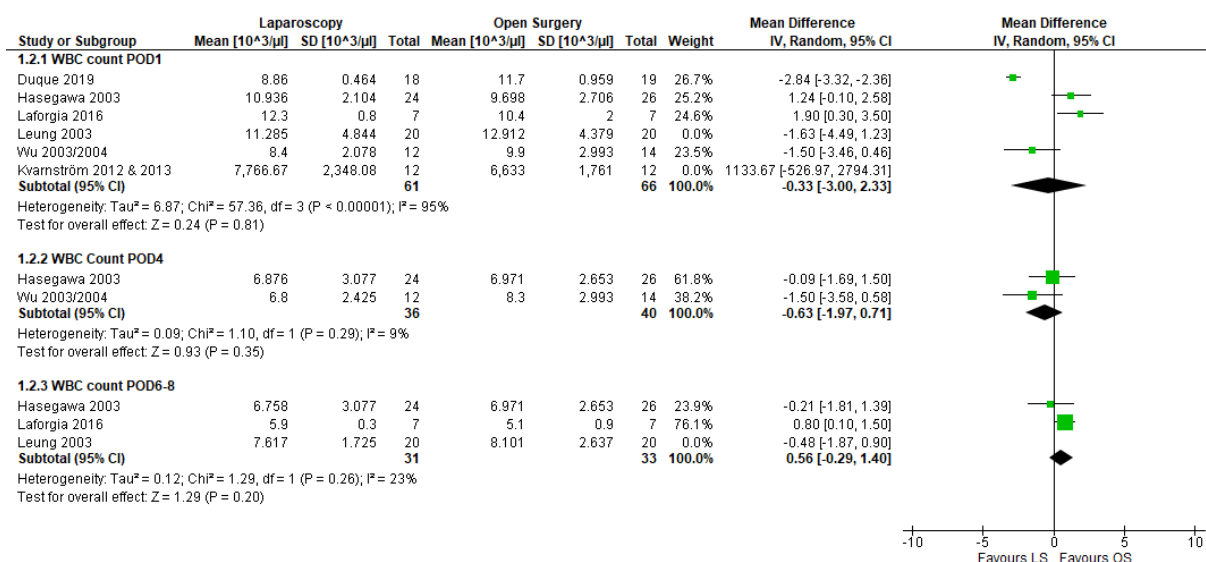


Abbildung 3.3-18: Sensitivitätsanalyse des WBC unter zusätzlichem Ausschluss der Daten von Leung 2003 (0,0% Weight) ohne Veränderungen von Signifikanz oder Richtung des Effektes zu den betreffenden Zeiträumen POD1 und POD6-8

Zusammenfassend zeigte die Metaanalyse keinen signifikanten Unterschied des WBC zwischen den Operationsmethoden für keinen der Zeiträume. Die Qualität der Analyse war nach GRADE bei POD1 niedrig, bedingt durch hohe Heterogenität und ein erhöhtes Risiko für Bias (siehe Kapitel 3.5). Die Sensitivitätsanalyse zeigte jedoch keine Schwächen aufgrund mathematischer Schätzmethoden. Für POD4 und POD6-8 wurde die Ergebnisqualität als moderat bewertet, eingeschränkt durch die geringe Studien- und Probandenzahl. Auch hier bestätigte die Sensitivitätsanalyse die Robustheit der Ergebnisse. Insgesamt deuten die Daten darauf hin, dass LS im Vergleich zu OS wahrscheinlich nur geringe oder keine Unterschiede in der WBC-Zahl bewirkt.

3.3.3.2 Monozytenzahl

Monozyten, Vorläuferzellen der Makrophagen, spiegeln Stressreaktionen durch Monozytopenie oder Monozytose wider, wobei die Erhaltung ihrer Zellzahl als vorteilhaft gilt [141, 142]. Alle Studien definierten Monozyten anhand des CD14-Markers und maßen sie im peripheren Blut. Die Studien von Veenhof (2011) und Wu (2003/04) untersuchten die absolute Monozytenzahl bei 66 Probanden beider Operationsgruppen, fanden jedoch keine signifikanten Unterschiede im postoperativen Verlauf.

3.3.3.3 HLA-DR II Expression auf Monozyten

HLA-DR II, ein Bestandteil des humanen Leukozytenantigensystems, dient der Antigenpräsentation und gilt als Marker für Immunkompetenz [129, 143, 144]. Die Expression dieses MHC-II-Rezeptors wurde auf CD14+ peripheren Monozyten gemessen. Eine höhere Expression signalisiert eine besser erhaltene Immunfunktion und ist das bevorzugte Ergebnis. Fünf Studien untersuchten diesen Parameter. Zwei Studien berichteten signifikante Unterschiede: Veenhof (2011) fand innerhalb von 0–2 Stunden postoperativ eine höhere Expression in der laparoskopischen Gruppe, während Ordemann (2001) an POD4 ebenfalls eine erhöhte HLA-DR II-Expression nach Laparoskopie im Gegensatz zur offenen Gruppe feststellte. Drei weitere Studien fanden keine signifikanten Unterschiede.

Eine Metaanalyse war nicht möglich, da die relativen Werte in den Studien von Ordemann (2001), Veenhof (2011) und Veenhof (2012) keine Berechnung zuließen.

Erstautor, Publikationsjahr	0-2h	POD1	POD2	POD3	POD4	POD6-8
Hewitt 1998			n.s.			n.s.
Ordemann 2001		n.s.	n.s.		p<0.005	n.s.
Veenhof 2011	p=0.0014	n.s.		n.s.		
Veenhof 2012	n.s.	n.s.		n.s.		
Wu 2003/04	n.s.	n.s.			n.s.	

Tabelle 3.3-9: Übersicht der Ergebnisse der Studien hinsichtlich eines signifikanten ($p<0.05$) Unterschieds in den Messungen zu HLA-DR II Expression auf CD14+ Monozyten an den jeweiligen Zeiträumen; grüne Hinterlegung = Richtung des signifikanten Unterschieds begünstigt die Laparoskopie, rote Hinterlegung = Richtung des signifikanten Unterschieds begünstigt die offene Operation, n.s. = nicht signifikant ($p\geq 0.05$) nach Ergebnissen dieser Studie zu diesem Zeitpunkt

3.3.3.4 Gesamt-Lymphozytenzahl

Sowohl eine Lymphozytose wie auch Lymphopenie kann Ausdruck einer immunologischen Stressreaktion sein, wobei durch operative Traumata typischerweise sinkende Lymphozytenzahlen im peripheren Blut beobachtet werden können [19, 139, 145]. Dieser Abfall peripherer Lymphozytenzahlen ist dabei abhängig vom Ausmaß des operativen Traumas, sodass ein Erhalt präoperativer Zellzahlen und eine geringer ausgeprägte Suppression das wünschenswerte

Ergebnis nach Operation darstellt [19]. Drei Studien evaluierten postoperative Zellzahlveränderungen.

Verlauf der Gesamtlymphozytenzahl

Im postoperativen Verlauf sank die Gesamtlymphozytenzahl, mit dem tiefsten Wert an POD1, ausgehend von 100 % präoperativ. Bis POD6-8 wurde das Ausgangsniveau nicht wieder erreicht. Dieser Abfall zeigte sich in beiden Interventionsgruppen. Die Daten basierten auf den Studien von Duque (2019), Leung (2003) und Wu (2003/04).

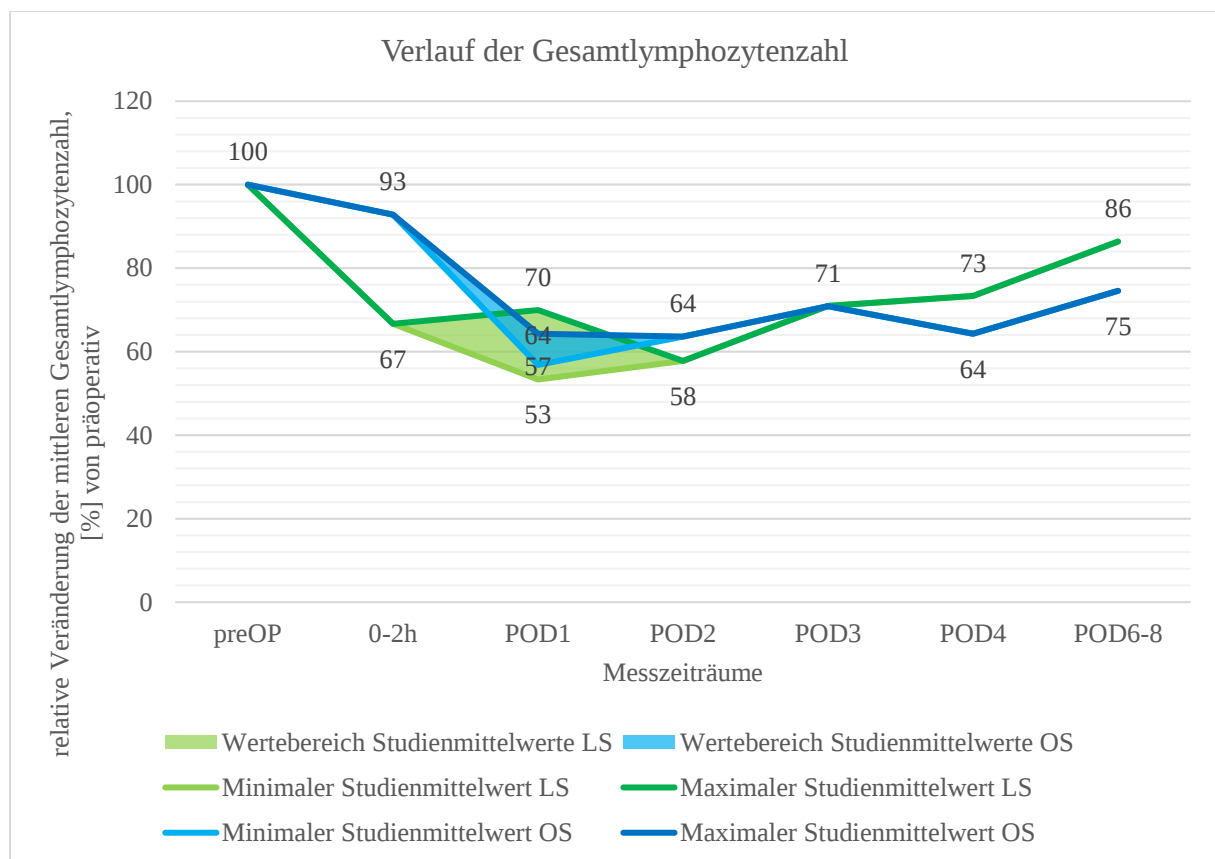


Abbildung 3.3-19: Verlauf der minimalen und maximalen Mittelwerte der Gesamtlymphozyten-Zellzahl, in % ausgehend von korrespondierenden präoperativen Mittelwerten auf Studien-ebene

Narrative Analyse zur Gesamt-Lymphozytenzahl

Die Messungen der postoperativen Zellzahl beinhalteten Daten von 103 Probanden. Keine der Studien von Duque (2019), Leung (2003) oder Wu (2003/04) konnten signifikante Unterschiede während den Zeiträumen zwischen den Interventionsgruppen feststellen (Tab. 3.3-10).

Erstautor, Publikationsjahr	0-2h	3-9h	POD 1	POD 2	POD 3	POD 4	POD 6-8
Duque 2019		n.s.	n.s.	n.s.			
Leung 2003			n.s.		n.s.		n.s.
Wu 2003/04	n.s.		n.s.			n.s.	

Tabelle 3.3-10: Übersicht der Ergebnisse der Studien hinsichtlich eines signifikanten ($p < 0.05$) Unterschieds in den Messungen zur Gesamt-Lymphozytenzahl an den jeweiligen Zeiträumen; grüne Hinterlegung = Richtung des signifikanten Unterschieds begünstigt die Laparoskopie, rote Hinterlegung = Richtung des signifikanten Unterschieds begünstigt die offene Operation, blaue Hinterlegung = Studiendaten fanden Eingang in die quantitative Analyse; n.s. = nicht signifikant ($p \geq 0.05$) nach Ergebnissen dieser Studie zu diesem Zeitpunkt

Metaanalyse zur Gesamt-Lymphozytenzahl

Drei Studien (Duque 2019, Leung 2003, Wu 2003/04) mit insgesamt 103 Teilnehmenden (50 minimalinvasiv, 53 Laparotomie) wurden in die Metaanalyse zur Gesamtlymphozytenzahl an POD1 einbezogen (Abb. 3.3-20). Die Analyse ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (MWD 44,05 Zellen/ μ L [-10,46; 98,56], $p=0,11$). Heterogenität war vernachlässigbar ($I^2=0\%$, $p=0,46$).

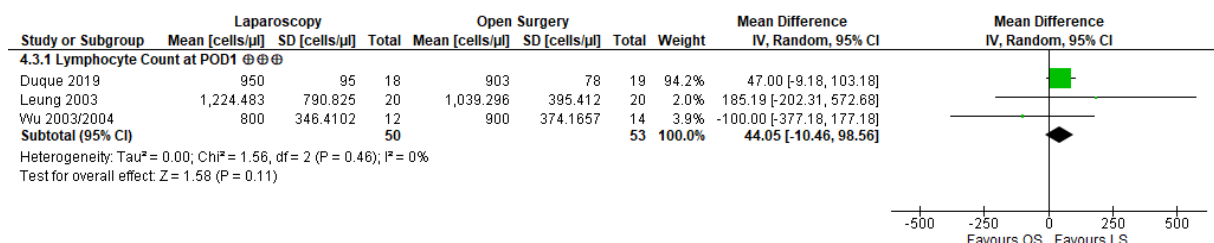


Abbildung 3.3-20: Forest Plot und Metaanalyse der Gesamt-Lymphozytenzahl [Zellen/ μ L], mit GRADE Wertungen der Konfidenz in die Ergebnisse: @ sehr niedrig, @@ niedrig, @@@ moderat, @@@@ hoch

Auch die Sensitivitätsanalyse (Abb. 3.3-21) unter Ausschluss der Daten von Leung (2003) ergab keine Veränderung von Signifikanz oder Richtung des Effektes ($p=0.25$; MWD 38.73 Zellen/ μ L; [-27,64; 105,11]). Dies ist jedoch nur eingeschränkt aussagekräftig, da bereits in der Metanalyse (Abb. 3.3-20) der Studie von Leung (2003) lediglich eine Gewichtung von 2% zugesprochen wurde aufgrund der relativ großen Standardabweichung.

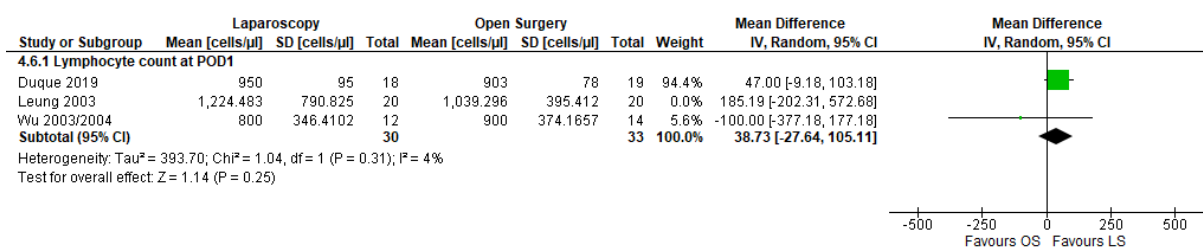


Abbildung 3.3-21: Sensitivitätsanalyse der Gesamt-Lymphozytenzahl unter zusätzlichem Ausschluss der Daten von Leung 2003 (0,0% Weight) ohne Veränderungen von Signifikanz oder Richtung des Effektes zum betreffenden Zeitraum POD1

Zusammenfassend zeigte die Metaanalyse keine signifikanten Unterschiede in der postoperativen Gesamtlymphozytenzahl zwischen den Operationsmethoden. Die Ergebnisqualität wurde nach GRADE als moderat eingestuft, wobei die geringe Probandenzahl die Aussagekraft einschränkte. Die Sensitivitätsanalyse bestätigte die Robustheit der Ergebnisse, doch die starke Gewichtung der Daten von Duque 2019 erfordert eine kritische Betrachtung. Insgesamt deutet die Analyse darauf hin, dass die Wahl der Operationsmethode die mittlere Lymphozytenzahl im peripheren Blut wahrscheinlich nicht beeinflusst.

3.3.3.5 Natürliche Killerzell-Zahl

Natürliche Killerzellen (NKZ) sind neben B- und T-Lymphozyten die dritte Untergruppe der Lymphozytenfamilie. Charakterisiert wurden sie von allen eingeschlossenen Studien als negativ für das Cluster of Differentiation 3 (CD3-), und positiv auf CD16+ und/oder CD56+.

Natürliche Killerzellen besitzen die Fähigkeit zur Vermittlung der Apoptose, ohne dabei auf spezifische Antigen-Rezeptoren angewiesen zu sein. Diese zytotoxische Fähigkeit erstreckt sich auch auf Tumorzellen, was die NK-Zellen damit zur Tumorzellabwehr befähigt. Eine höhere Zellzahl Natürlicher Killerzellen stellte somit das favorisierte Ergebnis dar [28, 146–148]. Vier Studien evaluierten diesen Parameter im peripheren Blut der Probanden nach Operation.

Verlauf der NKZ Zahl

Postoperativ zeigte sich ein initialer Anstieg der Zellzahl, gefolgt von einem Abfall unter die Ausgangswerte. Die Maxima wurden innerhalb der ersten 2 Stunden (128,9% OS) bzw. nach 10-15 Stunden (137% LS) erreicht. Die Minima traten an Tag 3 auf, mit 47,5% (LS) und 54,5% (OS) der Ausgangswerte. Ab POD3 näherte sich die Zellzahl den präoperativen Werten an, wobei nur nach Laparoskopie ein leichter Überschuss (108,2%) erreicht wurde, während die Werte nach offener Operation darunterblieben. Beide Gruppen zeigten einen ähnlichen Verlauf:

ein Anstieg gefolgt von einem Abfall ab POD1 und einer teilweisen Erholung ab POD4. Grundlage waren die Studien von Leung (2003), Shi (2020), Wu (2003/04) und Xu (2015).

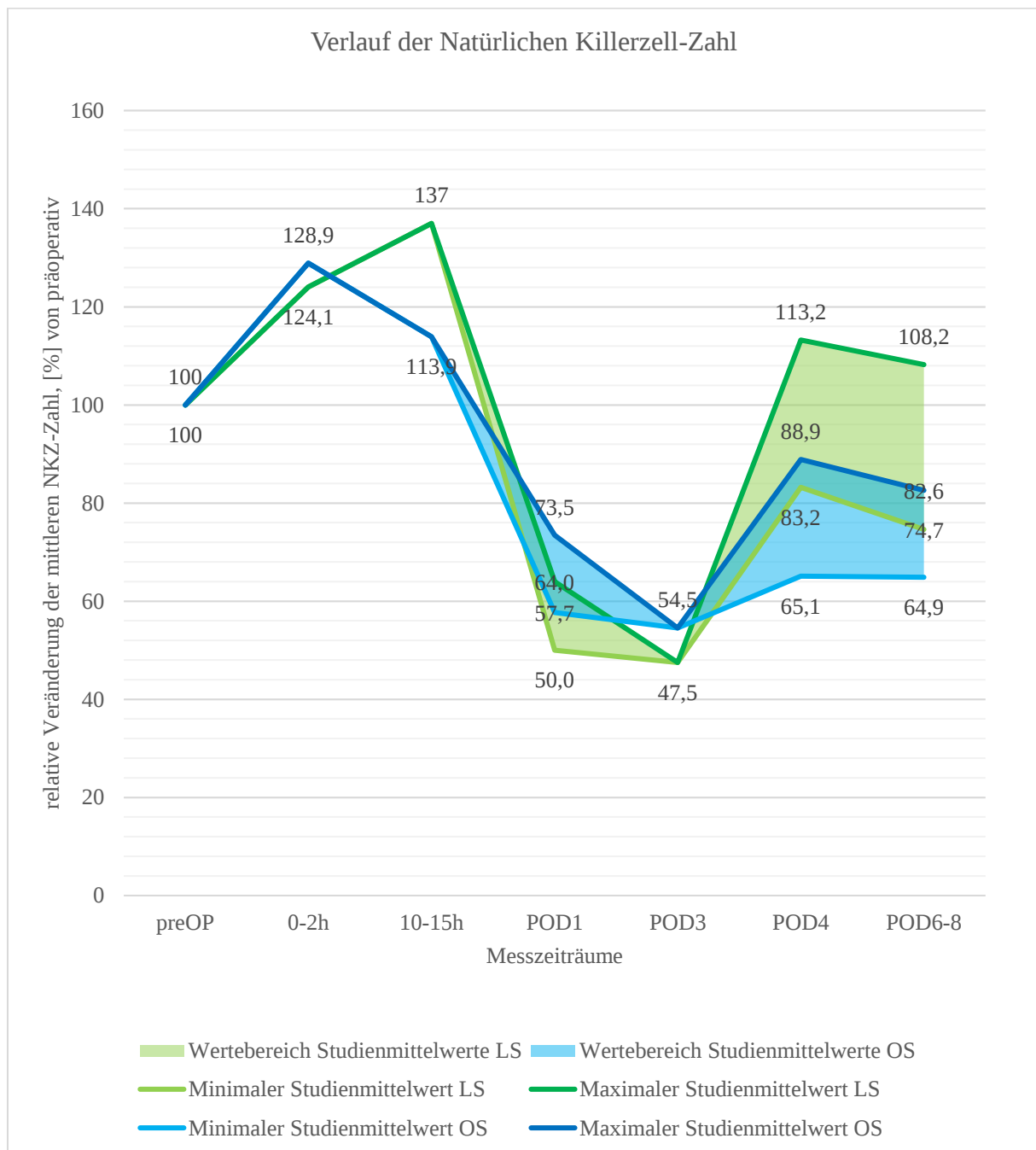


Abbildung 3.3-22: Verlauf der minimalen und maximalen Mittelwerte der Natürlichen Killerzellzahl, in % ausgehend von korrespondierenden präoperativen Mittelwerten auf Studienebene

Narrative Analyse zur NKZ Zahl

Die Analyse der Natürlichen Killerzellzahl umfasste insgesamt 350 Probanden aus vier Studien. Wu (2003/04) und Xu (2015) fanden innerhalb von 12 Stunden postoperativ keine signifikanten Unterschiede. Am POD1 zeigten drei Studien ebenfalls keine signifikanten Unterschiede,

ebenso Leung (2003) am POD3. Ab POD4 berichtete eine von drei Studien signifikante Ergebnisse zugunsten der Laparoskopie, und eine von zwei Studien eine Woche postoperativ. Hierbei handelte es sich um die Studie von Shi (2020), während die übrigen Studien zu keinem Zeitpunkt Differenzen zwischen den Gruppen feststellten.

Erstautor, Publikationsjahr	0-2h	10-15h	POD 1	POD 3	POD 4	POD 6-8
Leung 2003			n.s.	n.s.		n.s.
Shi 2020			n.s.		p<0.05	p<0.05
Wu 2003/04	n.s.		n.s.		n.s.	
Xu 2015		n.s.			n.s.	

Tabelle 3.3-11: Übersicht der Ergebnisse der Studien hinsichtlich eines signifikanten ($p < 0.05$) Unterschieds in den Messungen zur Zahl Natürlicher Killerzellen an den jeweiligen Zeiträumen; grüne Hinterlegung = Richtung des signifikanten Unterschieds begünstigt die Laparoskopie, rote Hinterlegung = Richtung des signifikanten Unterschieds begünstigt die offene Operation, blaue Hinterlegung = Studiendaten fanden Eingang in die quantitative Analyse; n.s. = nicht signifikant ($p \geq 0.05$) nach Ergebnissen dieser Studie zu diesem Zeitpunkt

Metaanalyse zur NKZ Zahl

Die Studien von Leung (2003), Shi (2020) und Wu (2003/04) wurden in die quantitative Analyse einbezogen. Am POD1 zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der NKZ-Zahl (MWD -12,58 Zellen/ μ L [-35,19; 10,03], $p=0,28$). Ab POD4 war die NKZ-Zahl nach Laparoskopie im Vergleich zur offenen Operationsmethode signifikant höher (MWD 30,8 Zellen/ μ L [19,68; 41,92], $p < 0,00001$), ebenso an POD6-8 (MWD 45,08 Zellen/ μ L [35,95; 54,21], $p < 0,00001$). Die Heterogenität war in allen Analysen gering (POD1: $I^2=22\%$, $p=0,28$; POD4: $I^2=0\%$, $p=0,55$; POD6-8: $I^2=0\%$, $p=0,8$). Xu (2015) konnte aufgrund fehlender absoluter Werte nicht berücksichtigt werden.

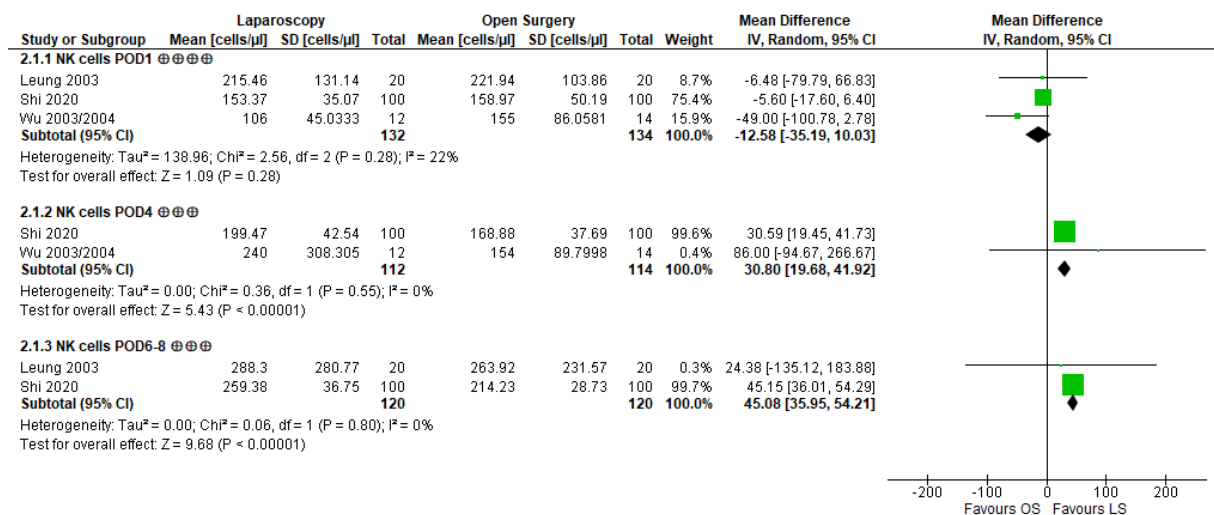


Abbildung 3.3-23: Forest Plot und Metaanalyse der NKZ-Zahl, mit GRADE Wertungen der Konfidenz in die Ergebnisse: ⊕ sehr niedrig, ⊕⊕ niedrig, ⊕⊕⊕ moderat, ⊕⊕⊕⊕ hoch

Für die Daten von Leung (2003), die in Median und Interquartilsabständen angegeben waren, wurden mathematische Schätzungen vorgenommen. Eine Sensitivitätsanalyse (Abb. 3.3-24) zeigte an POD1 keine Änderungen in Signifikanz oder Effekt ($p=0,33$; MWD -19,69 Zellen/ μ L [-59,52; 20,14]). Für POD6-8 war keine aussagekräftige Sensitivitätsanalyse möglich, da nach Ausschluss von Leung (2003) nur eine Studie übrigblieb. Details sind in Abbildung 3.3-24 dargestellt.

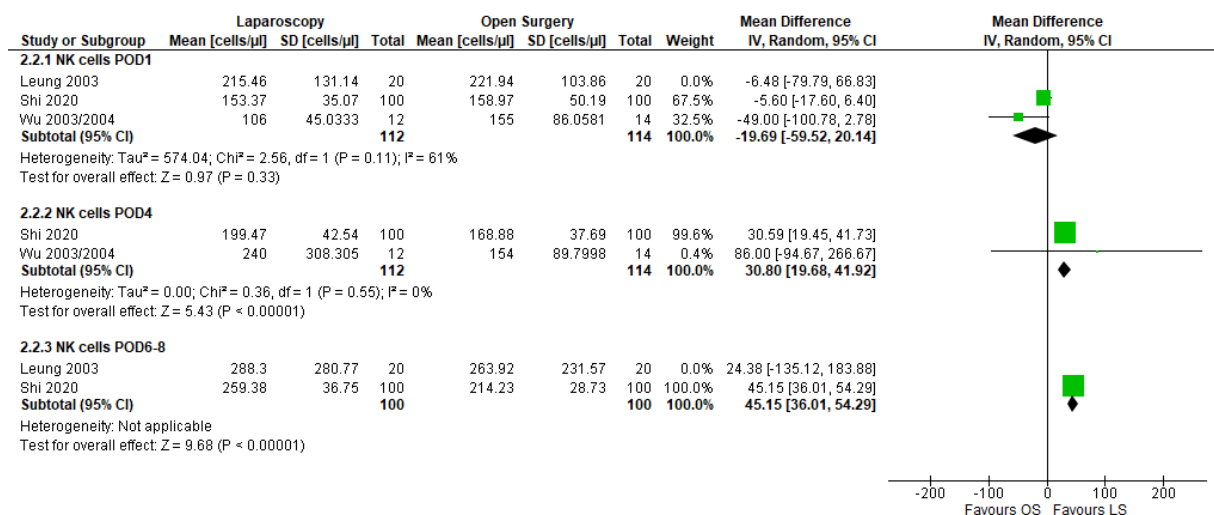


Abbildung 3.3-24: Sensitivitätsanalyse der NKZ-Zahl unter zusätzlichem Ausschluss der Daten von Leung 2003 (0,0% Weight) ohne Veränderungen von Signifikanz oder Richtung des Effektes zu den betreffenden Zeiträumen POD1 und POD6-8

Zusammenfassend zeigte die Laparoskopie im Vergleich zur offenen Chirurgie an POD1 kaum Unterschiede, führte jedoch an POD4 und POD6-8 wahrscheinlich zu einer geringeren

Suppression der NKZ-Zahl und damit zu höheren Zellzahlen. Die Ergebnisse, besonders für POD4 und POD6-8, sind aufgrund der starken Gewichtung der Studie von Shi (2020) und der begrenzten Datenlage kritisch zu betrachten. Nach GRADE wurde die Qualität der Analyse als moderat bis hoch eingestuft, mit einer Herabstufung wegen der geringen Studienzahl und begrenzten Genauigkeit.

3.3.3.6 NKZ-Aktivität

Die Aktivität der NK-Zellen kann mittels deren lytischer Aktivität bemessen werden. Hierbei wird die Fähigkeit der NK-Zellen, Apoptose in Zielzellen zu vermitteln, erfasst. Da die Aktivität typischerweise nach operativen Eingriffen supprimiert wird und zu einer eingeschränkten immunologischen Abwehrfähigkeit gegen intrazelluläre Erreger und malignen Zellen führt [28, 146], ist der Erhalt dieser Aktivität ein wünschenswertes Ergebnis.

Die drei Studien von Hasegawa (2003), Leung (2003) und Shi (2020) evaluierten die lytische Aktivität der NK-Zellen im peripheren Blut ihrer Probanden im Zeitraum bis zu acht Tage nach Operation. Während weder Hasegawa (2003) noch Leung (2003) zu signifikanten Unterschieden nach verschiedenen Operationsmethoden kamen, fanden Shi (2020) zum Zeitraum POD4 eine signifikant höhere und damit besser erhaltene Aktivität der NK-Zellen nach laparoskopischer Operation.

Erstautor, Publikationsjahr	POD1	POD2	POD3	POD4	POD6-8
Hasegawa 2003	n.s.				n.s.
Leung 2003	n.s.		n.s.		n.s.
Shi 2020	n.s.			P<0.05	n.s.

Tabelle 3.3-12: Übersicht der Ergebnisse der Studien hinsichtlich eines signifikanten ($p < 0.05$) Unterschieds in den Messungen zur NK-Zell-Aktivität an den jeweiligen Zeiträumen; grüne Hinterlegung = Richtung des signifikanten Unterschieds begünstigt die Laparoskopie, rote Hinterlegung = Richtung des signifikanten Unterschieds begünstigt die offene Operation; n.s. = nicht signifikant ($p \geq 0.05$) nach Ergebnissen dieser Studie zu diesem Zeitpunkt

3.3.3.7 CD3+ T-Lymphozytenzahl

Alle Studien definierten T-Lymphozyten einheitlich als CD3+ Zellen. Da operative Eingriffe typischerweise eine Abnahme der T-Lymphozytenzahl verursachen, wird der Erhalt präoperativer Werte als positiv bewertet [21, 22, 139, 149]. Drei Studien untersuchten diesen Parameter.

Nur Wang (2012) fand signifikante Unterschiede: An POD1, POD3 und POD5 wies die laparoskopische Gruppe höhere T-Lymphozytenzahlen auf. Die anderen Studien berichteten keine signifikanten Unterschiede. Eine Metaanalyse war nicht möglich, da Xu (2015) nur relative Werte angab und Wang (2012) keine Einheit für die Zellzahlen bereitstellte. Aufgrund der lediglich als relative Werte berichteten Ergebnisse von Xu 2015 konnte keine Metaanalyse durchgeführt werden und da Wang (2012) keine Einheit zu diesem Outcome bereitstellte.

Erstautor, Publikationsjahr	10-15h	POD1	POD3	POD4	POD5	POD6-8
Leung 2003		n.s.	n.s.			n.s.
Wang 2012		p<0.05	p<0.05		p<0.05	
Xu 2015	n.s.			n.s.		

Tabelle 3.3-13: Übersicht der Ergebnisse der Studien hinsichtlich eines signifikanten ($p < 0.05$) Unterschieds in den Messungen zu CD3+ T-Lymphozyten-Zahl an den jeweiligen Zeiträumen; grüne Hinterlegung = Richtung des signifikanten Unterschieds begünstigt die Laparoskopie, rote Hinterlegung = Richtung des signifikanten Unterschieds begünstigt die offene Operation, n.s. = nicht signifikant ($p \geq 0.05$) nach Ergebnissen dieser Studie zu diesem Zeitpunkt

3.3.3.8 T-Helfer-Lymphozytenzahl (CD4+)

T-Helferzellen (THZ) wurden von allen messenden Studien als Zellen mit Positivität auf CD4 definiert. Ein Erhalt der Zellzahl ist als präferierendes Evaluationsergebnis zu werten, da THZ die Fähigkeit zur Regulation einer Immunantwort besitzen und hiermit eine Hyperinflammation verhindern können [147, 149, 150]. Drei Studien berichteten Messungen zur absoluten Zahl dieses T-Lymphozytensubtyps.

Verlauf der CD4+ T-Helfer-Lymphozytenzahl

Die mittlere CD4+ T-Helferzellzahl sank postoperativ auf Minima von 46 % (LS) und 47 % (OS) an POD1. Ein vollständiger Anstieg auf präoperative Werte blieb während des acht Tage umfassenden Beobachtungszeitraums aus. Der Abfall war in beiden Interventionsgruppen ähnlich, ohne markante Unterschiede. Der Verlaufsgraph basierte auf den Daten von Leung (2003), Wang (2012) und Wu (2003/04).

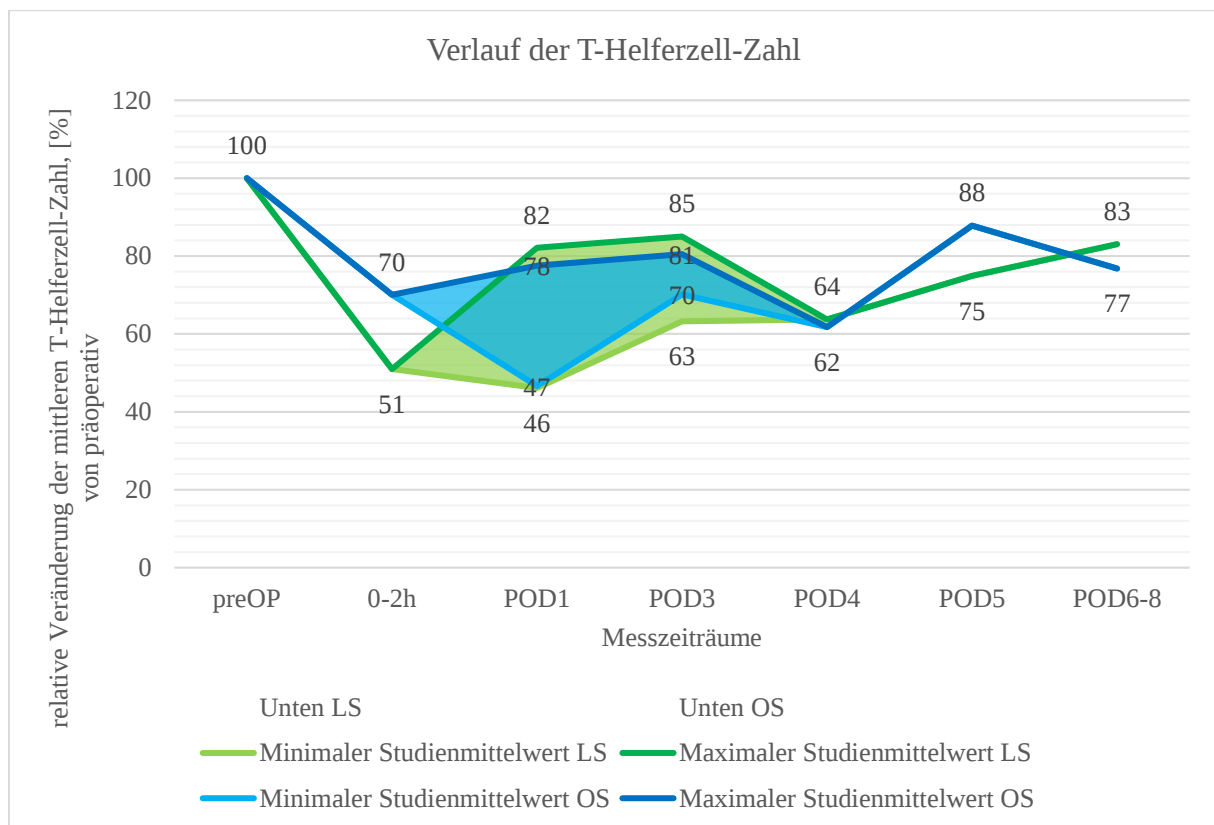


Abbildung 3.3-25: Verlauf der minimalen und maximalen Mittelwerte der T-Helfer-Lymphozytenzahl, in % ausgehend von korrespondierenden präoperativen Mittelwerten auf Studienebene

Narrative Analyse zur T-Helfer-Lymphozytenzahl

Die absolute Zahl der CD4+ T-Helferzellen wurde von Leung (2003), Wang (2012) und Wu (2003/04) bei insgesamt 229 Patienten untersucht. Zu den Zeitpunkten 0–2h, POD4, POD5 und POD6–8 ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Interventionsgruppen. Wang (2012) berichtete jedoch an POD1 und POD3 signifikant höhere Zellzahlen zugunsten der Laparoskopie, während andere Studien keine solchen Unterschiede fanden.

Erstautor, Publikationsjahr	0-2h	POD 1	POD 3	POD 4	POD 5	POD 6-8
Leung 2003		n.s.	n.s.			n.s.
Wang 2012		p<0.05	p<0.05		n.s.	
Wu 2003/04	n.s.	n.s.		n.s.		

Tabelle 3.3-14: Übersicht der Ergebnisse der Studien hinsichtlich eines signifikanten ($p < 0.05$) Unterschieds in den Messungen zu CD4+ T-Helferzellen an den jeweiligen Zeiträumen; grüne Hinterlegung = Richtung des signifikanten Unterschieds begünstigt die Laparoskopie, rote Hinterlegung = Richtung des signifikanten Unterschieds begünstigt die offene Operation, blaue Hinterlegung = Studiendaten fanden Eingang in die quantitative Analyse; n.s. = nicht signifikant ($p \geq 0.05$) nach Ergebnissen dieser Studie zu diesem Zeitpunkt

Metaanalyse zur CD4+ T-Helfer-Lymphozytenzahl

Alle drei Studien berichteten ihre Daten in einem formatgerechten Stil für die Metaanalyse. Eine Analyse war für POD1 möglich, basierend auf den Studien von Leung (2003) und Wu (2003/04) mit 32 laparoskopischen und 34 offenen Probanden. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,23$; MWD 76,16 Zellen/ μL [-47,12; 199,44]). An POD3 war keine Metaanalyse durchführbar, da Wang (2012) als eine der beiden Studien keine Einheiten angab. Für Leung (2003) wurde eine mathematische Schätzung durchgeführt, eine Sensitivitätsanalyse war jedoch aufgrund der geringen Studienzahl nicht möglich.

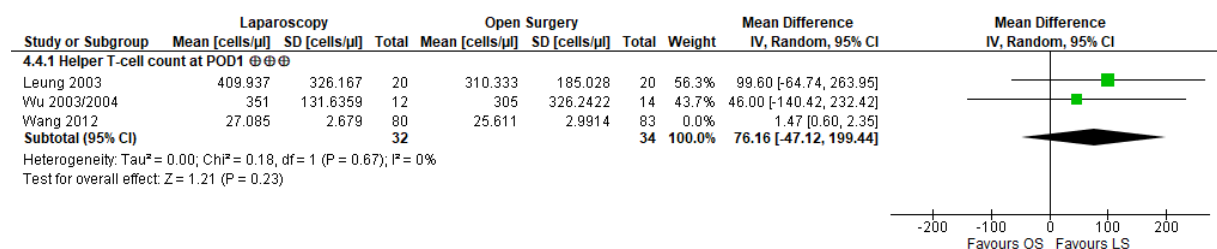


Abbildung 3.3-26: Forest Plot und Metaanalyse der CD4+ T-Helferzellzahl, mit GRADE Wertungen der Konfidenz in die Ergebnisse: ⊕ sehr niedrig, ⊕⊕ niedrig, ⊕⊕⊕ moderat, ⊕⊕⊕⊕ hoch; Ausschluss der Werte von Wang 2012 aufgrund fehlender Einheiten

Zusammenfassend sank die CD4+ T-Helferzellzahl postoperativ in beiden Gruppen, ohne während des acht Tage langen Beobachtungszeitraums auf präoperative Werte zurückzukehren. An POD1 und POD3 wurden durch Studienautoren teils höhere Zellzahlen zugunsten der Laparoskopie berichtet. Eine Metaanalyse an POD1 zeigte jedoch keinen signifikanten Unterschied ($p=0,23$). Nach GRADE wurde die Qualität der Metaanalyse als moderat gewertet, sodass ein tatsächlicher Unterschied in der postoperativen CD4+ T-Lymphozytenzahl auf Basis der vorliegenden Daten nicht wahrscheinlich ist.

3.3.3.9 Relativer Anteil CD4+ T-Helferzellen an der Gesamtlymphozytenzahl

Neben der absoluten Zellzahl wurde auch die relative Zahl der T-Helferzellen evaluiert, bezogen auf die Gesamtzahl aller Lymphozyten. Zwei Studien mit 56 Probanden evaluierten diesen Parameter und fanden zu keinem Zeitpunkt signifikante Veränderungen verglichen mit den präoperativen Messungen oder Unterschiede zwischen den Interventionsgruppen

3.3.3.10 Zytotoxische T-Lymphozytenzahl (CD8+)

Zytotoxische T-Lymphozyten (CD8+) vermitteln Apoptose durch spezifische Pathogenbindung. Eine Erhaltung ihrer Funktion und Zellzahl ist demnach wünschenswert.[19, 128, 149, 110

150]. Drei Studien untersuchten diese Zellzahl. Leung (2003) berichtete an POD8 eine geringere Suppression nach Laparoskopie ($p=0,004$), während andere Studien keine signifikanten Unterschiede fanden. Eine Metaanalyse war aufgrund relativer Werte bei Xu (2015) nicht möglich.

Erstautor, Publikationsjahr	0-2h	POD1	POD2	POD3	POD4	POD5	POD8
Leung 2003		n.s.		n.s.			p=0.004
Wang 2012		n.s.		n.s.		n.s.	
Xu 2015	n.s.	n.s.			n.s.		

Tabelle 3.3-15: Übersicht der Ergebnisse der Studien hinsichtlich eines signifikanten ($p<0.05$) Unterschieds in den Messungen zu CD8+ T-Lymphozytenzahl an den jeweiligen Zeiträumen; grüne Hinterlegung = Richtung des signifikanten Unterschieds begünstigt die Laparoskopie, rote Hinterlegung = Richtung des signifikanten Unterschieds begünstigt die offene Operation; n.s. = nicht signifikant ($p\geq 0.05$) nach Ergebnissen dieser Studie zu diesem Zeitpunkt

3.3.3.11 Verhältnis der CD4+/CD8+ T-Lymphozyten

Das CD4+/CD8+-Ratio wurde ebenfalls als Indikator der postoperativen Immunkompetenz untersucht. Ein niedrigeres Verhältnis, bedingt durch eine stärkere Suppression der CD4+ T-Helferzellen, ist postoperativ typisch [22, 151, 152]. Ein höheres Verhältnis ähnlich dem Ausgangswert galt demnach als wünschenswert. Sechs Studien bewerteten diesen Parameter zur Einschätzung der Immunsuppression.

Verlauf des CD4+/CD8+ Verhältnisses

Das Verhältnis der beiden T-Lymphozyten-Subgruppen schwankte um den Ausgangswert, ohne klare Tendenz zu Anstieg oder Abfall. Der maximale Wert lag bei 129 %, der minimale bei 67 % des Ausgangswertes. Beide Interventionsgruppen zeigten ähnliche Verläufe, mit Ausnahme des Zeitraums 3–9 Stunden nach der Operation: Nach Laparoskopie wurde hier der höchste Anstieg (129 %) gemessen, während nach offener Operation der zweitniedrigste Wert (70 %) verzeichnet wurde. Nach sechs bis acht Tagen blieb das Verhältnis nach Laparoskopie relativ erhöht, während nach offener Operation keine eindeutige Aussage möglich war. Der Verlaufsgraph basiert auf den Studien von Hewitt (1998), Laforgia (2016), Tang (2001), Wang (2012) und Wu (2003/04).

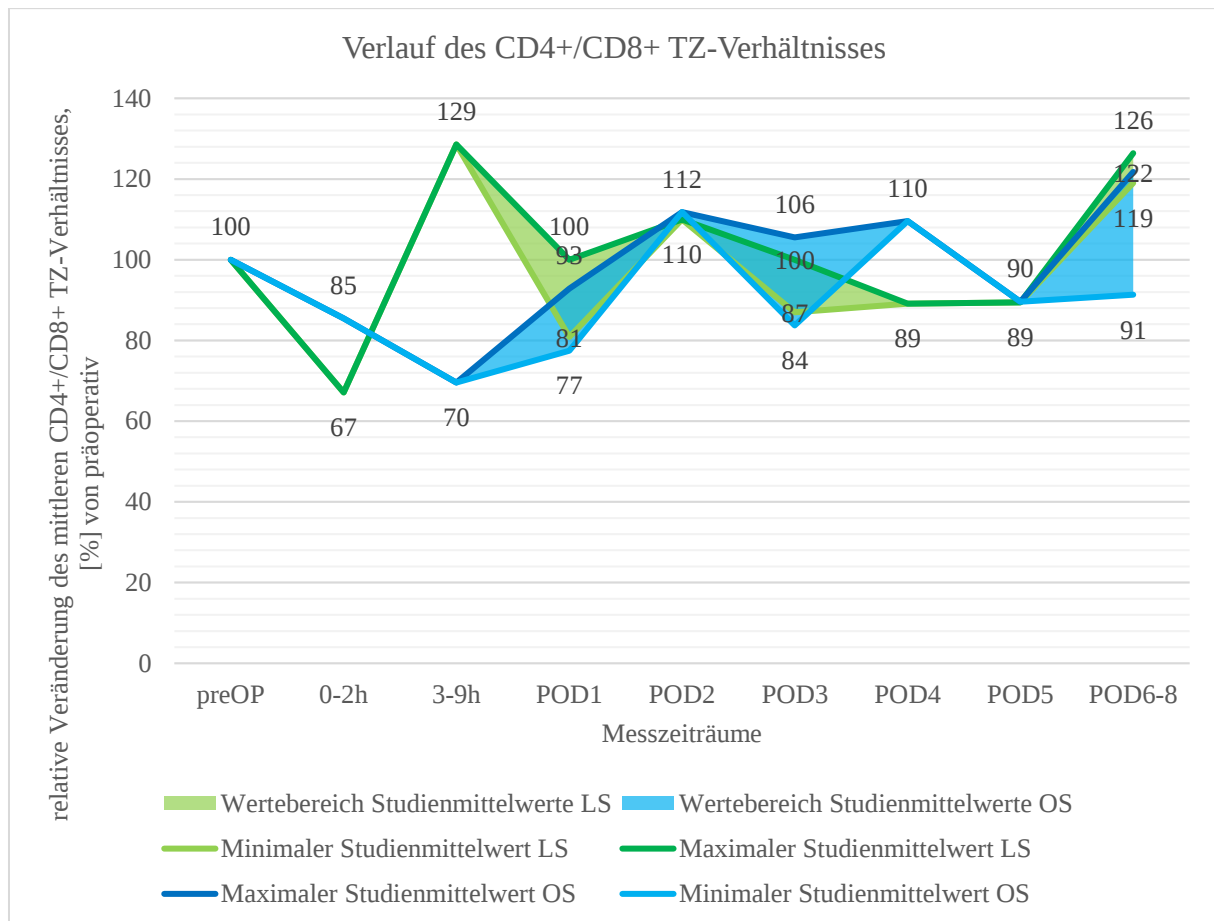


Abbildung 3.3-27: Verlauf der minimalen und maximalen Mittelwerte des CD4+/CD8+ Verhältnisses an T-Lymphozyten, in % ausgehend von korrespondierenden präoperativen Mittelwerten auf Studienebene

Narrative Analyse zur CD4+/CD8+ Ratio

Sechs Studien (Hewitt (1998), Laforgia (2016), Ordemann (2001), Tang (2001), Wang (2012), Wu (2003/04)) untersuchten das Verhältnis von CD4+ T-Helferzellen zu CD8+ zytotoxischen T-Zellen bei insgesamt 420 Probanden. In den ersten zwei Stunden nach der Operation wurde kein signifikanter Unterschied festgestellt. Zwischen drei und neun Stunden berichtete Laforgia (2016) jedoch ein signifikant höheres Verhältnis nach Laparoskopie. Am ersten postoperativen Tag (POD1) fand Wang (2012) ebenfalls ein signifikant höheres Verhältnis zugunsten der Laparoskopie, während drei weitere Studien zu diesem Zeitpunkt keine signifikanten Unterschiede beobachteten. Am POD2 ergaben zwei Studien keinen Unterschied, jedoch zeigte Wang (2012) am POD3 erneut ein signifikant höheres Verhältnis nach Laparoskopie. An den Tagen vier, fünf und im Zeitraum POD6–8 wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Interventionsgruppen festgestellt. Insgesamt berichteten somit zwei der sechs Studien signifikante Unterschiede zugunsten der Laparoskopie.

Erstautor, Publikationsjahr	0-2h	3-9h	POD 1	POD 2	POD 3	POD 4	POD 5	POD 6-8
Hewitt 1998				n.s.				n.s.
Laforgia 2016		p=0.04	n.s.					n.s.
Ordemann 2001			n.s.	n.s.		n.s.		n.s.
Tang 2001					n.s.			
Wang 2012			p<0.05		p<0.05		n.s.	
Wu 2003/04	n.s.		n.s.			n.s.		

Tabelle 3.3-16: Übersicht der Ergebnisse der Studien hinsichtlich eines signifikanten ($p < 0.05$) Unterschieds in den Messungen zum CD4+/CD8+ T-Lymphozyten Verhältnis an den jeweiligen Zeiträumen; grüne Hinterlegung = Richtung des signifikanten Unterschieds begünstigt die Laparoskopie, rote Hinterlegung = Richtung des signifikanten Unterschieds begünstigt die offene Operation, blaue Hinterlegung = Studiendaten fanden Eingang in die quantitative Analyse; n.s. = nicht signifikant ($p \geq 0.05$) nach Ergebnissen dieser Studie zu diesem Zeitpunkt

Metaanalyse zur CD4+/CD8+ Ratio

Die Gruppierung der Zeitpunkte erlaubte Metaanalysen für POD1, POD3 und POD6-8. An keinem dieser Zeiträume ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen (POD1: MWD 0,06 [-0,01; 0,13], $p=0,08$; POD3: MWD 0,05 [-0,01; 0,12], $p=0,12$; POD6-8: MWD -0,06 [-0,85; 0,74], $p=0,89$). Die Heterogenität war gering bis moderat (POD1: $I^2=0\%$; POD3: $I^2=0\%$; POD6-8: $I^2=48\%$). Aufgrund der limitierten Studienzahl und der starken Gewichtung von Wang (2012) sind die Ergebnisse jedoch vorsichtig zu interpretieren. Visuelle Prüfungen ergaben keine Hinweise auf relevante Heterogenität. Subgruppenanalysen für POD6-8 waren mangels genügend Studien nicht möglich.

Die Studien von Ordemann (2001) und Wu (2003/04) wurden ausgeschlossen, da sie nur prozentuale Änderungen ohne absolute Basiswerte angaben. Da das Outcome dimensionslos war, konnten Daten von Wang (2012) problemlos einbezogen werden. Mathematische Schätzungen und Sensitivitätsanalysen wurden nicht durchgeführt.

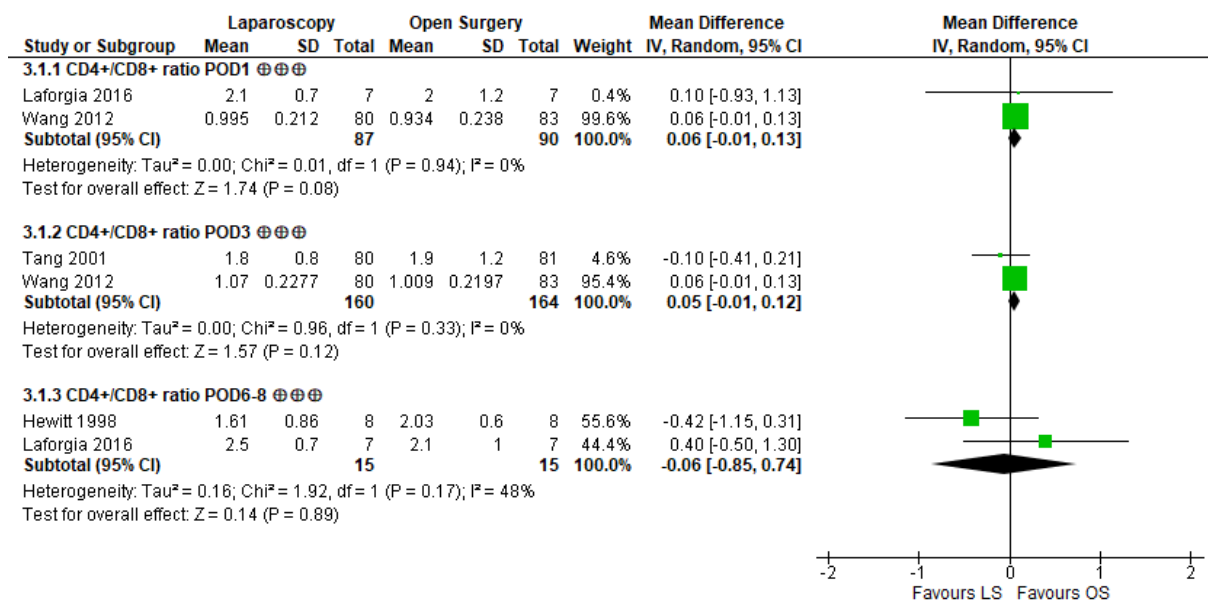


Abbildung 3.3-28: Forest Plot und Metaanalyse des CD4+/CD8+ T-Zellen-Verhältnis, mit GRADE Wertungen der Konfidenz in die Ergebnisse: ⊕ sehr niedrig, ⊕⊕ niedrig, ⊕⊕⊕ moderat, ⊕⊕⊕⊕ hoch

Zusammenfassend war diese Metaanalyse nach GRADE als qualitativ moderat einzuschätzen. Die Analysen deuteten darauf hin, dass die Laparoskopie im Vergleich zu OS wahrscheinlich nur einen geringen bis gar keinen Unterschied im CD4+/CD8+ TZ-Verhältnis bewirkt.

3.3.3.12 B-Lymphozytenzahl (CD19+)

Die absolute Zahl postoperativer B-Zellen (CD19+) wurde von zwei Studien als Indikator der postoperativen zellulären Immunkompetenz evaluiert. Auch hier wurde die verminderte Zellzahl als Ausdruck milderer zellulärer Suppression als positives Outcome gewertet [153, 154]. Die Messungen bei insgesamt 66 Probanden der Studien Leung 2003 und Wu2003/2004 ergaben keine signifikanten Unterschiede zwischen der Interventionsgruppe nach laparoskopischer Operation oder in der Interventionsgruppe nach offener Tumorresektion.

3.3.3.13 Immunglobuline IgG, IgA und IgM

Immunglobuline werden von Plasmazellen sezerniert und dienen deshalb in eingeschlossenen Studien als Parameter für die Syntheseleistung und damit Immunkompetenz der Plasmazellen, welche durch Differenzierung aus B-Lymphozyten hervorgehen [153, 155]. Aus diesem Grund wurde dieser Aspekt der humoralen Immunantwort unter die Kategorie der zellulären Immunkompetenz gefasst.

Die Immunglobuline G, IgA und IgM evaluierten Tang (2001) und Xu (2015), wobei lediglich letztere Studie Konzentrationsunterschiede bei IgG auf die chirurgische Methode zurückführte und sich nach laparoskopischen Resektionen im Vergleich zum präoperativen Ausgangswert höhere IgG-Konzentrationen fanden.

3.3.3.14 NK-like TZ-Zahl

NK-like T-Zellen sind als Unterfamilie der T-Lymphozyten definiert. Sie werden in den vorliegenden eingeschlossenen Publikationen einheitlich als CD3⁺ und CD16⁺ und/oder CD56⁺ definiert. Eine Suppression ihrer absoluten Zahl ist nicht zu präferieren [156]. Zwei Studien evaluierten die NK-like T-Lymphozytenzahl.

Von Leung (2003) wurden nach laparoskopischer Operation Zellzahlen in signifikant höherer Konzentration ($p < 0,05$) sowohl am POD1 wie auch POD8 gemessen, was Wu (2003/04) nicht bestätigen konnten. Das Ergebnis letzterer Studie fiel nicht signifikant aus.

3.4 Sensitivitätsanalysen

Sensitivitätsanalysen wurden, wie im Methodenteil (siehe Kapitel 2.6) bereits eruiert, unter mehreren Gesichtspunkten durchgeführt. Sensitivitätsanalysen, welche aufgrund vorgenommener Schätzungen von Mittelwert und Standardabweichung mittels der Methode von Wan et al. [74] durchgeführt wurden, wurden bereits in den vorangegangenen Kapiteln unter jedem Parameter beschrieben und ihre Ergebnisse diskutiert, da sie für die Einschätzung und zum Verständnis der Validität des generierten Ergebnisses besonders wichtig sind.

Jedoch ergaben sich während der Analysen Herausforderungen mit den gegebenen Daten jenseits von berichteten Datenformaten: es gab zwei weitere Arten von Problemen, welche den Einschluss von Studien in die Metaanalyse verhinderten:

- a) Die Berichterstattung absoluter Werte ohne Angabe von Einheiten
- b) Die Berichterstattung absoluter Werte mit Angaben von Einheiten, die jedoch in ihrer Dimension nicht realistisch erscheinen

Szenario a) betraf lediglich die Studie von Wang (2012). Szenario b) war deutlich komplexer und betraf mehrere Studien, dieser Sachverhalt wird in den folgenden Kapiteln näher erläutert. Gelöst wurde diese Problematik, indem Sensitivitätsanalysen mit zwei weiteren Ansätzen durchgeführt wurden: einerseits unter unveränderter Berücksichtigung aller gegebener Daten

in ihrer ursprünglich durch die Studienautoren so berichteten Einheit, und andererseits unter Adaption der unrealistisch erscheinenden Daten. Die Ergebnisse dieser Analysen werden nun präsentiert.

Es ist an dieser Stelle wichtig darauf hinzuweisen, dass diesen Analysen Annahmen zugrunde liegen, deren Korrektheit nicht verifiziert werden konnte. Dies bedeutet, dass die folgenden Ergebnisse lediglich explorativer Natur sind. Dennoch kann insbesondere in Ermangelung einer Verifizierung der Korrektheit bzw. Einheit der Daten nicht einfach ein Ausschluss ohne weitere Thematisierung erfolgen. Es handelt sich hierbei also um einen Versuch Bias auf Ebene dieser Metaanalyse zu reduzieren, indem die Eignung von Daten nicht lediglich dem Urteil der Autorin unterliegt.

Um im Folgenden besser zwischen den Sensitivitätsanalysen und den in den vorangegangenen Abschnitten berichteten Metaanalysen unterscheiden zu können, werden die Metaanalysen in diesem Kapitel fortan als „Hauptanalyse“ bezeichnet.

3.4.1 Sensitivitätsanalysen des C-reaktiven Proteins

Mehrere Studien zeigten auffällige Angaben zu CRP-Werten, darunter Hasegawa (2003), Kim (2011), Wang (2012) und Wu (2003/04).

Wang (2012) berichtete keine Einheiten, weshalb die angegebenen Mittelwerte und Standardabweichungen als mg/dl interpretiert wurden. Hasegawa (2003) und Kim (2011) gaben Werte in ng/ml an, die nach Umrechnung in mg/dl unrealistisch niedrig ausfielen (z. B. Hasegawa (2003) POD1: 0,00051 mg/dl; Kim (2011) POD1: 0,00169 mg/dl). Als normwertig bis gering erhöht gilt ein CRP < 1,0 mg/dl und kann insbesondere bei bakteriellen Infektionen in den mehr als dreistelligen Bereich steigen [125]. Solch niedrige Werte liegen jedoch eigentlich unterhalb der Messgrenze konventioneller CRP-Tests. Erst durch das ultrasensitive CRP (auch: hsCRP, high sensitivity CRP) können Konzentrationserhöhungen innerhalb des Referenzbereichs erfasst werden [125]. Keine der beiden Studien erwähnt jedoch die Verwendung des hsCRP als Parameter. Angesichts fehlender Hinweise auf hsCRP-Nutzung und im Vergleich zu anderen Studien wurden die Werte beider Studien mit 10^4 multipliziert.

Wu (2003/04) gab CRP-Werte ursprünglich in mg/ml an, was nach Umrechnung ebenfalls unrealistische Ergebnisse lieferte (z. B. präoperativ 864 mg/dl in der laparoskopischen Gruppe).

Diese Werte wurden mit 10^{-2} korrigiert, um sie mit den Referenzwerten und den Ergebnissen anderer Studien in Einklang zu bringen.

3.4.1.1 Sensitivitätsanalyse zu CRP 0-2h

Zum Zeitraum 0-2h war lediglich die Studie von Wu (2003/04) auffällig. Wie in Abbildung 3.4-1 zu sehen, führte ihr Einschluss zu kaum einer Veränderung. Dies begründete sich in der geringen Gewichtung (<0,0%) der Studie aufgrund des großen Standardfehlers. Auch nach Adaption der Daten erhielt Wu (2003/04) nur eine geringe Gewichtung mit 3,8% aufgrund des weiterhin großen Standardfehlers, sodass es zu keiner Änderung der Signifikanz oder der Richtung des Effektes durch die Sensitivitätsanalyse kam (Abb. 3.4-2).

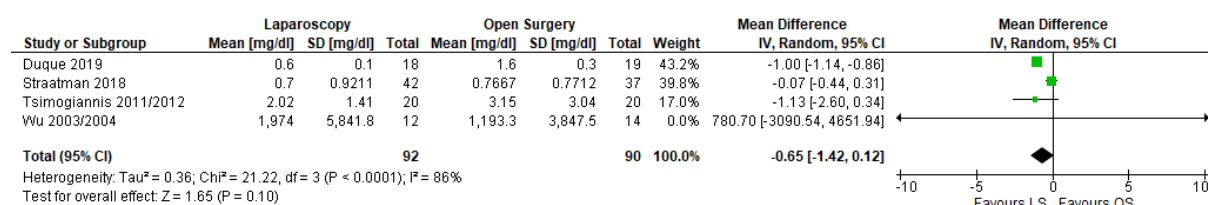


Abbildung 3.4-1: Sensitivitätsanalyse zu CRP zum Zeitraum 0-2h unter Einschluss aller unveränderter Daten von Wu 2003/04

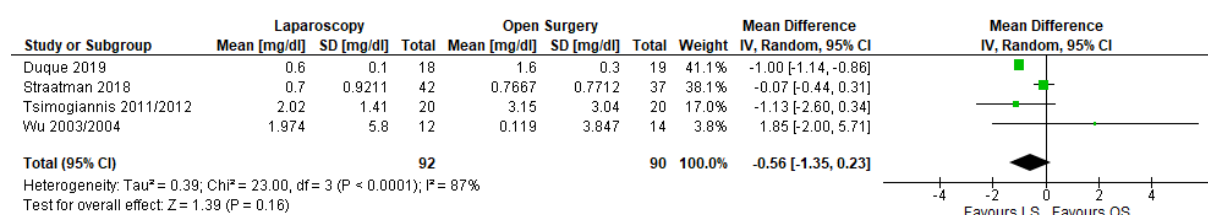


Abbildung 3.4-2: Sensitivitätsanalyse zu CRP zum Zeitraum 0-2h unter Einschluss veränderter Daten von Wu 2003/04

3.4.1.2 Sensitivitätsanalyse zu CRP POD1

Erfolgte der Einschluss aller Daten im berichteten Original, kam es zu einer ungünstigen Gewichtungssituation. Aufgrund der kleinen Werte von Hasegawa (2003) und Kim (2011) waren auch die Standardfehler erwartungsgemäß gering, sodass nach Inverser-Varianz Methode ihnen eine hohe Gewichtung zugesprochen wurde. Dies hatte nun zur Folge, dass außer diesen beiden Studien keine zu mehr als 0,0% in das Ergebnis einfluss. Diese Metaanalyse war damit nicht sinnvoll auszuwerten.

Passte man dagegen die Werte nach obigen Überlegungen an, erfolgt eine deutlich gleichmäßigere Gewichtung mit Berücksichtigung aller Studien. Verglichen mit der Hauptanalyse (MWD

-3,68 mg/dl [-5,05; -2,32], $p < 0,00001$) zeigt die Sensitivitätsanalyse ein Ergebnis mit gleicher Signifikanz und Richtung (MWD -3,91 [-4,86; -2,96], $p < 0,00001$).

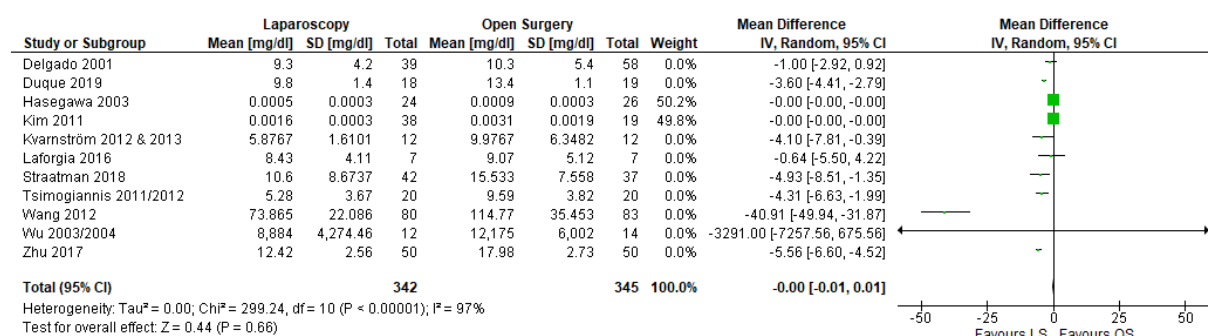


Abbildung 3.4-3: Sensitivitätsanalyse zu CRP zum Zeitraum POD1 unter Einschluss aller unveränderter Daten von Hasegawa 2003, Kim 2011, Wang 2012 und Wu 2003/04

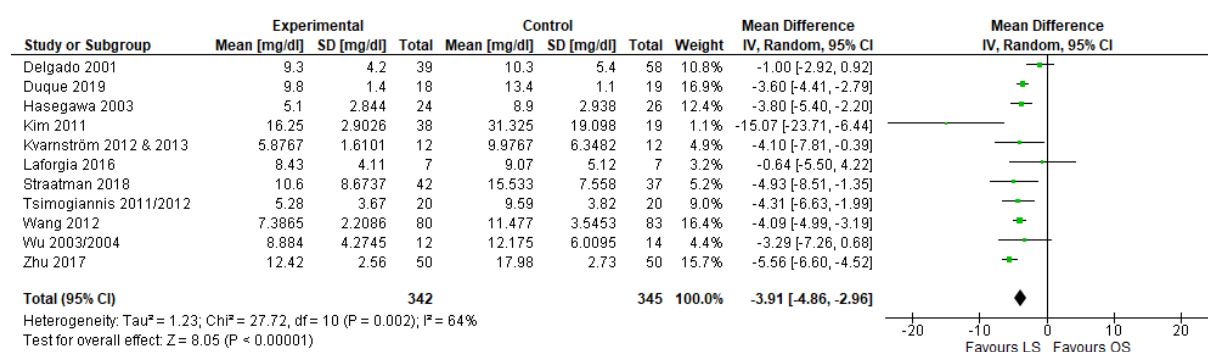


Abbildung 3.4-4: Sensitivitätsanalyse zu CRP zum Zeitraum POD1 unter Einschluss unveränderter Daten von Hasegawa 2003, Kim 2011, Wang 2012 und Wu 2003/04

3.4.1.3 Sensitivitätsanalysen zu CRP POD3

Die Studie von Wang (2012) wurde in der Hauptanalyse nicht berücksichtigt. Schloss man sie dagegen im Zeitraum POD3 ein, erfolgte eine nahezu ebenmäßige Gewichtung aller drei Studien (Abb. 3.4-5). Auch wenn die Studie von Wang (2012) ihrerseits einen signifikanten Gruppenunterschied zugunsten der Laparoskopie berichtete, blieb das Ergebnis dieser Sensitivitätsanalyse dennoch nicht signifikant und damit vergleichbar mit der Hauptanalyse.

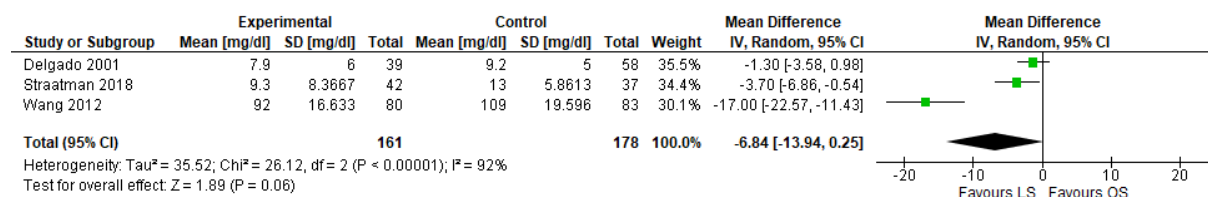


Abbildung 3.4-5: Sensitivitätsanalyse zu CRP zum Zeitraum POD3 unter Einschluss aller unveränderter Daten von Wang 2012

3.4.2 Sensitivitätsanalysen des WBC

Die Studie von Kvarnström (2012/13) fiel durch ungewöhnliche Angaben zur WBC auf. Die Autoren berichteten Werte in 10^9 Zellen/ml, z. B. einen Median von 3,7 und $3,5 \cdot 10^9$ Zellen/ml für die laparoskopische bzw. offene Gruppe. Üblicherweise wird der WBC jedoch in 10^9 Zellen/Liter angegeben, mit einem Referenzbereich von $4-9 \cdot 10^9$ Zellen/Liter. [125]. Die berichteten Werte würden somit auf eine massive Leukozytose hindeuten. Zudem widerspricht der laborinterne Referenzwert der Studie ($3,5-8,8 \cdot 10^9$ Zellen/ml) üblichen Standards und liegt ebenfalls um den Faktor 1000 daneben. Für die explorative Sensitivitätsanalyse wurden die Werte daher in 10^3 Zellen/ μ l umgerechnet und mit 10^{-3} multipliziert.

3.4.2.1 Sensitivitätsanalyse zu WBC POD1

Aufgrund der großen Werte im Vergleich zu den übrigen Studien erlangten die Studienergebnisse von Kvarnström (2012/13) eine verschwindend geringe Gewichtung von $<0,0\%$, sodass es zu keiner Veränderung des Ergebnisses kam (Abb. 3.4-6). Erfolgte dagegen die Adaption der Werte (Abb. 3.4-7), liegt eine deutlich gleichwertigere Gewichtung vor, was jedoch keine Änderung von Richtung oder Signifikanz zur Folge hatte.

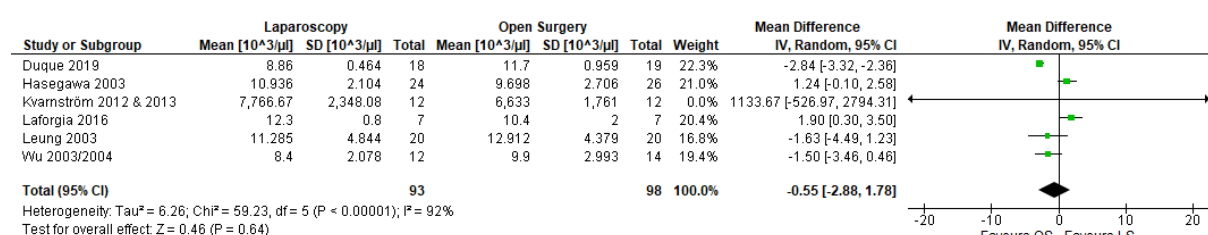


Abbildung 3.4-6: Sensitivitätsanalyse zu WBC zum Zeitraum POD1 unter Einschluss aller unveränderter Daten von Kvarnström 2012/13

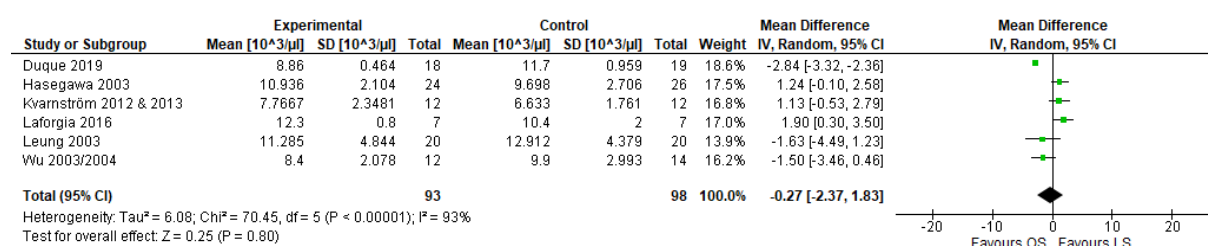


Abbildung 3.4-7: Sensitivitätsanalyse zu WBC zum Zeitraum POD1 unter Einschluss aller veränderter Daten von Kvarnström 2012/13

3.4.3 Zusammenfassung zusätzlich durchgeführter Sensitivitätsanalysen

Zusammenfassend wurde in den obigen Analysen mit Einschluss aller Werte, selbst wenn sie unrealistisch erschienen, deutlich, warum sie zum Zwecke der Hauptanalyse ausgeschlossen wurden: denn ein Einschluss auffälliger Studienergebnisse führte entweder zu einer verschwindend geringen Gewichtung oder im Gegenteil zu einer übermäßigen Gewichtung der Studienergebnisse, was die Analyseergebnisse der Metaanalysen stark verzerrte. Aus diesem Grund wurden die oben beschriebenen Anpassungen vorgenommen. Nach der Anpassung der Daten änderte sich jedoch weder die Richtung noch die Signifikanz der Ergebnisse im Vergleich zu den Hauptanalysen. Dies unterstützt die Annahme, dass Fehler in der Berichterstattung der Studienautoren vorlagen, auch wenn dies nicht als endgültiger Beweis zu werten ist. Zudem bekräftigt es die Robustheit der Ergebnisse der Hauptanalysen.

3.5 Risiko für Bias der individuellen Studien

Im Folgenden werden die zusammenfassenden Wertungen des Risikos für Bias je Domäne besprochen und anschließend die Einstufungen „some concerns“ oder „high“ begründet. Eine tabellarische Übersicht über die einzelnen Wertungen der Risk of Bias (RoB) -Domänen sowie die daraus resultierende Gesamtwertung je Studie ist in der folgenden Tabelle 3.5-1 zu sehen. Dabei unterschied sich die Wertung des RoB innerhalb einer Studie für gewöhnlich nicht, außer bei den Studien von Laforgia (2016) und Ordemann (2001) bei der Domäne zur Selektion berichtete Ergebnisse. Eine nähere Erläuterung hierzu erfolgt in Kapitel 3.5.1.5.

Zusammenfassend wurden zwei Studien mit einem hohen, dreizehn Studien mit einem bedenklichen und sieben Studien mit einem niedrigen Gesamtrisiko für Bias bewertet (siehe Tab. 3.5-1). Zwei Studien wiesen unterschiedliche Wertungen auf je nach betrachtetem Outcome: so wurden sie teils nicht als niedrig, sondern bedenklich oder hoch eingestuft aufgrund möglichen Risikos für Bias durch Selektion berichteter Outcomes.

Erstautor, Publikations-jahr	RoB arising from the randomization prozess	RoB due to deviations from the intended interventions	RoB due to Missing outcome data	RoB in measurement of the outcome	RoB in selection of the reported results	Overall RoB
Delgado 2001	low	low	some concerns	low	low	some concerns
Duque 2019	some concerns	low	low	low	low	some concerns
Hasegawa 2003	some concerns	low	low	low	low	some concerns
Hewitt 1998	some concerns	low	low	low	low	some concerns
Kim 2011	low	low	low	low	low	low
Kvarnström 2012/13	some concerns	high	low	some concerns	high	high
Laforgia 2016 (WBC)	some concerns	low	low	low	high	high
Laforgia 2016 (ohne WBC)	some concerns	low	low	low	low	some concerns
Leung 2000	low	some concerns	low	low	low	some concerns
Leung 2003	low	some concerns	low	low	some concerns	some concerns
Ordemann 2001 (humoral)	low	low	low	low	some concerns	some concerns
Ordemann 2001 (zellulär)	low	low	low	low	low	low
Pascual 2010	low	some concerns	low	low	high	high
Schwenk 2000	low	some concerns	low	low	low	some concerns
Shi 2020	low	low	low	low	low	low
Stage 1997	low	low	low	low	low	low
Straatman 2018	low	some concerns	low	low	low	some concerns

Erstautor, Publikations-jahr	RoB arising from the randomization prozess	RoB due to deviations from the intended interventions	RoB due to Missing outcome data	RoB in measurement of the outcome	RoB in selection of the reported results	Overall RoB
Tang 2001	low	some concerns	low	low	low	some concerns
Tsimogiannis 2011/12	low	low	low	low	low	low
Veenhof 2011	low	some concerns	low	low	low	some concerns
Veenhof 2012	low	some concerns	low	low	low	some concerns
Vignali 2009	low	some concerns	low	low	low	some concerns
Wang 2012	low	low	low	low	low	low
Wu 2003/04	low	low	low	low	low	low
Xu 2015	low	low	low	low	low	low
Zhu 2017	some concerns	low	low	low	low	some concerns

Tabelle 3.5-1: Übersicht der Wertungen der Risk of Bias Domänen sowie der Gesamtwertung mit low (grün hinterlegt), some concerns (gelb hinterlegt) und high (rot hinterlegt)

3.5.1 Risiko für Bias aufgrund des Randomisierungsprozesses

Diese Domäne bewertete das Risiko für Bias (RoB) durch Randomisierung und Allokation. Eine verdeckte Allokation, die weder von Probanden noch vom Studienpersonal vorhersehbar ist, ist entscheidend zur Senkung des Bias-Risikos. Dies wurde meist durch Software oder undurchsichtige Umschläge erreicht. Von den 18 Studien wurden die meisten als „niedriges“ Risiko eingestuft, da keine Mängel im Randomisierungsprozess festgestellt wurden. Keine Studie erhielt die Bewertung „hoch“, jedoch wurden sechs als „bedenklich“ bewertet:

- Duque (2019) beschrieb die Randomisierungsmethode mit Zuordnung zu LS oder OS folgendermaßen: „... the kind of surgery was randomly assigned according to the waiting list and the present surgeon“ (Duque S. 1-2 [103]). Da sowohl Wartelisten für eine elektive Operation wie auch Dienstpläne vorhersehbar sind, war eine verdeckte Zuteilung gefährdet

Die folgenden fünf Studien berichteten lediglich von „Randomisierung“ ohne weitere Spezifizierung der Methode hinsichtlich der Allokationsgenerierung und waren dementsprechend ebenfalls als „bedenklich“ einzustufen. Sowohl bei Duque (2019) als auch diesen Studien traten jedoch keine starken Abweichungen der Charakteristika der Studienpopulationen auf, was hiermit dennoch für eine funktionale Randomisierung spricht. Somit wurde nur auf „bedenklich“ herabgestuft:

- Hasegawa (2003)
- Hewitt (1998)
- Kvarnström (2012/13)
- Laforgia (2016)
- Zhu (2017)

3.5.2 Risiko für Bias aufgrund von Abweichungen von geplanten Interventionen (effect of adhering to intervention)

Diese Domäne konzentrierte sich auf ungeplante zusätzliche Interventionen, die die Ergebnisse beeinflussen könnten, wie immunmodulatorische Medikamente, Bluttransfusionen oder Konversionen von laparoskopischen zu offenen Verfahren. In 14 Studien wurden keine bedenklichen oder hohen Risiken festgestellt.

Neun Studien wurden als „bedenklich“ eingestuft, da sie aufgrund von Konversionen des laparoskopischen Verfahrens zum offenen Verfahren, die betreffenden Patientendaten per ITT-Analyse in die Auswertung einbezogen hatten und dies potenziell zu Verzerrungen führen könnte:

- Leung (2000): 1 Konversion aus 17 Probanden der laparoskopischen Gruppe, 5,9%)
- Leung (2003): 4/20 Probanden der laparoskopischen Gruppe, 20%
- Pascual (2010): 7/60 Probanden der laparoskopischen Gruppe, 11,67%
- Schwenk (2000): 1/30 Probanden der laparoskopischen Gruppe, 3,34%
- Straatman (2018): 1/30 Probanden der laparoskopischen Gruppe, 3,34%
- Tang (2001): 15/80 Probanden der laparoskopischen Gruppe, 18,75%
- Veenhof (2011): 2/22 Probanden der laparoskopischen Gruppe, 9,09%
- Veenhof (2012): 1/42 Probanden der laparoskopischen Gruppe, 2,38%
- Vignali (2009): 1/13 Probanden der laparoskopischen Gruppe, 7,69%

Eine Studie wurde mit „hohem Risiko“ bewertet:

- Kvarnström (2012/13) berichtete von Bluttransfusionen als nicht-protokollierte Interventionen, die ungleich verteilt waren: einmal in der laparoskopischen und viermal in der offenen Gruppe, wobei die betroffenen Patienten in die Analyse einbezogen wurden. Bei einer kleinen Studienpopulation von je 12 Probanden pro Gruppe entsprechen eine bzw. vier Transfusionen einem Anteil von 8 % bzw. 33 %, was ein erhebliches Risiko für Bias darstellte.

3.5.3 Risiko für Bias aufgrund von fehlenden Outcome-Daten

Die Daten zur Analyse lagen nahezu bei allen Studien vollständig bzw. in suffizienten Maßen vor. Lediglich eine Studie wurde auf „bedenklich“ heraufgestuft:

- Delgado (2001) gab fehlende Daten in der laparoskopischen Gruppe bei 30 Probanden (Konversion: 10, technische Probleme: 17, Kortikosteroidtherapie: 3), in der offenen Gruppe bei 13 Probanden (technische Probleme: 12, Kortikosteroidtherapie: 1) an. Problematisch war insbesondere die fehlende Erklärung für die technischen Probleme, die in der laparoskopischen Gruppe häufiger auftraten (24,6 % vs. 16,9 % in der offenen Gruppe). Probanden mit diesen Ausschlussgründen wurden aus den Analysen entfernt, was potenziell zu Verzerrungen führte.

Weitere Studien zeigten dahingehend keine Auffälligkeiten, sodass 23 aus 24 Studien hier eine vorteilhaft niedrige Wertung erhielten.

3.5.4 Risiko für Bias aufgrund der Messung des Ergebnisses

Auch in dieser Domäne konnten nahezu alle Studien als "niedrig" bewertet werden. Lediglich eine Studie wurde als mit hohem Risiko behaftet eingestuft:

- Kvarnström (2012/13) wählten als Messzeitraum „T4“ die Zeitspanne 3-5 Tage. Dies ist als ungeeignet anzusehen, da aus anderen Studien bereits bekannt war und sich auch aus den Halbwertszeiten der gemessenen Parameter erschließt, dass merkliche Unterschiede in den Messergebnissen an den Tagen 3, 4 und 5 zu erwarten sind. Eine zusammenfassende Messung - beziehungsweise eine Messung an einem willkürlichen Zeitpunkt innerhalb dieses Zeitraums - verzerrte potenziell die eigentlichen Messwerte der Studienpopulation.

3.5.5 Risiko für Bias aufgrund von Selektion der berichteten Ergebnisse

Für acht Studien konnten zugehörige Protokolle gefunden werden, jedoch fehlten in den Protokollen oft Angaben zur Methodik der Messverfahren immunologischer Parameter, was die Bewertung prospektiver Analysepläne dennoch erschwerte. Vier weitere Studien erwähnten ein Protokoll, doch aufgrund fehlender Identifikationsmerkmale war ein Auffinden nicht möglich. Zu den verbliebenen zwölf Studien wurde kein Protokoll gefunden und es war auch keines erwähnt worden. Lagen keine Protokolle vor wurde stattdessen die Kongruenz zwischen den berichteten Methoden mit den präsentierten Ergebnissen innerhalb der Publikation überprüft. Ergaben sich hier keine Auffälligkeiten, wurde das Risiko für Bias trotz fehlendem Protokoll mit einem niedrigen Risiko für Bias gewertet [68].

Bei insgesamt 19 Studien wurden keine Abweichungen zwischen Protokoll und Publikation oder innerhalb der Publikation festgestellt, weshalb das Risiko für Bias (RoB) als niedrig eingestuft wurde.

Zwei Studien erhielten ein „bedenkliches“ RoB, da ein Outcome berichtet wurde, das im Methodenteil nicht erwähnt wurde:

- Bei Leung (2003) stimmte der Vergleich zwischen Methoden- und Ergebnisteil hinsichtlich der B-Lymphozytenzahl-Messungen nicht überein: hierzu waren zwar Ergebnisse gegeben, im Methodenteil wurden sie als Outcome jedoch nicht genannt.
- Ordemann (2001) berichteten zusätzliche Messungen zu TNF α und IL-6, die im Methodenteil nicht als geplant aufgeführt wurden. Hinweise auf eine Selektion der Ergebnisse gab es jedoch nicht.

Drei Studien wiesen ein hohes RoB auf, da im Methodenteil oder Protokoll beschriebene Outcomes nicht mehr im Ergebnisteil der Publikationen erwähnt wurden und damit eine fragliche Selektion vorlag:

- Kvarnström (2012/13) gaben im Methodenteil an, dass Messungen der Parameter nach Induktion der Anästhesie (T0), 180 Minuten nach Operationsbeginn (T1), 360 Minuten nach Operationsbeginn (T2), 24h nach Operationsbeginn (T3) und nach 3-5 Tagen (T4) gemessen wurden, jedoch wurden keine Ergebnisse für die Parameter CRP und Leukozytenzahl (WBC) an den Zeitpunkten T1 und T2 gegeben, ohne dass dies weiter erläutert wurde. Ein Protokoll, welches hier möglicherweise klärend beigetragen hätte, war jedoch nicht auffindbar
- Laforgia (2016) machten dreierlei Angaben zu WBC, diese waren erstens im Text des Ergebnisteils, zweitens in der Graphik „Fig.3“ und drittens tabellarisch in „Table II“ aufzufinden. Während die Angaben in Text und Graphik übereinstimmen (soweit berichtet, da im Text lediglich die Angaben zum Zeitpunkt 4h gegeben sind), unterscheiden sie sich von den Angaben in der Tabelle⁸. Um Klärung dieser Diskrepanz wurde einmalig per Mail gebeten, eine Antwort blieb jedoch aus. Die übrigen Outcomes wiesen ein niedriges Risiko auf
- Pascual (2010) berichteten in der Publikation vergleichend zum Protokoll (das jedoch retrospektiv veröffentlicht wurde) keine Ergebnisse zum Parameter IL-1 β , Messungen zum Zeitpunkt 4h wurden durchgeführt, obwohl so nicht im Protokoll erwähnt, während

⁸ Die in dieser Arbeit vorgenommene Metaanalyse stützte sich dabei auf den tabellarisch präsentierten Datensatz. Dies begründete sich darin, dass er vollständig vorhanden war (im Gegensatz zur isolierten Angabe des Ergebnisses von Zeitpunkt 4h innerhalb des Textes) und keiner mit potenziellen Ungenauigkeiten behafteten graphischen Extraktionsmethode unterzogen werden musste. Außerdem waren lediglich die tabellarisch präsentierten Daten mit einer Einheit versehen.

geplante Messungen an POD4 nicht in der Publikation berichtet wurden. Diese Diskrepanzen führten zu einer Einschätzung des Risikos für Bias als hoch

3.6 Subgruppenanalysen zur Erkundung von Heterogenität

Drei Parameter zu fünf Zeitpunkten zeigten ein I^2 von über 30% und einem $p < 0,1$ und waren in der visuellen Betrachtung des Forest Plot auffällig hinsichtlich ihrer Verteilung von Mittelwerten und Standardabweichungen⁹, weshalb die folgenden Subgruppenanalysen durchgeführt wurden. Zudem wiesen sie mindestens vier Studien als Analysebasis auf. Die Subgruppenanalysen dienten der Exploration von möglichen Quellen für Heterogenität und wurden durchgeführt zu:

- TNF α bei 6h und POD1
- CRP bei 6h und POD1
- WBC an POD1

Als Basis der Subgruppenanalysen dienten die Metaanalysen, welche unter Kapitel 3.3 präsentiert werden. Dies bedeutet, dass Studien, die etwa unrealistische Einheiten berichteten oder aus anderen dort genannten Gründen nicht in die Metaanalyse Eingang fanden, auch in diesen folgenden Subgruppenanalysen nicht berücksichtigt wurden, um die Anzahl an Variablen zu minimieren. Der Einfluss solcher Studien auf die Ergebnisse wurde bereits in Kapitel 3.3 mittels Sensitivitätsanalysen evaluiert.

3.6.1 Subgruppenanalysen zu TNF α zum Zeitraum 3-9h

Heterogenität wurde sowohl visuell im Forest-Plot als auch statistisch ($I^2 = 95\%$, $p < 0.00001$) festgestellt, was auf erhebliche Abweichungen hinweist. Die Studie Zhu (2017) zeigte stark

⁹ IL-6 zeigte zum Zeitpunkt 3-9h nach Operation zwar Heterogenität an ($\tau^2 = 911.44$; $\chi^2 = 10.67$, $df = 6$ ($P = 0.10$); $I^2 = 44\%$), erreichte bei dieser Testung jedoch knapp nicht die vordefinierte Signifikanz von $p < 0,1$. Bei der visuellen Betrachtung der Verteilung von Mittelwertsdifferenzen und Standardabweichungen wurde ebenso klar, dass dies isoliert auf die Studie Duque (2019) zurückzuführen ist - diese wurde mit 41,6% stark gewichtet, lag jedoch im Gegensatz zu anderen Studien mit ihrer MWD dem Punkt keines Effektes näher. Da alle Studien einheitlich die MWD zugunsten der Laparoskopie verorteten und sich dabei lediglich in ihrem Signifikanzniveau unterschieden, wurde dies zum Anlass genommen auf Subgruppenanalysen zu verzichten, da die ergänzenden Analysemethoden keinen Grund für ungeklärte Heterogenität in besorgniserregendem Maße aufzeigten

abweichende Werte und war der Hauptfaktor für die Heterogenität. Ihr Ausschluss reduzierte die Heterogenität deutlich ($\text{Tau}^2 = 0.55$; $\text{Chi}^2 = 3.02$, $\text{df} = 2$ ($P = 0.22$); $I^2 = 34\%$). Dementsprechend sind alle nun folgenden Subgruppenanalysen nur begrenzt aussagekräftig, da sie von dieser Studie stark beeinflusst werden – insbesondere, da diese Subgruppenanalysen nur mit einer geringen Studienzahl durchgeführt wurden.

Subgruppenanalysen nach Tumorstadium, Vorhandensein von Rektumkarzinomen, Risiko für Bias und getrennt nach ITT- oder per protocol-Analysemethode ergaben keine signifikanten Subgruppendifferenzen oder klare Ursachen für die Heterogenität:

- **Subgruppenanalyse gemäß Tumorstadium** (Abb. 3.6-1): zwei Studien berichteten den Ausschluss des Stadiums IV. Heterogenität war innerhalb der Gruppe der Stadien I-III präsent ($I^2 = 98\%$, $p < 0.00001$), wohingegen in der Untergruppe mit fehlenden Informationen zum Tumorstadium eine große Homogenität verzeichnet werden konnte ($I^2 = 0\%$, $p < 0.00001$). Die Inspektion der Konfidenzintervalle ergab aber ein Überlappen der Konfidenzintervalle der Subgruppen und die Testung auf Subgruppendifferenzen viel negativ aus ($I^2 = 14.7\%$, $p = 0.28$).
- **Subgruppenanalyse gemäß Einschluss von Rektumkarzinomen** (Abb. 3.6-2): Einschluss von Rektumkarzinomen wie auch der Ausschluss wurde jeweils von zwei Studien vorgenommen, dabei war Heterogenität in der Gruppe mit Ausschluss deutlich präsenter ($I^2 = 98\%$, $p < 0.00001$) als in derjenigen mit Einschluss ($I^2 = 0\%$, $p < 0.00001$). Insgesamt zeigte sich aber ein niedriges $I^2 = 14.7\%$ ($p = 0.28$).
- **Subgruppenanalyse gemäß Risiko für Bias** (Abb. 3.6-3): es erfolgte die Aufteilung in eine Studie mit hohem, zwei mit bedenklichem und einer mit niedrigem Risiko ergab gleichermaßen weder visuell noch statistisch Hinweise auf zugrundeliegende systematische Unterschiede (Testung auf Subgruppendifferenzen: $\text{Chi}^2 = 0.81$, $\text{df} = 2$ ($P = 0.67$), $I^2 = 0\%$).
- **Subgruppenanalyse gemäß Analysemethode** konvertierter Patienten (Per Protocol: zwei Studien, Keine Konversionen: zwei Studien) ergab keine signifikanten Ergebnisse (Testung auf Subgruppendifferenzen: $\text{Chi}^2 = 1.22$, $\text{df} = 1$ ($P = 0.27$), $I^2 = 17.9\%$).

Eine Analyse getrennt nach Erscheinungsjahr wurde nicht durchgeführt, da alle Studien ab dem Jahr 2011 veröffentlicht wurden.

Zusammenfassend zeigten sich keine positiven Testungen auf Subgruppendifferenzen. Somit war die Heterogenität der TNF α -Ergebnisse im Zeitraum 3–9 Stunden hauptsächlich durch Zhu (2017) bedingt. Ob diese Heterogenität auf tatsächliche Variabilität in Studienpopulation oder Methodik zurückzuführen war, blieb bei der geringen Studienzahl unklar. Aufgrund dieser Inkonsistenz wurde die Ergebnisqualität gemäß GRADE herabgestuft.

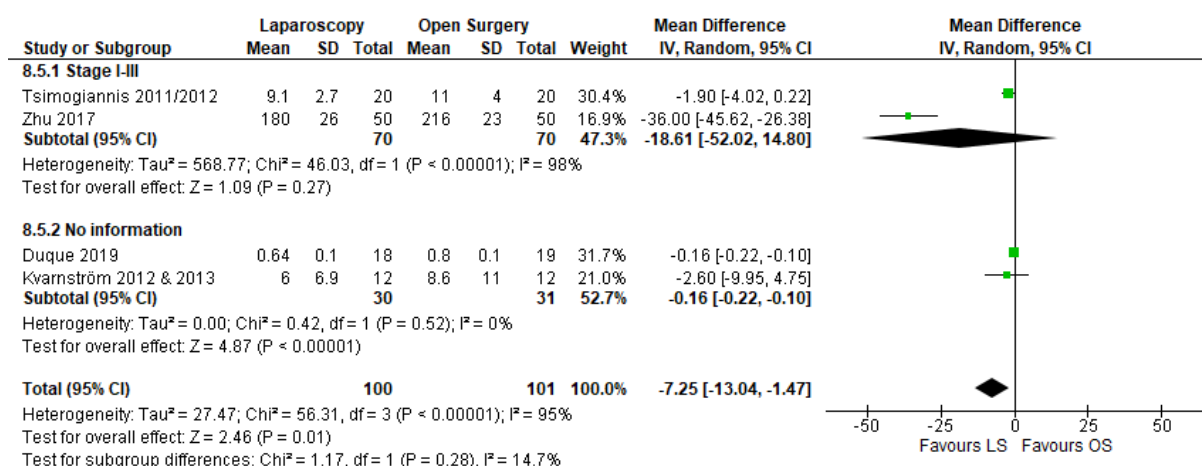


Abbildung 3.6-1: Forest plot mit Subgruppenanalysen aufgeteilt nach Stadium I-III versus No information für Parameter TNF α bei 3-9h

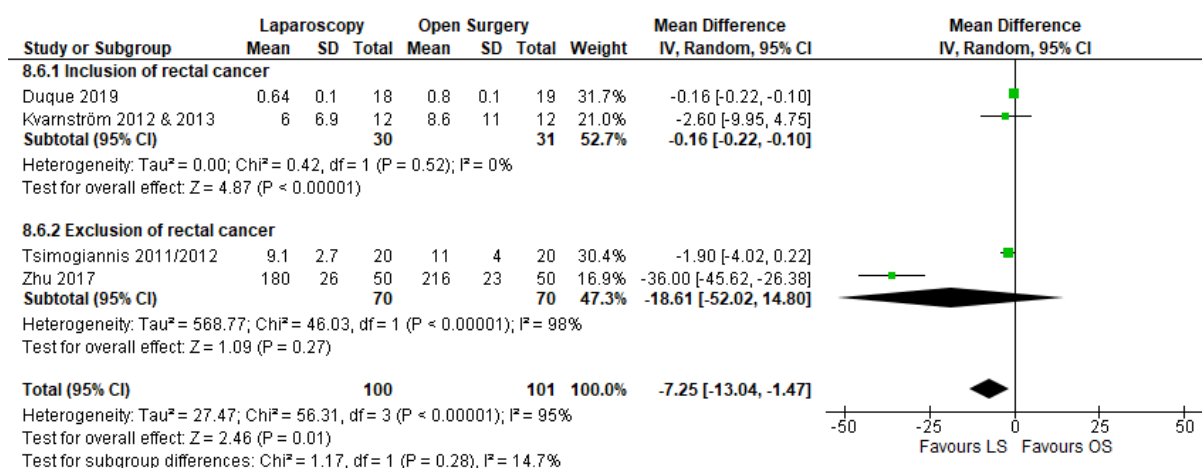


Abbildung 3.6-2: Forest plot mit Subgruppenanalysen aufgeteilt nach Einschluss von Rektumkarzinomen versus Ausschluss von Rektumkarzinomen für Parameter TNF α bei 3-9h

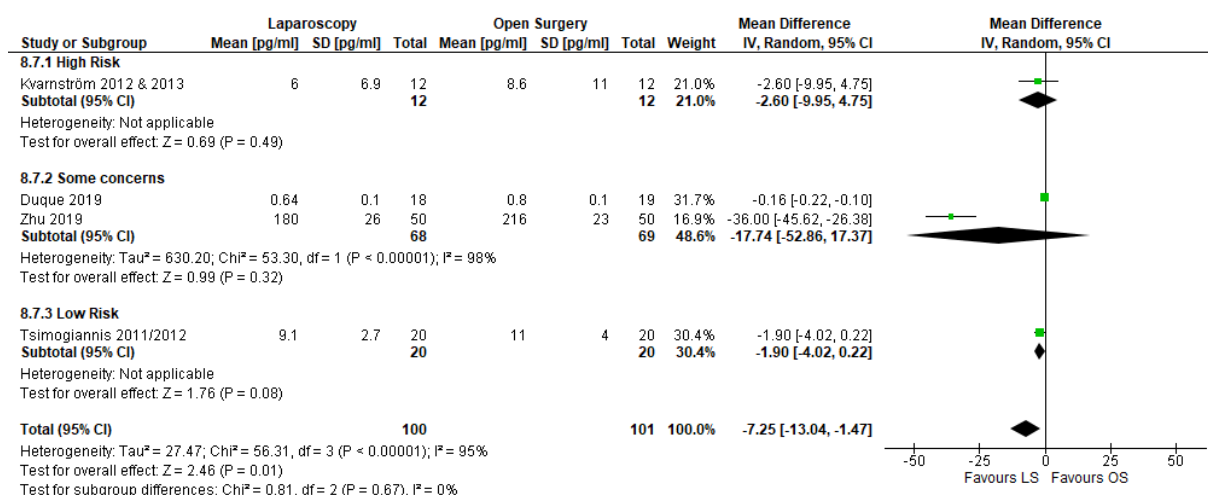


Abbildung 3.6-3: Forest plot mit Subgruppenanalysen aufgeteilt nach hohem versus bedenkl-chem versus niedriges Risiko für Bias für Parameter TNF α bei 3-9h

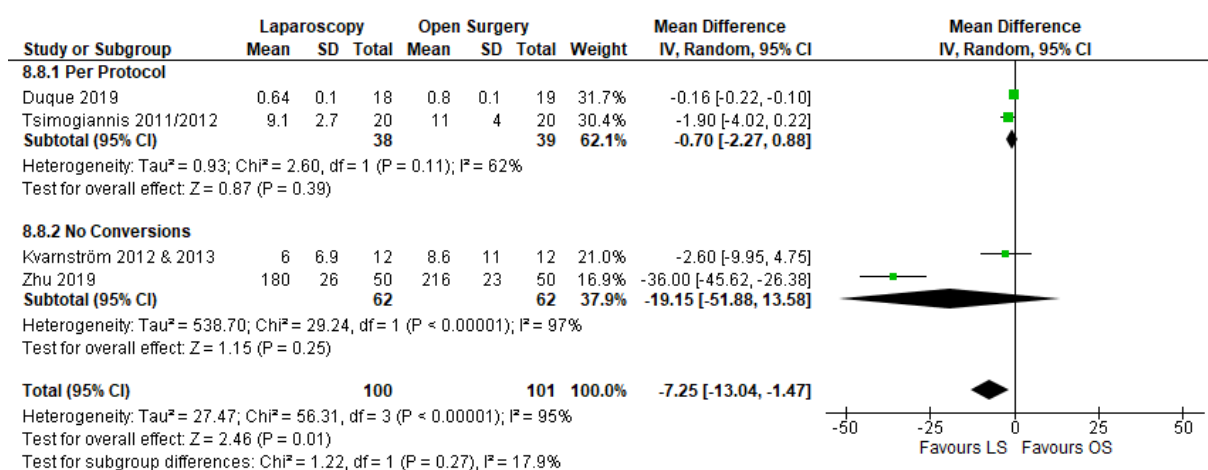


Abbildung 3.6-4: Forest plot mit Subgruppenanalysen aufgeteilt nach Ausschluss konvertierter Patienten (per protocol analysis) versus nicht Vorhandensein von Konversionen für Parameter TNF α bei 3-9h

3.6.2 Subgruppenanalysen zu TNF α zum Zeitraum POD1

Die Gesamtheterogenität von TNF α zum Zeitpunkt POD1 betrug eine erhebliche Menge (I² = 90%, p<0,00001), sodass die folgenden Subgruppenanalysen durchgeführt wurden. Da ein identisches Set an Studien, welches bereits zum Zeitraum 3-9h zur Analyse beitrug, auch beim Zeitraum POD1 die Datengrundlage bildete, sind alle Aufteilungen und Ergebnisse in Subgruppen analog zu jenen bereits obig Präsentierten. Wie im vorangegangenen Kapitel bereits diskutiert, ist Heterogenität hauptsächlich aufgrund der Studie von Zhu (2017) präsent. Auch hier verringerte sich die Heterogenität nach statistischen Tests deutlich bei Ausschluss dieser Studie (Tau² = 0.00; Chi² = 0.14, df = 2 (P = 0.93); I² = 0%).

Zusammenfassend zeigten sich keine positiven Testungen auf Subgruppendifferenzen. Somit war die Heterogenität der TNF α -Ergebnisse an POD1 ebenfalls hauptsächlich durch Zhu (2017) bedingt. Ursachen von Heterogenität verblieben weiterhin unklar, sodass aufgrund dieser Inkonsistenz die Ergebnisqualität gemäß GRADE herabgestuft wurde.

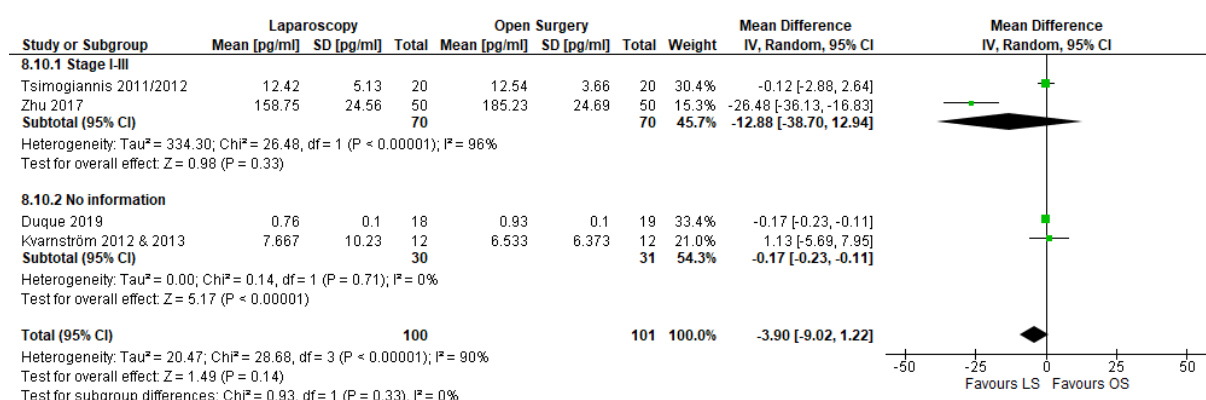


Abbildung 3.6-5: Forest plot mit Subgruppenanalysen aufgeteilt nach Stadium I-III versus No information für Parameter TNF α bei POD1

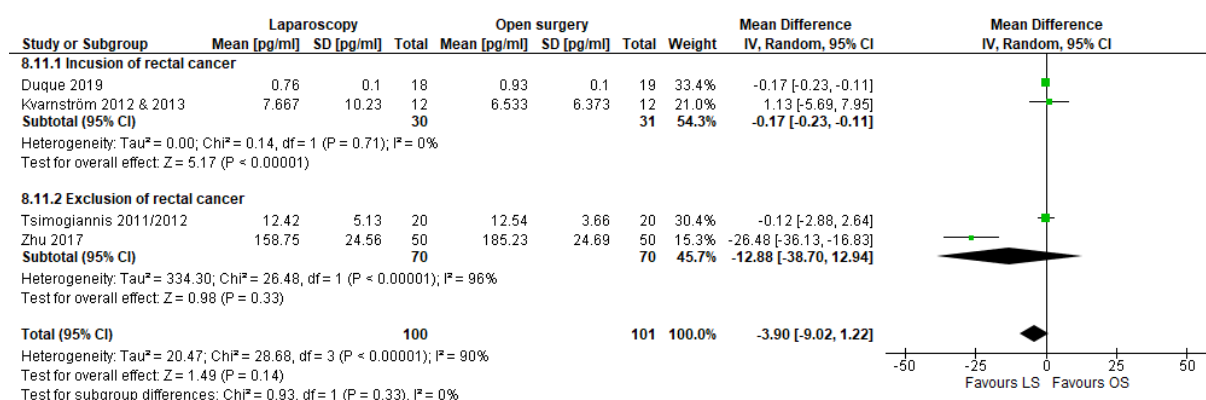


Abbildung 3.6-6: Forest plot mit Subgruppenanalysen aufgeteilt nach Einschluss von Rektumkarzinomen versus Ausschluss von Rektumkarzinomen für Parameter TNF α bei POD1

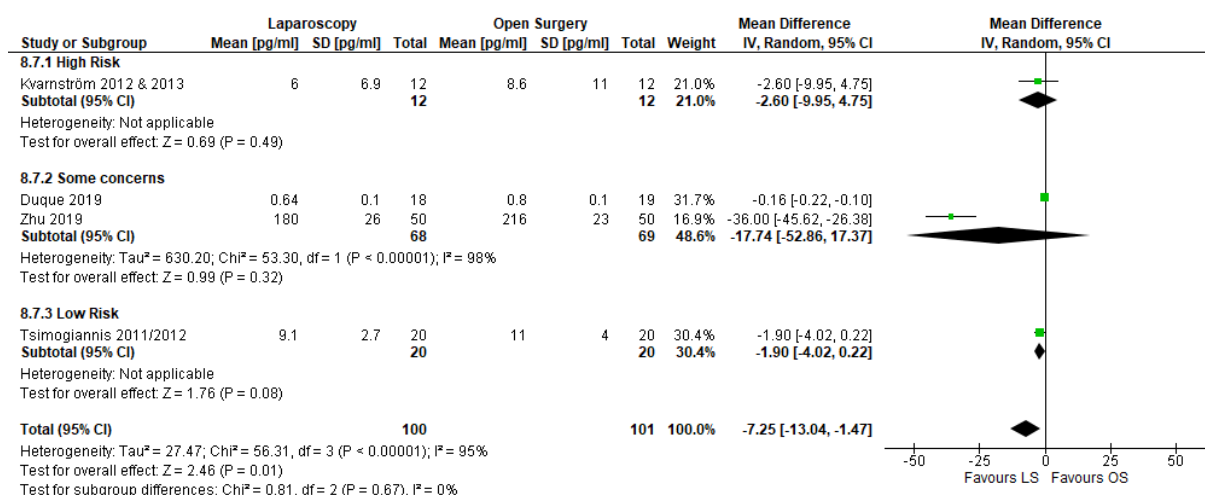


Abbildung 3.6-7: Forest plot mit Subgruppenanalysen aufgeteilt nach hohem versus bedenklichem versus niedriges Risiko für Bias für Parameter TNF α bei POD1

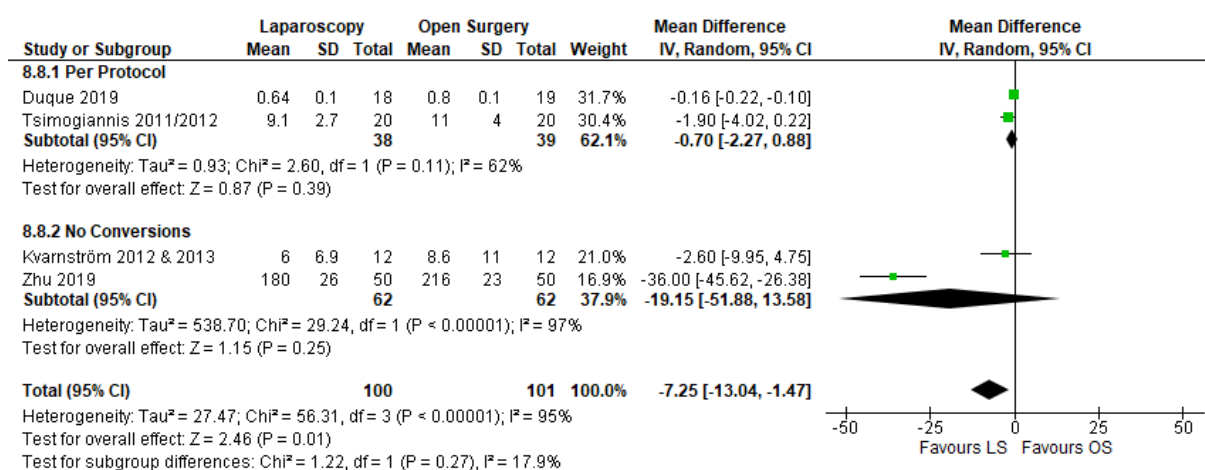


Abbildung 3.6-8: Forest plot mit Subgruppenanalysen aufgeteilt nach Ausschluss konvertierter Patienten (per protocol analysis) versus nicht Vorhandensein von Konversionen für Parameter TNF α bei POD1

3.6.3 Subgruppenanalysen zu CRP zum Zeitraum 3-9h

Zum Zeitraum 3-9h nach Operation wurde ein erhebliches Ausmaß an Heterogenität festgestellt (Tau² = 2.70; Chi² = 34.87, df = 4 (p < 0,00001); I² = 89%) Demzufolge wurden Subgruppenanalysen zu den vordefinierten Aspekten durchgeführt:

- **Subgruppenanalyse gemäß Erscheinungsjahr** (Abb. 3.6-9): eine Gruppe beinhaltet lediglich eine Studie veröffentlicht vor 2010, die andere Gruppe vier Studien mit Veröffentlichung seit 2010. Der Test auf Subgruppendifferenzen ergab ein nicht signifikantes Ergebnis (p=0,33), I² = 0% und sich klar überlappende Konfidenzintervalle weisen diesen Faktor nicht als Quelle von Heterogenität aus.

- **Subgruppenanalysen gemäß Tumorstadien** (Abb. 3.6-10): Zwei Studien schlossen lediglich die Stadien I-III ein, zwei weitere die Stadien I-IV, und eine Studie machte hierzu keine Angaben. Die Subgruppen mit Stadien I-III und Stadium I-IV kamen zu nicht signifikanten Ergebnissen hinsichtlich Interventionsgruppenunterschieden, wohingegen die Studie ohne Informationen ein signifikantes Ergebnis zugunsten der Laparoskopie zeigte. Der p-Wert zur Testung auf Homogenität fiel mit $p=0.08$ signifikant aus, sodass Heterogenität angenommen wurde. Das Ergebnis der Testung auf Subgruppendifferenzen $I^2 = 59,8\%$ war als moderat zu werten. Die Tatsache, dass die Studie von Duque (2019) als Einzige zur Subgruppe "Keine Information" beitrug und sich zwar in der Signifikanz ihrer Aussage von den beiden anderen Subgruppen unterschied, aber ohne Informationen zu den Stadien in ihrer Aussage nicht interpretierbar war, gilt es zu beachten, ebenso wie die erhebliche Heterogenität innerhalb der zwei Studien der Subgruppe "Stadium I-III" ($I^2 = 50\%$, $p=0,0008$).
- **Subgruppenanalysen gemäß Einschluss von Rektumkarzinomen** (Abb. 3.6-11): die Analysen fielen ebenso nicht signifikant aus ($p=0,27$) bei niedrigem $I^2 = 18,3\%$.
- **Subgruppenanalysen gemäß Risiko für Bias** (Abb. 3.6-12): es zeigte sich ein I^2 von 0% über beide Subgruppen ($p=0,62$) mit überlappenden Konfidenzintervallen.
- **Subgruppenanalyse gemäß Analysemethode** (Abb. 3.6-13): die Aufteilung erfolgte in eine per-protocol-Analysegruppe und eine Gruppe ohne Konversionen. Die Analyse sowie überlappende Konfidenzintervalle erbrachten eine geringe Wahrscheinlichkeit dafür, dass die beobachtete Heterogenität auf diese Unterschiede zurückzuführen war ($I^2 = 0\%$, $p=0,85$).

Zusammenfassend konnte keine eindeutigere Quelle für Heterogenität aufgrund von Subgruppenunterschieden gefunden werden. Einen höheren Anteil an wahren Unterschieden (repräsentiert durch ein moderates $I^2 = 59.8\%$) konnte lediglich bei Aufteilung nach Tumorstadien beobachtet werden, auch wenn hier hohe Heterogenität insbesondere bereits innerhalb der Subgruppen vorhanden war und die einzige Untergruppe, die ein abweichend signifikantes Ergebnis zwischen den Operationsmethoden fand, jene mit nur einer Studie und ohne Informationen zum Stadium war. Somit war dieser fragliche Unterschied in Tumorstadien schwer interpretierbar und wahrscheinlich nicht ursächlich für die vorhandene Heterogenität dieser Messung. Eine qualitative Veränderung der Signifikanz lag bei keiner der Subgruppen vor. Infolgedessen wurde aufgrund von Inkonsistenz die Qualität des Ergebnisses nach der GRADE Wertung um ein Level herabgestuft.

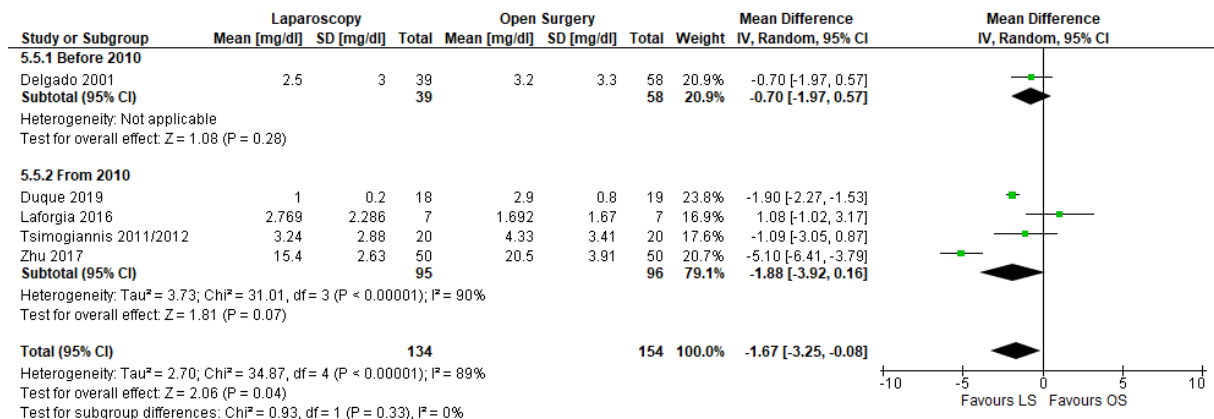


Abbildung 3.6-9: Forest plot mit Subgruppenanalysen aufgeteilt nach Erscheinungsjahr vor 2010 versus ab 2010 für Parameter CRP bei 3-9h

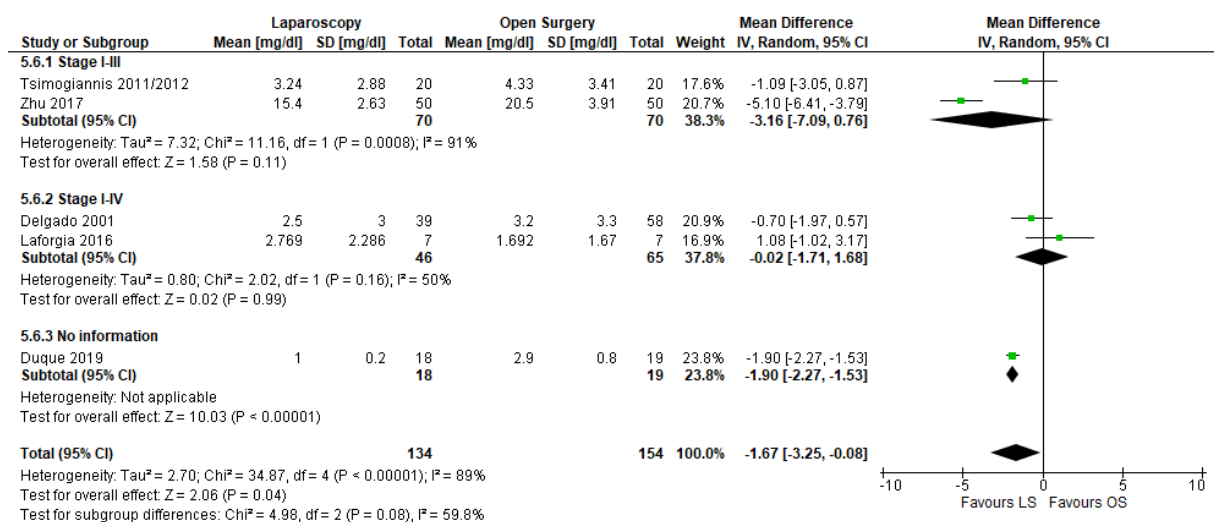


Abbildung 3.6-10: Forest plot mit Subgruppenanalysen aufgeteilt nach Stadium I-III versus I-IV versus No information für Parameter CRP bei 3-9h

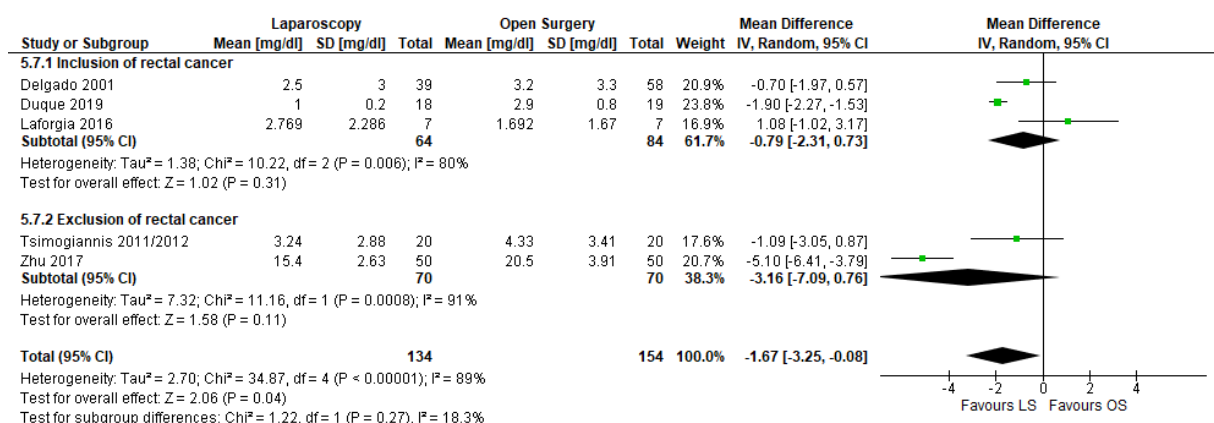


Abbildung 3.6-11: Forest plot mit Subgruppenanalysen aufgeteilt nach Einschluss von Rektumkarzinomen versus Ausschluss von Rektumkarzinomen für Parameter CRP bei 3-9h

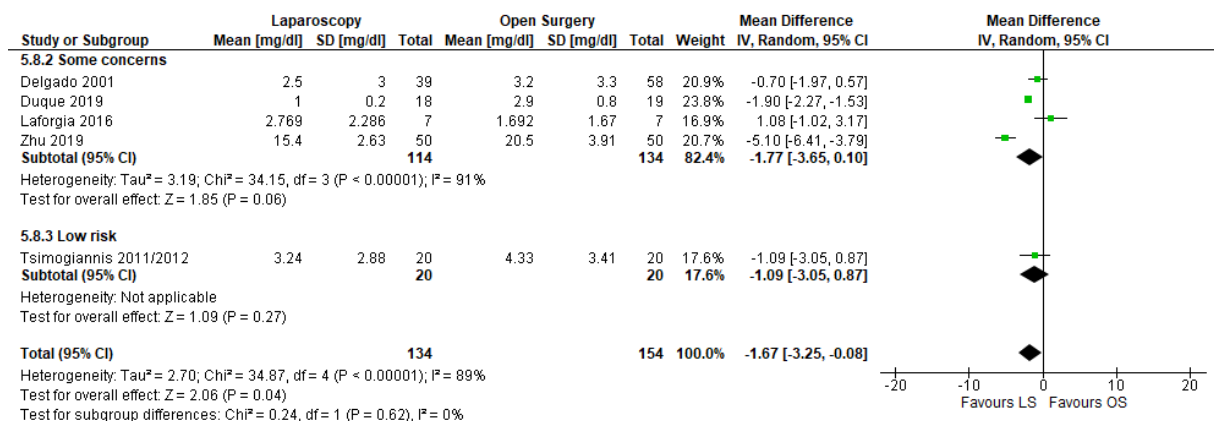


Abbildung 3.6-12: Forest plot mit Subgruppenanalysen aufgeteilt nach hohem versus bedenklichem versus niedriges Risiko für Bias für Parameter CRP bei 3-9h

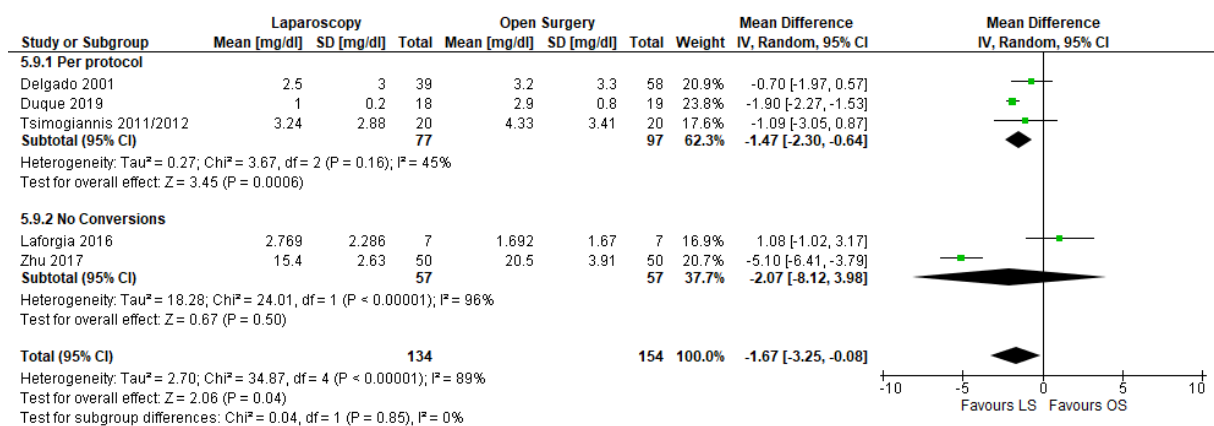


Abbildung 3.6-13: Forest plot mit Subgruppenanalysen aufgeteilt nach Ausschluss konvertierter Patienten (per protocol analysis) versus nicht Vorhandensein von Konversionen für Parameter CRP bei 3-9h

3.6.4 Subgruppenanalysen zu CRP zum Zeitraum POD1

Die Metaanalyse zur Konzentration des C-reaktiven Proteins zum Zeitpunkt POD1 ging mit einer Heterogenität von $I^2 = 72\%$ einher, sodass die sieben beitragenden Studien der Hauptanalyse¹⁰ in Form von Subgruppenanalysen aufgeteilt wurden, um potenzielle Quellen tatsächlicher Unterschiede zu identifizieren.

- **Subgruppenanalyse gemäß Erscheinungsjahr** (Abb. 3.6-14): eine Studie wurden vor 2010 veröffentlicht, die restlichen sechs Studien ab 2010. Der Test auf

¹⁰ Die Studien Hasegawa (2003), Kim (2011), Wang (2012) und Wu (2003/04) wurden nicht in die Subgruppenanalysen einbezogen, da sie nicht Teil der Hauptanalyse waren aufgrund unrealistischer Einheiten oder fehlender Einheitsangaben

Subgruppendifferenzen war hier signifikant und zeigte ein hohes I^2 ($\text{Chi}^2 = 8,32$, $\text{df} = 1$ ($p = 0,004$), $I^2 = 88,0\%$). Visuell unterschieden sich die beiden Gruppen dahingehend, dass die Studie mit Veröffentlichung vor 2010 keine signifikante MWD zwischen den Gruppen fand, wohingegen die Studien ab 2010 gesammelt zu einem signifikanten Unterschied kamen.

- **Subgruppenanalysen gemäß Einschluss des Stadiums IV** (Abb. 3.6-15): Die Trennung führte zu einem nicht signifikanten Unterschied in der Untergruppe mit Einschluss des Stadiums IV, wohingegen ein signifikanter Unterschied bei den anderen beiden Subgruppen weiterhin vorhanden war (Stadium I-III: drei Studien, Stadium I-IV: zwei Studien, keine Information: zwei Studien). Dieser Unterschied spiegelte sich auch im auffälligen Test auf Subgruppendifferenzen wider ($I^2 = 90,1\%$, $p < 0,0001$). Das Konfidenzintervall der Gruppe "Stadium IV" überlappte sich nicht mit jenen der anderen beiden Gruppen und wies damit auf jene Gruppe hin, welche Heterogenität verursachte
- **Subgruppenanalysen gemäß Einschluss von Rektumkarzinomen** (Abb. 3.6-16): die Testung auf Subgruppendifferenzen zeigten einen hohen Anteil wahrer Varianz an der gesamten beobachteten Varianz ($I^2 = 85,7\%$, $p = 0,008$). Jedoch überlappten sich die Konfidenzintervalle beider Subgruppen auch nach Trennung und zeigten konsistent eine im Mittel niedrigere Konzentration von CRP nach Laparoskopie an
- **Subgruppenanalysen gemäß Risiko für Bias** (Abb. 3.6-17): alle Subgruppen zeigten eine weiterhin signifikant niedrigere Konzentration in der LS-Gruppe mit überlappenden Konfidenzintervallen. Dies wurde auch in der unauffälligen Testung auf Subgruppendifferenzen deutlich ($\text{Chi}^2 = 0,35$, $\text{df} = 2$ ($p = 0,84$), $I^2 = 0\%$)
- **Subgruppenanalyse gemäß Analysemethode** (Abb. 3.6-18): der Test auf Subgruppendifferenzen ergab ein nicht-signifikantes Ergebnis ($I^2 = 11,6\%$, $p = 0,32$). Konfidenzintervalle überlappten sich. In der Gruppe der per Protokoll Analysierten ergab sich eine Änderung des Signifikanzniveaus hin zu einem nicht signifikanten Ergebnis bei jedoch hoher Heterogenität innerhalb der Subgruppe.

Zusammenfassend konnten Publikationsjahr, der Ein- oder Ausschluss rektaler Karzinome, das Risiko für Bias oder die Analysemethode konvertierter Patienten nicht als Grundlagen für eine Erklärung beobachteter Heterogenität der Analyse des CRPs bei POD1 dienen. Jedoch erbrachten Studien mit Begrenzung auf die Stadien I-III ein signifikantes Ergebnis zugunsten der Laparoskopie, wohingegen die Subgruppe mit Stadien I-IV keine Signifikanz aufzeigte. Dies kann als Hinweis gewertet werden, dass zwar bei Patienten bis zum Stadium

III die Wahl der Laparoskopie zu einer niedrigeren Konzentration des CRPs an POD1 führt, dies jedoch nicht mehr bei Einschluss auch des Stadiums IV zu beobachten ist.

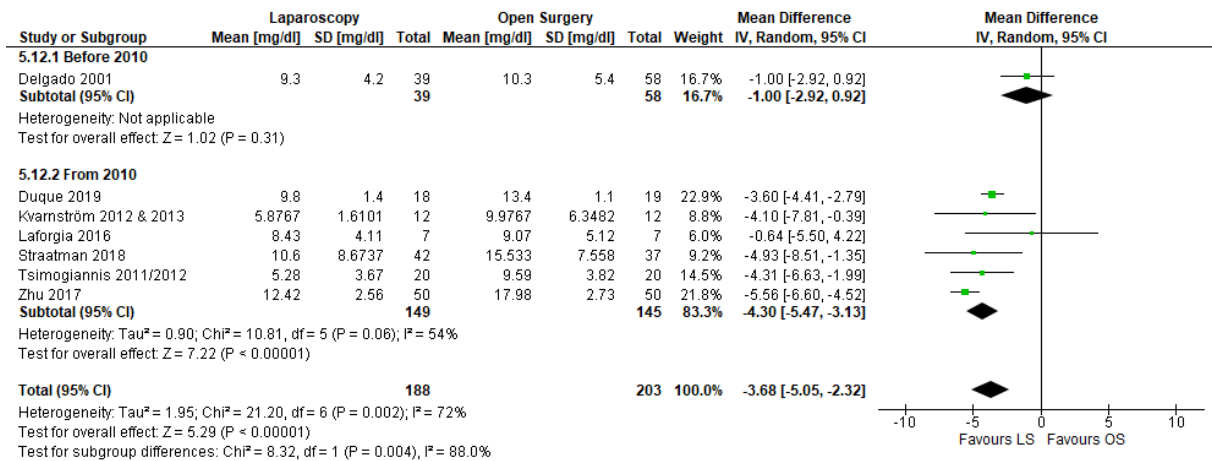


Abbildung 3.6-14: Forest plot mit Subgruppenanalysen aufgeteilt nach Erscheinungsjahr vor 2010 versus ab 2010 für Parameter CRP bei POD1

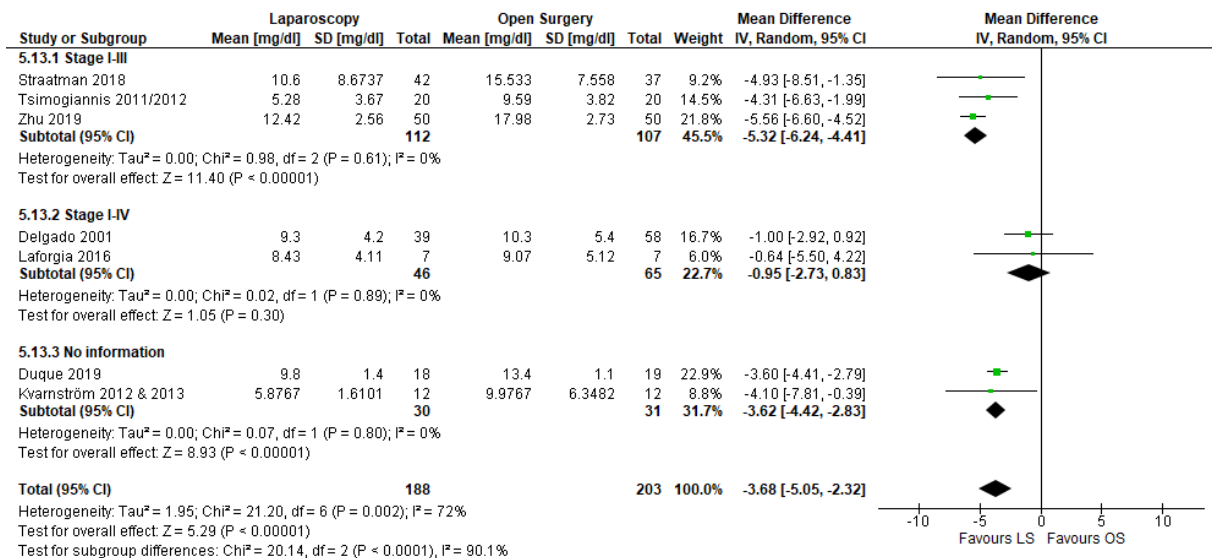


Abbildung 3.6-15: Forest plot mit Subgruppenanalysen aufgeteilt nach Stadium I-III versus I-IV versus No information für Parameter CRP bei POD1

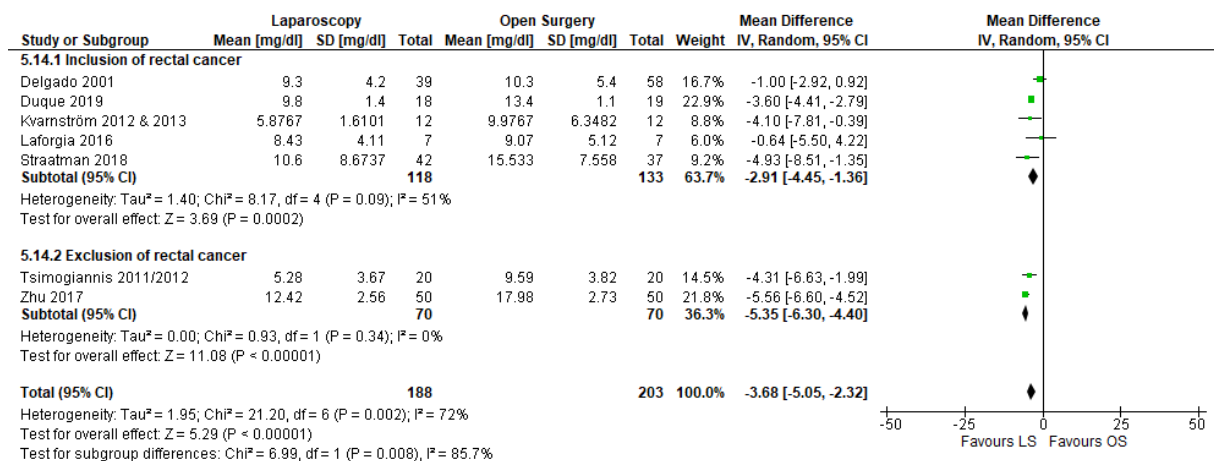


Abbildung 3.6-16: Forest plot mit Subgruppenanalysen aufgeteilt nach Einschluss von Rektumkarzinomen versus Ausschluss von Rektumkarzinomen für Parameter CRP bei POD1

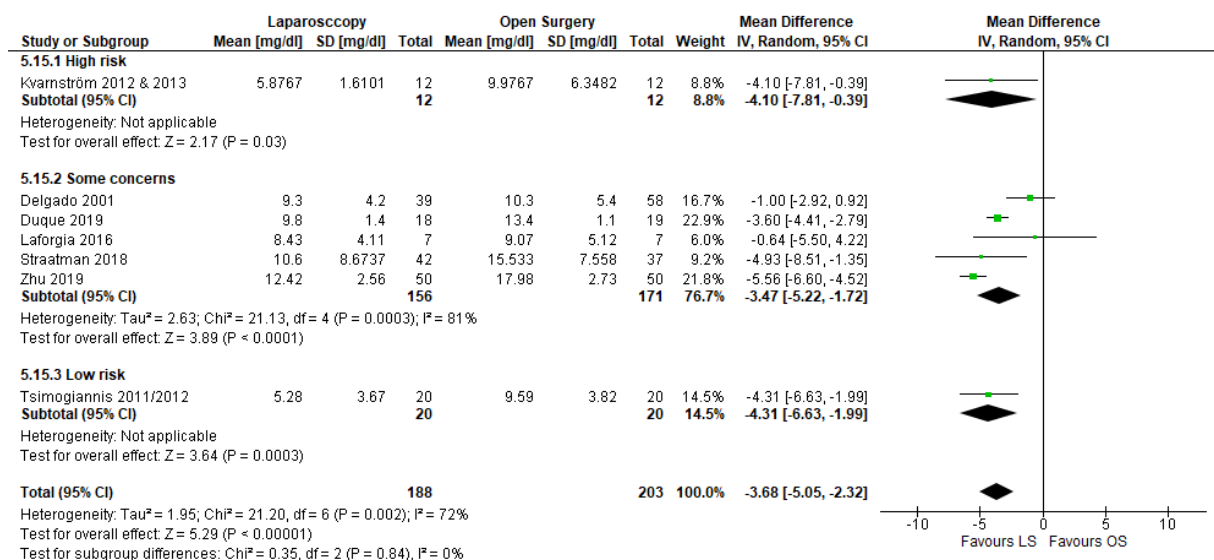


Abbildung 3.6-17: Forest plot mit Subgruppenanalysen aufgeteilt nach hohes versus bedenkliches versus niedriges Risiko für Bias für Parameter CRP bei POD1

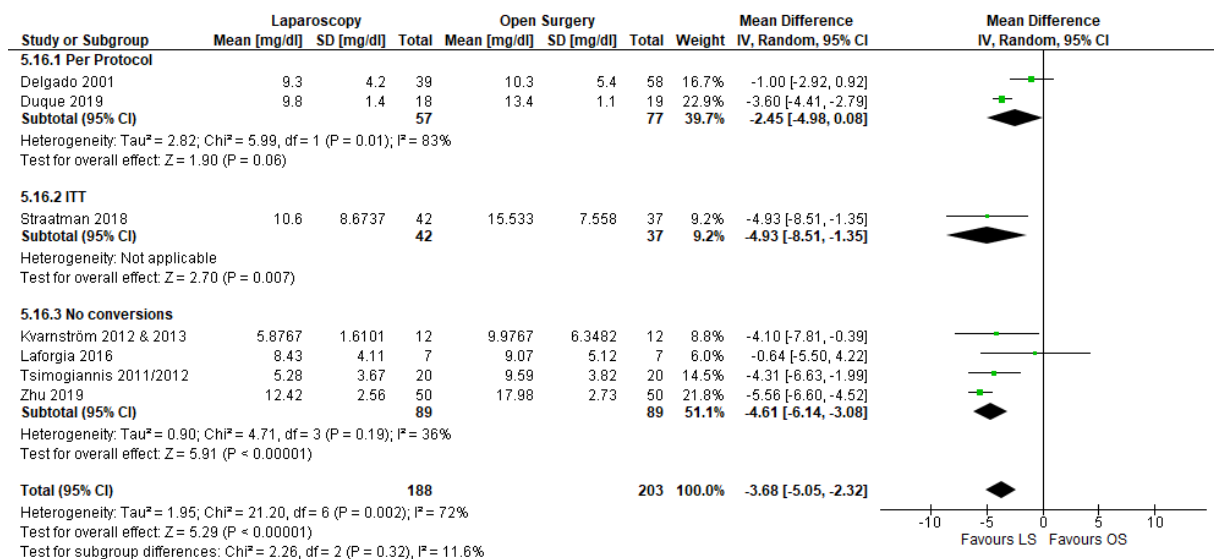


Abbildung 3.6-18: Forest plot mit Subgruppenanalysen aufgeteilt nach Ausschluss konvertierter Patienten (per protocol analysis) versus Verbleib in der laparoskopischen Interventionsgruppe (intention to treat analysis) versus nicht Vorhandensein von Konversionen für Parameter CRP bei POD1

3.6.5 Subgruppenanalysen zu WBC zum Zeitraum POD1

Die Metaanalyse zu WBC erbrachte an POD1 ein Ergebnis mit einem erheblichen Maß an Heterogenität ($I^2 = 93\%$, $p < 0,00001$), sodass explorative Subgruppenanalysen durchgeführt wurden:

- **Subgruppenanalysen gemäß Erscheinungsjahr** (Abb. 3.6-19): die Testung auf Subgruppendifferenzen erbrachte kein signifikantes Ergebnis ($I^2 = 0\%$, $p = 0,97$), die Konfidenzintervalle der Mittelwertdifferenzen der Untergruppen überlappten sich
- **Subgruppenanalysen gemäß Einschluss des Stadiums IV** (Abb. 3.6-20): Drei Studien begrenzten ihre eingeschlossenen Patienten auf die Stadien nach UICC I-III, eine weitere Studie schloss alle Stadien I-IV ein, während zu einer Studie diesbezüglich keine Informationen verfügbar waren. Der Test auf Subgruppendifferenzen ergab ein $I^2 = 94,2\%$ mit einem signifikanten $p < 0,00001$, hinweisend auf das Vorhandensein tatsächlicher Gruppenunterschiede. Jede der Subgruppen kam dabei zu einem unterschiedlichen Ergebnis hinsichtlich der Richtung und des Niveaus der Signifikanz: während die Gruppe mit Ausschluss des Stadiums IV keinen signifikanten Unterschied zwischen den Interventionsgruppen fand, kam die Gruppe mit Einschluss des Stadiums IV zu einem signifikanten Ergebnis mit höheren Leukozyten-Zellzahlen in der laparoskopischen Gruppe und damit zugunsten der offenen Chirurgie. Die Studie ohne verfügbare

Informationen jedoch erbrachte ein signifikantes Ergebnis zugunsten der laparoskopischen Chirurgie mit milderer postoperativer Leukozytose.

- **Subgruppenanalyse gemäß Einschluss von Rektumkarzinomen** (Abb. 3.6-21): kein signifikantes Ergebnis wurde beobachtet (Test auf Subgruppendifferenzen: $\text{Chi}^2 = 0,14$, $\text{df} = 1$ ($P = 0,71$), $I^2 = 0\%$)
- **Subgruppenanalyse gemäß Risiko für Bias** (Abb. 3.6-22): kein signifikantes Ergebnis wurde beobachtet ($I^2 = 0\%$, $p=0,64$)
- **Subgruppenanalyse gemäß Analysemethode** (Abb. 3.6-23): Diese Aufteilung erbrachte weiterhin überlappende Konfidenzintervalle der Subgruppen und dazu kongruentem niedrigen I^2 bei hohem p-Wert ($I^2 = 0\%$, $p=0,70$)

Zusammenfassend zeigte sich ein auffälliges visuelles wie auch statistisches Ergebnis bei Aufteilung nach Tumorstadien. Damit besteht die Möglichkeit, dass die Wahl der Operationmethode Einfluss auf die WBC-Zahl an POD1 hat, wenn das Stadium IV eingeschlossen wird, jedoch nicht bei Begrenzung auf die Stadien I-III. Jedoch ist die Validität dieser Subgruppenanalyse beschränkt: einerseits, da teils jeweils nur eine Studie je Subgruppe vorhanden war, was Rückschlüsse auf eine Allgemeinheit kaum möglich macht. Andererseits zeigte auch die Subgruppe ohne weitere Angaben zum Ein- oder Ausschluss eine Abweichung von den Ergebnissen der anderen beiden Subgruppen, eine Einordnung dieses Ergebnisses ist jedoch aufgrund der fehlenden Information nicht möglich. Insgesamt könnte das zugrundeliegende Stadium somit ein beeinflussender Faktor sein, welcher bei gemeinsamer Analyse dementsprechend Heterogenität erzeugt. Eine Analyse mit einer größeren Studienzahl wäre hier jedoch vonnöten. Diese vorliegenden Subgruppenanalysen können damit Heterogenität in dieser Analyse nur sehr eingeschränkt erklären, sodass nach GRADE aufgrund von Inkonsistenz die Qualität des Ergebnisses um ein Level herabgestuft wurde.

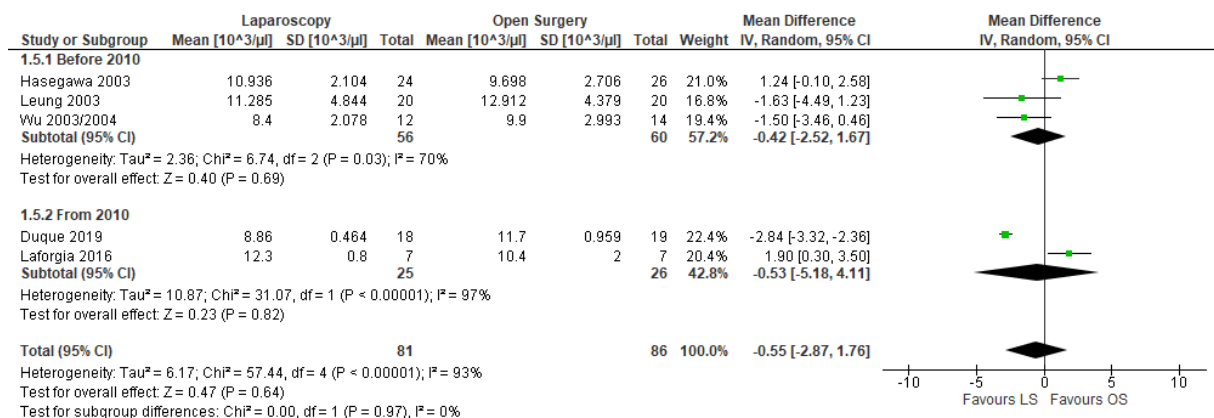


Abbildung 3.6-19: Forest plot mit Subgruppenanalysen aufgeteilt nach Erscheinungsjahr vor 2010 versus ab 2010 für Parameter WBC bei POD1

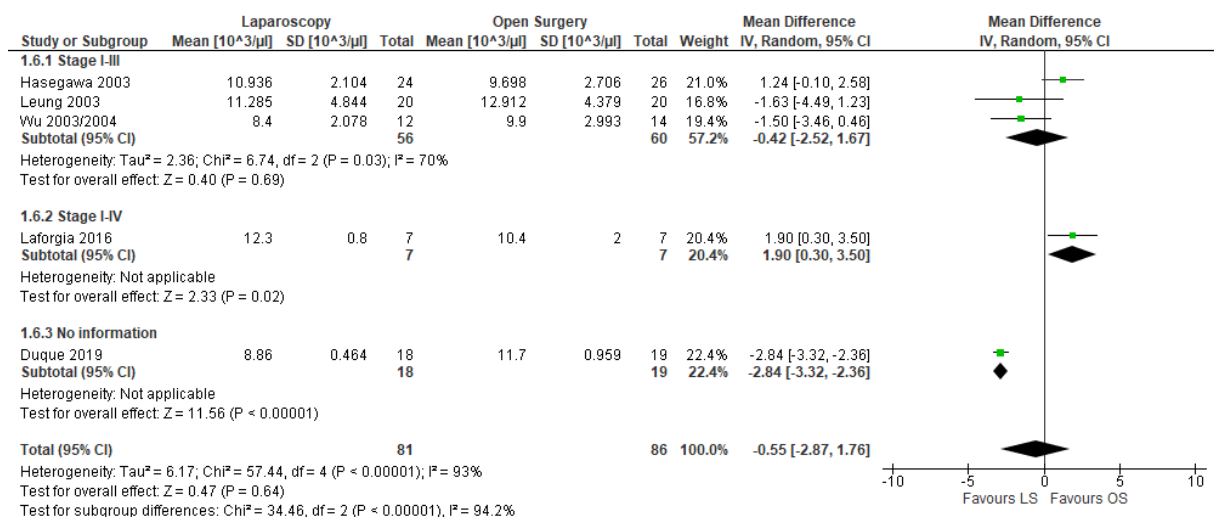


Abbildung 3.6-20: Forest plot mit Subgruppenanalysen aufgeteilt nach Stadium I-III versus I-IV versus No information für Parameter WBC bei POD1

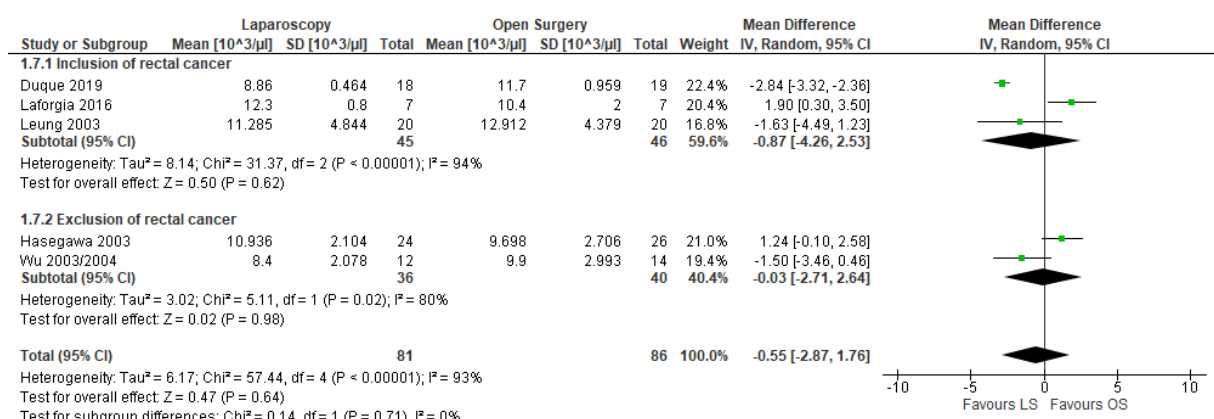


Abbildung 3.6-21: Forest plot mit Subgruppenanalysen aufgeteilt nach Einschluss von Rektumkarzinomen versus Ausschluss von Rektumkarzinomen für Parameter WBC bei POD1

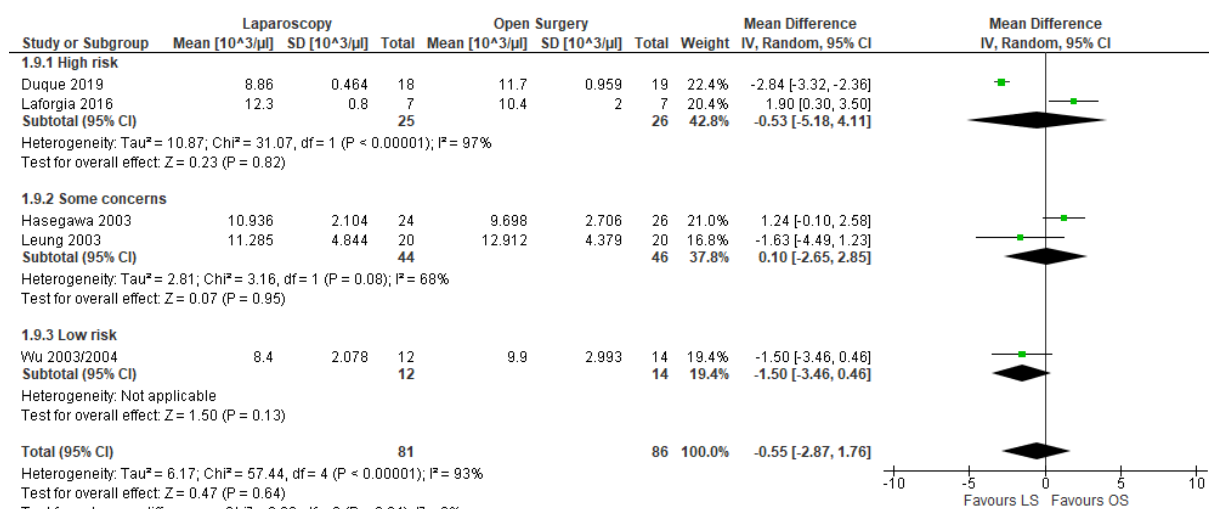


Abbildung 3.6-22: Forest plot mit Subgruppenanalysen aufgeteilt nach hohem versus bedenklichem versus niedriges Risiko für Bias für Parameter WBC bei POD1

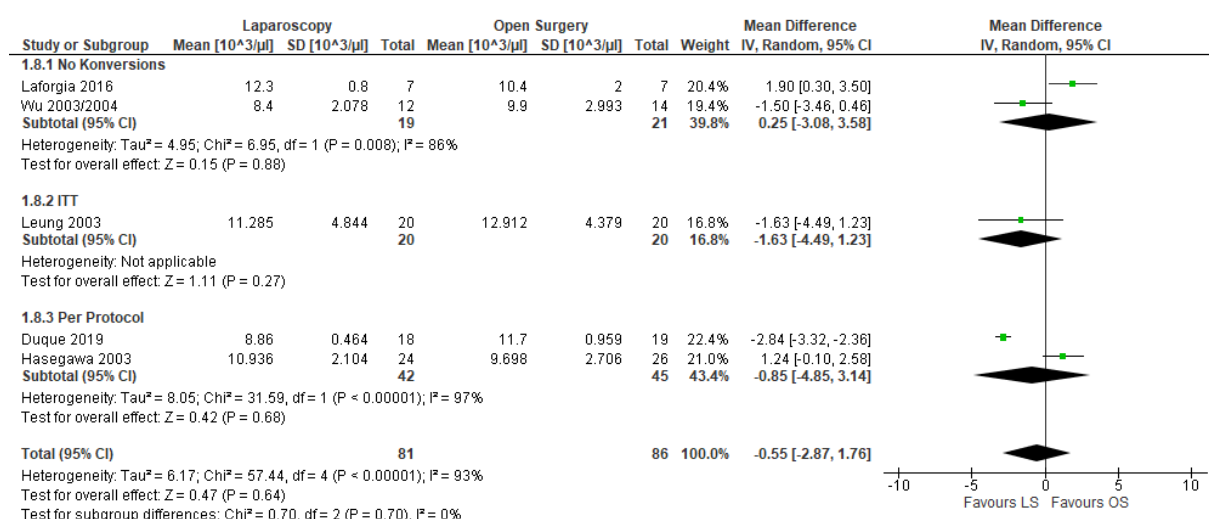


Abbildung 3.6-23: Forest plot mit Subgruppenanalysen aufgeteilt nach Ausschluss konvertierter Patienten (per protocol analysis) versus nicht Vorhandensein von Konversionen für Parameter WBC bei POD1

3.7 Ergebnisse der GRADE-Bewertung

Die GRADE-Wertung wurde für alle durchgeführten Metaanalysen vorgenommen. Die folgende Tabelle 3.7-1 soll die so bewertete Qualität der Ergebnisse in übersichtlicher Weise darstellen. Wertungen erfolgten in den fünf Domänen Risiko für Bias, Inkonsistenz, Indirektheit, Impräzision und Publikationsbias. Gewertet wurde als nicht schwerwiegend, wenn ein überwiegender Teil der Studien keine Mängel in diesem Bereich aufwies. Wurde eine Domäne als mangelhaft angesehen, erfolgte die Einschätzung als schwerwiegend. Diese Entscheidungen werden im folgenden Kapitel begründet. Keine Erläuterungen sind bei Herabstufungen innerhalb der Domäne Risiko für Bias angegeben, da für ausführliche Beschreibungen zu Risiken für Bias auf das korrespondierende Kapitel 3.5 verwiesen wird.

Parameter	Studien	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Publikationsbias	Sicherheit
IL-6 0-2h	3	Nicht schwerwiegend	Schwerwiegend	Nicht schwerwiegend	Nicht schwerwiegend	Keine	⊕⊕⊕ Moderat
IL-6 3-9h	7	Schwerwiegend	Nicht schwerwiegend	Nicht schwerwiegend	Nicht schwerwiegend	Keine	⊕⊕⊕ Moderat
IL-6 POD1	8	Schwerwiegend	Nicht schwerwiegend	Nicht schwerwiegend	Nicht schwerwiegend	Keine	⊕⊕⊕ Moderat
IL-6 POD2	2	Nicht schwerwiegend	Nicht schwerwiegend	Nicht schwerwiegend	Schwerwiegend	Keine	⊕⊕⊕ Moderat
IL-6 POD6-8	2	Nicht schwerwiegend	Nicht schwerwiegend	Nicht schwerwiegend	Schwerwiegend	Keine	⊕⊕⊕ Moderat
IL-8 0-2h	2	Nicht schwerwiegend	Nicht schwerwiegend	Nicht schwerwiegend	Schwerwiegend	Keine	⊕⊕⊕ Moderat
IL-8 3-9h	2	Schwerwiegend	Nicht schwerwiegend	Nicht schwerwiegend	Schwerwiegend	Keine	⊕⊕ Niedrig
IL-8 POD1	3	Schwerwiegend	Nicht schwerwiegend	Nicht schwerwiegend	Schwerwiegend	Keine	⊕⊕ Niedrig
TNFα 0-2h	2	Nicht schwerwiegend	Nicht schwerwiegend	Nicht schwerwiegend	Schwerwiegend	Keine	⊕⊕⊕ Moderat
TNFα 3-9h	4	Nicht schwerwiegend	Schwerwiegend	Nicht schwerwiegend	Nicht schwerwiegend	Keine	⊕⊕⊕ Moderat
TNFα POD1	4	Nicht schwerwiegend	Schwerwiegend	Nicht schwerwiegend	Nicht schwerwiegend	Keine	⊕⊕⊕ Moderat
CRP 0-2h	3	Nicht schwerwiegend	Nicht schwerwiegend	Nicht schwerwiegend	Nicht schwerwiegend	Keine	⊕⊕⊕⊕ Hoch
CRP 3-9h	5	Schwerwiegend	Schwerwiegend	Nicht schwerwiegend	Nicht schwerwiegend	Keine	⊕⊕ Niedrig
CRP POD1	7	Schwerwiegend	Nicht schwerwiegend	Nicht schwerwiegend	Nicht schwerwiegend	Keine	⊕⊕⊕ Moderat

Parameter	Studien	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Publikationsbias	Sicherheit
CRP POD2	2	Nicht schwerwiegend	Nicht schwerwiegend	Nicht schwerwiegend	Schwerwiegend	Keine	⊕⊕⊕ Moderat
CRP POD3	2	Schwerwiegend	Nicht schwerwiegend	Nicht schwerwiegend	Schwerwiegend	Keine	⊕⊕ Niedrig
VEGF 0-2h	2	Nicht schwerwiegend	Nicht schwerwiegend	Nicht schwerwiegend	Schwerwiegend	Keine	⊕⊕⊕ Moderat
VEGF POD1	3	Nicht schwerwiegend	Nicht schwerwiegend	Nicht schwerwiegend	Schwerwiegend	Keine	⊕⊕⊕ Moderat
WBC POD1	6	Schwerwiegend	Schwerwiegend	Nicht schwerwiegend	Nicht schwerwiegend	Keine	⊕⊕ Niedrig
WBC POD4	2	Nicht schwerwiegend	Nicht schwerwiegend	Nicht schwerwiegend	Schwerwiegend	Keine	⊕⊕⊕ Moderat
WBC POD6-8	3	Schwerwiegend	Nicht schwerwiegend	Nicht schwerwiegend	Nicht schwerwiegend	Keine	⊕⊕⊕ Moderat
Lymphozyten POD1	3	Nicht schwerwiegend	Nicht schwerwiegend	Nicht schwerwiegend	Schwerwiegend	Keine	⊕⊕⊕ Moderat
CD4+ T-Lymphozyten POD1	2	Nicht schwerwiegend	Nicht schwerwiegend	Nicht schwerwiegend	Schwerwiegend	Keine	⊕⊕⊕ Moderat
CD4/8 Ratio POD1	2	Nicht schwerwiegend	Nicht schwerwiegend	Nicht schwerwiegend	Schwerwiegend	Keine	⊕⊕⊕ Moderat
CD4/8 Ratio POD3	2	Nicht schwerwiegend	Nicht schwerwiegend	Nicht schwerwiegend	Schwerwiegend	Keine	⊕⊕⊕ Moderat
CD4/8 Ratio POD6-8	2	Nicht schwerwiegend	Nicht schwerwiegend	Nicht schwerwiegend	Schwerwiegend	Keine	⊕⊕⊕ Moderat
NKZ POD1	3	Nicht schwerwiegend	Nicht schwerwiegend	Nicht schwerwiegend	Nicht schwerwiegend	Keine	⊕⊕⊕⊕ Hoch
NKZ POD4	2	Nicht schwerwiegend	Nicht schwerwiegend	Nicht schwerwiegend	Schwerwiegend	Keine	⊕⊕⊕ Moderat

Parameter	Studien	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Publikationsbias	Sicherheit
NKZ POD6-8	2	Nicht schwerwiegend	Nicht schwerwiegend	Nicht schwerwiegend	Schwerwiegend	Keine	⊕⊕⊕ Moderat

Tabelle 3.7-1: Wertungen der Konfidenz in die Ergebnisse der Metaanalysen zu den einzelnen Parametern nach GRADE unter Berücksichtigung des Risikos für Bias, der Inkonsistenz (beurteilt nach dem Vorhandensein ungeklärter Heterogenität), Indirektheit (durch ungenaue Beschreibung der PICO-Elemente, Impräzision (limitierte Studien- und Probandenzahl) und Publikationsbias; Gesamtwertungen in absteigender Qualität als: ⊕⊕⊕⊕ Hoch, ⊕⊕⊕ Moderat, ⊕⊕ Niedrig, ⊕ Sehr niedrig

3.7.1 Erklärungen für Herabstufungen der Qualität

Die Qualität der Ergebnisse wurde wie folgt bewertet:

- **Risiko für Bias:** Herabstufungen erfolgten dreimal bei CRP- und zweimal bei WBC-Analysen, da überwiegend Studien mit „bedenklichem“ oder „hohem“ Risiko für Bias beteiligt waren (siehe Kapitel 3.5).
- **Inkonsistenz:** Herabstufungen fanden statt, wenn visuelle und statistische Heterogenität vorhanden war, die Subgruppenanalysen nicht erklären konnten. Dies betraf TNF α (zwei Zeiträume), CRP und WBC (je ein Zeitraum).
- **Indirektheit:** eine Herabstufung wäre erfolgt, wenn PICO-Elemente nicht ausreichend beschrieben worden wären, dies traf jedoch bei keiner der eingeschlossenen Studien zu
- **Impräzision:** befasste sich mit einer eingeschränkten Aussagekraft aufgrund breiter Streuung des Ergebnisses und/oder kleiner Probandenzahlen pro Analyse. Es handelte sich um einen häufigen Faktor, der alle Parameter zu mindestens einem Zeitraum betraf, da eine geringe Studienzahl oder Probandenzahl Grundlage einer Metaanalyse waren, sodass eine eingeschränkte Aussagekraft zu befürchten war. Trotz ausreichender Studien- und Probandenzahl wurden die Analysen „Lymphozyten POD1“ und „VEGF POD1“ in dieser Kategorie herabgewertet, da bei der visuellen Inspektion des Forestplot die einzelnen Studienergebnisse mit ihren Konfidenzintervallen ein breites Spektrum von signifikantem Unterschied zugunsten der Laparoskopie wie auch zugunsten der offenen Chirurgie einschlossen und damit als unpräzise galten
- **Publikationsbias und weitere Faktoren:** Publikationsbias konnte nicht durch formale Testungen beurteilt werden, da aufgrund der in allen Analysen kleinen Studienzahl die Inspektion eines Funnel Plots nicht als valide Vorgehensweise in Frage kam. Funnel Plots weisen üblicherweise eine zu niedrige statistische Power auf bei einer Analyse mit unter zehn Studien. Natürlich konnte damit nicht geklärt werden, ob Publikationsbias vorhanden ist oder nicht. Wie empfohlen [87] erfolgte auch bei ausbleibender Klärung keine Herabstufung der Evidenz aus diesem Grund

Zusammenfassend konnte zweimal eine hohe Konfidenz in das Ergebnis zugesprochen werden. Der überwiegende Anteil der Analysen war mit einer moderaten Konfidenz assoziiert (22 Analysen). Fünf Metaanalysen wiesen Mängel zu zwei Aspekten auf und erhielten deshalb die Gesamtwertung „niedrige Sicherheit“.

4. Diskussion

Diese systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse betrachtete Ergebnisse aus 24 Studien mit einer Gesamtpopulation von 1616 Patienten. Evaluiert wurden 24 Parameter der humoralen und zellulären Immunität, wobei eine Metaanalyse für zehn Parameter möglich war.

Im Folgenden sollen zunächst die postoperativen Entwicklungen immunologischer Parameter dieses Reviews beschrieben und in den Kontext der bisherigen wissenschaftlichen Erkenntnisse zur chirurgischen Stressreaktion gesetzt werden. Dies soll einen zusammenhängenden Blick auf den Ablauf der chirurgischen Stressreaktion ermöglichen. Dies erleichtert die weitere Einordnung der Rolle und Relevanz hier evaluierter Parameter. Anschließend werden die wichtigsten Ergebnisse des Vergleichs zwischen der laparoskopisch operierten und der offen operierten Gruppe bei Resektion des kolorektalen Karzinoms dieser Arbeit exploriert. Die klinische und onkologische Bedeutung der Parameter wird noch weiter beleuchtet.

Zuletzt werden die inhaltlichen Erkenntnisse dieser Arbeit unter Hinzunahme einer kritischen Betrachtung von Bias und Qualität der Metaanalysen beleuchtet sowie Implikationen für zukünftige Forschung genannt.

4.1 Verlauf der post-chirurgischen Immunreaktion

Die Immunreaktion, die auf ein chirurgisches Trauma folgt, ist zunächst als eine physiologische und sinnvolle Schutzreaktion des Organismus gegen Verletzung und (potenzieller) Konfrontation mit infektiösem Material zu sehen [157, 158]. Auf molekularer Ebene besitzt das Immunsystem hierzu sogenannte PRRs (pattern recognition receptors), welche sowohl Pathogen- als auch Trauma-assoziierte molekulare Veränderungen erkennen können: sog. PAMPs (pattern associated molecular patterns) respektive DAMPs (damage associated molecular patterns) [31]. DAMPs sind infolge einer Operation in großer Menge vorhanden, da es sich hierbei um endogene Moleküle beschädigter oder untergegangener Zellen handelt – direkt freigesetzt durch das chirurgische Trauma, Ischämie und Reperfusion, oder amplifiziert durch Monozyten und NK-Zellen [23]. Monozyten sind auch diejenigen Zellen, die besonders auf PAMPs und DAMPs reagieren, und welche die weitere lokale sowie systemische Immunreaktion vorantreiben. Sie vermitteln diese Reaktion unter anderem mittels Produktion von Effektor-Zytokinen wie Interleukinen und $\text{TNF}\alpha$.

Betrachten wir nun den postoperativen Verlauf der humoralen Immunantwort:

In diesem Review, in Übereinstimmung mit vorangehenden Forschungsergebnissen [127, 159–162], wurde ein Anstieg der Interleukin-Konzentrationen von IL-6, IL-8 und IL-10, sowie des TNF α beobachtet. Insbesondere bei dem durch Monozyten produzierten IL-6 handelt es sich um ein dominantes inflammatorisches Zytokin, dessen prominenter postoperativer Anstieg auf das mehr als 200-fache in diesem Review bereits direkt nach Operation beobachtet werden konnte. IL-6 kommt eine breite Wirkpalette zuteil. Ein Anstieg von IL-6, wie er auch in den hier eingeschlossenen Studien und der Metaanalyse zu sehen war, hat somit weitreichende Folgen: Einerseits setzt Interleukin-6 die Akute-Phase-Reaktion in Gang, was einen Anstieg von C-reaktiven Proteinen und Komplementfaktoren zur Folge hat. Ein Anstieg des CRPs war erwartungsgemäß in dieser Übersichtsarbeit zu sehen, mit dem prominentesten Anstieg der Konzentration zwischen dem ersten und dritten postoperativen Tag. Zusätzlich fördert IL-6 die Rekrutierung neutrophiler Vorläuferzellen, was unter anderem zur postoperativ beobachteten Leukozytose beiträgt [149]. Studien dieser Arbeit berichteten von einem postoperativen Anstieg des WBC, wobei dies interessanterweise in der laparoskopischen Gruppe einer Studie besonders prägnant ausfiel. Andererseits sind IL-6 jedoch auch antiinflammatorische Wirkungen zu eigen: es induziert die Freisetzung von Prostaglandin-E2 (PGE2) der Makrophagen [145], was als das potenteste endogene Immunsuppressivum bezeichnet wird [22, 145]. PGE2 hemmt proinflammatorische Zytokine wie TNF α und IL-1 und stimuliert antiinflammatorische Zytokine wie IL-10. Ein Anstieg von IL-10 sowie ein Rückgang von TNF α 3-9 Stunden nach Operation zeigten antiinflammatorische Reaktionen in Studien dieses Reviews an.

Kommen wir nun zur Achse der neuroendokrinen Immunantwort:

Chirurgischer Stress löst neben der humoralen und zellulären Immunantwort auch eine neuroendokrin-metabolische Reaktion aus, die durch den Hypothalamus initiiert wird [31, 163]. Die hier eingeschlossenen Studien zeigten postoperative Anstiege von Cortisol, Wachstumshormon (GH) und Prolaktin, die diese endokrine Immunantwort widerspiegeln.

Die dritte Achse der postoperativen Immunantwort umfasst die zelluläre Komponente:

Essenziell für die angeborene zelluläre Immunantwort sind NK-Zellen, da sie in Zielzellen die Apoptose einleiten können [155]. Dabei reagieren sie auf die fehlende Expression von MHC-I-Molekülen (Major Histocompatibility Complex-Proteine der Klasse I), wie sie typisch ist für maligne transformierte oder Virus-infizierte Zellen. NK-Zellen spielen also bei der Tumorbewehr und viralen Infektabwehr eine entscheidende Rolle [148, 164]. Nach Operationen kommt

es jedoch meist zu einem deutlichen Rückgang der NK-Zellzahl und -Aktivität, insbesondere durch hemmende Effekte von PGE₂, IL-6 und Katecholaminen [146, 165–167]. Auch in diesem Review war nach einem initialen, leichten Anstieg der NK-Zellzahl ein nachfolgend massiver Abfall der Zellzahl zu sehen.

Des Weiteren wird durch chirurgischen Stress die HLA-DR-II-Expression auf Monozyten herabreguliert, was die Antigenpräsentation gegenüber den CD4⁺ T-Helfer-Lymphozyten einschränkt [129, 145] und eine Differenzierung zum sogenannten Th2-Typ fördert. Dies umfasst regulatorische T-Zellen und Zytokine, die immunsupprimierend wirken [19, 163, 168]. Zudem werden die zytotoxischen CD8⁺ T-Lymphozyten gehemmt, welche wie NK-Zellen den Zelltod virusinfizierter oder maligne veränderter Zellen herbeiführen können. All diese Zelltypen wie auch die Expressionsrate von HLA-DR II wurden auch bei den Studienpopulationen durch die Operationen supprimiert. Auch B-Lymphozyten werden durch chirurgischen Stress beeinflusst. Eigentlich haben sie im Kontext der (Tumor-) Chirurgie zwei wesentliche Aufgaben: erstens die Stimulation zytotoxischer T-Zellen, und zweitens – als Plasmazelle - die Bildung von hochaffinen Immunglobulinen, welche die effektivsten Antikörper zur Eliminierung von Fremdanantikörpern darstellen [169]. In dieser Arbeit zeigten sich die B-Lymphozyten-Zahl wie auch die Konzentration von Immunglobulinen vermindert. Generell lag nach Operation eine Lymphopenie in Studien dieses Reviews vor, welche in unserer Arbeit wie auch in der Literatur [170, 171] um den ersten postoperativen Tag am prominentesten war.

Zusammenfassend ist zu vermerken, dass die obig beschriebenen postoperativen Entwicklungen der immunologischen Parameter dieser Arbeit allesamt kongruent mit der weiteren wissenschaftlichen Berichterstattung waren. Somit liegt die Vermutung nahe, dass die durchschnittliche Reaktion des Organismus auf ein chirurgisch gesetztes Trauma nach stereotypen Mustern verläuft („surgery is unique in that it creates a predictable surgical injury-induced inflammatory stimulus“, Bain et al. [31]), und die eingeschlossenen Studien hierbei ein repräsentatives Beispiel darstellen.

Die humorale Immunantwort zeigte in den Analysen dieser Arbeit einen Anstieg der Zytokine IL-6 und IL-8 sowie TNF α und die Aktivierung der Akute-Phase-Reaktion gemessen an einem CRP-Anstieg. Dies zeigte eine postoperativ unmittelbare proinflammatorische Reaktion an, welche in Studien dieses Reviews insbesondere bis zum ersten postoperativen Tag zu beobachten war. Es folgte daraufhin die Aktivierung antiinflammatorischer Zytokine, wobei dieser Arbeit außer dem berichteten Anstieg von IL-10 kaum Daten hierzu vorlagen. Die

anti-inflammatorische Wirkung konnte aber auch hier anhand sinkender proinflammatorischer Zytokine indirekt beobachtet werden. Die neuroendokrin-metabolische Achse verzeichnete eine Aktivierung im Sinne einer vermehrten Ausschüttung von GH, Prolaktin und Cortisol. Die zelluläre Immunantwort war in dieser Arbeit einerseits charakterisiert durch Anstieg des WBC, andererseits kam es zu einem Abfall in der Zellzahl einiger Lymphozyten und der Natürlichen Killerzellen sowie einer Einschränkung der Funktionalität von Immunzellen, hier zu sehen an einer verminderten Rezeptorexpression. Dieser beobachtete Verlauf der zellulären Komponente sprach insgesamt für eine Immunsuppression nach kolorektaler Tumorchirurgie.

Dieses Kapitel beleuchtete die postoperative Entwicklung immunologischer Parameter und ihre Rolle in der physiologischen und pathophysiologischen Immunantwort auf chirurgischen Stress. Die folgenden Kapitel vergleichen die beiden Operationsmethoden und untersuchen, ob eine immunologische Überlegenheit basierend auf den eingeschlossenen Studien erkennbar war.

4.2 Vergleich der humoralen Immunantwort

Wie oben bereits ausgeführt, spielen Zytokine und Chemokine eine entscheidende mediatorische Rolle sowohl bei der Genese pro- als auch anti-inflammatorischer Prozesse. Dabei ist die Vermeidung von initial stark ansteigenden Konzentrationen entzündungsfördernder Mediatoren die Grundlage für eine konstruktive Immunantwort, um eine konsekutiv ausartende Immunsuppression zu vermeiden.

In den Metaanalysen dieser Arbeit zeigten sich die Konzentrationen der (vorwiegend) entzündungsfördernden Zytokine CRP, IL-6, IL-8, TNF α und VEGF durchwegs signifikant niedriger in der Gruppe der laparoskopisch Operierten. Dieser Unterschied war in all diesen evaluierten Parametern präsent und zeigte sich konstant in der frühen postoperativen Phase bis einschließlich POD1. Beide Parameter ergaben in der Analyse deutlich reduzierte Konzentrationen nach Laparoskopie verglichen mit der offenen Methode. Besonders deutlich zeigte sich der Unterschied für IL-6 3-9h nach Operation mit einer im Schnitt um 86,71 pg/ml niedrigeren Konzentration. Dass auch das CRP, welches ja durch IL-6 induziert wird, in durchgeführten Metaanalysen in signifikant niedrigeren Konzentrationen nach LS auftrat, ergab ein stimmiges Bild - auch wenn das Ausmaß des signifikanten Unterschieds an CRP mit 1,67 mg/dl bei 3-9h und

3,68 mg/dl an POD1 eher verhalten ausfiel. Auch IL-8 und TNF α befeuern eine Inflammation und tragen so amplifizierend zur weiteren inflammatorischen Abwärtsspirale bei [22, 172]. Die Metaanalyse zeigte hierzu signifikant niedrigere TNF α -Konzentrationen im Zeitraum von 3-9h nach Laparoskopie. Auch IL-8 war in allen analysierten Zeiträumen (0–2h, 3–9h, POD1) deutlich geringer nach Laparoskopie im Vergleich zur offenen Chirurgie. Zudem wies VEGF an POD1 bei laparoskopisch operierten Patienten eine um durchschnittlich 303,15 pg/ml reduzierte Konzentration in der systemischen Zirkulation auf. Auch dies spricht für eine Aktivierung entzündlicher Immunantworten. Die Metaanalysen dieser Arbeit zeichnen somit ein konsistentes Bild einer abgeschwächten inflammatorischen Reaktion nach Laparoskopie im Vergleich zur offenen Chirurgie. Betrachtet man zusätzlich die Ergebnisse aus der narrativen Zusammenschau, so unterstützen sie diese Beobachtungen: von allen eingeschlossenen Studien berichtet lediglich eine – Stage et al. [114] – von höheren proinflammatorischen Markern (CRP und IL-6) nach Laparoskopie, während die überwiegende Zahl der Studien, nämlich 13 aus 20, signifikant niedrigere Messergebnisse nach laparoskopischer Chirurgie für mindestens einen humoralen Parameter berichten.

Im Folgenden wird die Bedeutung dieser Ergebnisse diskutiert, wobei einerseits auf die direkten Auswirkungen auf klinische „short-term“ Ergebnisse wie auch langfristige onkologische „long-term“ Outcomes Bezug genommen wird.

4.2.1 Bedeutung der humoralen Parameter im klinischen Kontext

Die laparoskopische Chirurgie zeigte klinisch bereits wiederholt signifikante Vorteile im Vergleich zur offenen Methode mit geringeren Komplikationsraten: Studien und systematische Übersichtsarbeiten belegen, dass die minimalinvasive Methode mit geringeren Inzidenzen von postoperativen Wundinfektionen und abdominellen Abszessen verbunden ist [9, 10, 173]. Die komplikationslosere und schnellere postoperative Erholung ermöglicht dadurch eine schnellere Entlassung [9, 11, 174, 175]. Insgesamt weisen Patienten nach laparoskopischer Tumorresektion eine geringere perioperative Mortalität und Morbidität auf [9, 12, 176].

Die häufigsten Komplikationen der abdominellen Chirurgie sind mit globalen Inzidenzen von 5 % bis 40 % nach kolorektalen Operationen die Wundinfektionen [10, 177, 178]. Sie verlängern die Hospitalisierung und sind mit erhöhter Morbidität und Mortalität assoziiert [179]. Neben den gesundheitlichen Folgen verursachen sie erhebliche Kosten für das Gesundheitssystem [180, 181]. Die Reduktion der Wundinfektionsraten durch Laparoskopie ist deshalb von hoher klinischer Relevanz, auch weil eine seltene, aber dafür besonders schwerwiegende Folge von

Wundinfektionen die Sepsis ist [182]. Diese Arbeit konnte zeigen, dass nach laparoskopischer Chirurgie Parameter wie CRP und IL-6, die als Indikatoren für postoperative Infektionen wie auch der Sepsis gelten [183–185], in signifikant geringeren Konzentrationen auftreten. Auch TNF α , welches mit der Mortalität bei Vorliegen einer Sepsis korrelieren kann, lag hier nach laparoskopischer Operation in niedrigerer Konzentration vor verglichen mit der offenen Resektionsmethode [186, 187].

Neben diesen kurzfristigen Vorteilen bietet die laparoskopische Methode auch langfristig onkologische Vorteile: insbesondere in jüngeren Registerstudien zeigte sich ein positiver Effekt der Laparoskopie auf das Langzeitüberleben sowie eine geringere Metastasenbildung [16–18].

Auch wenn insbesondere die initiale proinflammatorische humorale Immunantwort bereits nach wenigen Tagen zurückgeht, ist sie äußerst relevant für das langfristige onkologische Ergebnis [188]: bei Tumorsektionen wird nämlich während der Operation bereits ein inflammatorisches Milieu geschaffen, welches das Überleben und die Aussaat maligner Zellen begünstigt. Und dass es zu einem Verbleib und einer Dissemination maligner Zellen durch operative Manipulation kommt, ist zumeist nicht vermeidbar [28, 29]. Umso wichtiger ist es demnach, postoperative übermäßige Konzentrationen proinflammatorischer Zytokine und anderer Mediatoren zu vermeiden.

So spielen TNF α , IL-8 und VEGF eine Schlüsselrolle bei der Tumorgenese, da sie jenes proinflammatorische Milieu begünstigen, welches Tumorzellwachstum, -migration und Neoangiogenese fördert. VEGF wirkt an Endothelzellen und erhöht die Permeabilität [132, 133]. Dadurch ermöglicht es Tumorzellen den Eintritt in die systemische Zirkulation und damit deren erleichterte Dissemination. Außerdem wird VEGF auch von Tumorzellen selbst instrumentalisiert: im Rahmen des „tumormicroenvironment“ stellt VEGF durch Anregung der Angiogenese die Nährstoffversorgung wachsender maligner Zellverbände sicher [189, 190]. Nicht ohne Grund finden deshalb Anti-VEGF-Antikörper als Angiogenese-Hemmstoffe bereits ihren Einsatz in der Behandlung metastasierter Kolonkarzinome [191, 192]. In diesem Review zeigte sich eine geringere systemische VEGF-Konzentration in der laparoskopischen Gruppe an POD1 mit durchschnittlich um 303,15 pg/ml niedriger Konzentration als nach offener Resektion. Interleukine indessen sind grundlegend relevant für maligne Prozesse: IL-6 induziert etwa VEGF und trägt somit indirekt zu den eben genannten tumor-fördernden Effekten bei [126, 134], IL-6 wirkt aber auch direkt auf die Proliferation von Tumorzellen, da es anti-apoptotische Effekte der malignen Zellen fördert [193]. Auch das IL-8 begünstigt Wachstum und

Progression kolorektaler Krebszellen und ist sogar assoziiert mit Resistenzentwicklung gegenüber Chemotherapien, welche neben der Tumorchirurgie eine weitere wichtige Säule der KRK-Behandlung darstellen [126].

All diese Parameter waren in dieser Arbeit in signifikant niedrigerer Konzentration nach Laparoskopie zu beobachten. Somit bieten die Ergebnisse zu den humoralen Parametern eine mögliche Erklärung für die beobachteten günstigeren onkologischen Ergebnisse nach laparoskopischer Resektion.

Zusammenfassend ergaben die Analysen zu den humoralen Aspekten der Immunantwort ein stimmiges Bild, und zwar zeigte sich die generelle proinflammatorische Antwort nach Laparoskopie erniedrigt bis deutlich erniedrigt im Vergleich zur offenen Chirurgie. Dies war sichtbar durch niedrigere Konzentrationen von IL-6, IL-8, TNF α , CRP und VEGF, wie sie nach Laparoskopie aber nie nach offener Chirurgie in Metaanalysen dieses Reviews ersichtlich waren. Aufgrund der entzündungsfördernden und Tumor-begünstigenden Wirkung dieser proinflammatorischen Zytokine ist ihr geringeres Vorkommen in laparoskopisch Operierten ein günstiges Ergebnis. Insgesamt sprechen die vorliegenden Ergebnisse dafür, dass die abgemilderte humorale Immunantwort nach Laparoskopie als Erklärung für die beobachteten besseren kurzfristigen und langfristigen Ergebnisse nach Laparoskopie dienen könnte.

4.3 Vergleich der zellulären Immunantwort

Neben der eben thematisierten humoralen Immunantwort steuert der zelluläre Teil des Immunsystems maßgeblich die Reaktionen auf chirurgische Traumata und dient dabei sowohl der Infektabwehr als auch dem Schutz vor malignen Prozessen. Im postchirurgischen Kontext erfährt aber insbesondere die zelluläre Immunität eine Attenuierung, weshalb ihr Erhalt ein wichtiges Ziel der Tumorchirurgie darstellt.

Metanalysen dieser Arbeit zu den zellulären Parametern ergaben signifikant höhere Zellzahlen nach Laparoskopie hinsichtlich der NK-Zellen. Dieses Ergebnis war sowohl an POD4 wie auch POD6-8 präsent mit jeweils durchschnittlich 30,8 respektive 45,08 Zellen pro Mikroliter mehr im Blut laparoskopisch Operierter verglichen mit der offen operierten Gruppe. Gesamt-Lymphozytenzahl und das CD4⁺/CD8⁺ TZ-Verhältnis sowie die CD4⁺ T-Helferzellen wurden evaluiert, jedoch ohne wegweisende Ergebnisse der Metaanalysen.

Bei narrativer Analyse der HLA-DR II Expression auf CD14+ Monozyten war ein wiederholter Bericht von deutlich erhöhten Expressionsraten nach Laparoskopie zu verzeichnen. Generell berichteten von insgesamt 13 Studien, welche zelluläre Parameter erfassten, sieben von signifikanten Unterschieden zwischen den chirurgischen Operationsmethoden, mit einem stets günstigeren Ergebnis in der laparoskopischen Gruppe. Lediglich die Studie von Laforgia et al. [107] berichtet einen signifikant höheren WBC nach Laparoskopie.

Auf Ebene der von Studienautoren berichteten Ergebnisse verzeichneten Wang et al. [93] erhöhte Zellzahlen der CD3+ TZ-Zahl nach Laparoskopie verglichen mit der offenen Operation. Betrachtet man die Ergebnisse zum CD4+/CD8+ TZ-Verhältnis, welches bei Erniedrigung als Indikator einer verminderten Immunkompetenz dienen kann [151], so wurden ebenfalls in den vorliegenden Metaanalysen keine signifikanten Unterschiede erzielt, auch wenn eine Tendenz hin zu einem höherem Ratio nach Laparoskopie zu beobachten war, und dies auch vonseiten der Studien mehrfach berichtet wurde [93, 107].

Im Folgenden wird nun die Bedeutung der einzelnen Parameter mit Hinblick auf kurzfristige klinische wie auch langfristige onkologische Ergebnisse diskutiert.

4.3.1 Bedeutung der zellulären Immunantwort im klinischen Kontext

Genauso wie die humorale Immunantwort spielt die zelluläre Immunantwort eine maßgebliche Rolle bei postoperativen Komplikationen. Generell äußert sich die initiale, durch proinflammatorische Zytokine vorangebrachte Entzündungsreaktion durch einen Anstieg der Leukozytenzahl, da sie durch Zytokine zur Auswanderung aus dem Knochenmark angeregt werden [150, 159]. Im klinischen Alltag dient der WBC demnach als Indikator von Entzündung, wobei ein erhöhter WBC mit dem Auftreten von Anastomoseninsuffizienzen korreliert [194, 195] und abnormale Leukozytenzahlen ein Diagnosekriterium des SIRS (systemic inflammatory response syndrome) darstellen [196]. Auch wenn die Metaanalysen dieses Reviews keine signifikanten Unterschiede zugunsten der nachweisen konnten, so zeigen auf narrativer Ebene durchaus etliche Studien eine Tendenz hin zu niedrigeren Leukozytenzahlen nach Laparoskopie.

Ebenfalls unerlässlich für die Vermeidung peri- und postoperativer Komplikationen ist die erfolgreiche Beseitigung von Erregern. NK-Zellen und zytotoxische CD8+ T-Lymphozyten können erkrankte Zellen erkennen und deren Apoptose induzieren. So spielen NK-Zellen eine zentrale Rolle in der Virus-Abwehr [197]. Insbesondere zu NK-Zellen wurden in dieser Metanalyse

signifikant höhere Zellzahlen nach Laparoskopie gefunden, wobei sich auf Ebene einer narrativen Analyse ebenfalls Hinweise auf einen besseren Erhalt von CD8+ TZ fanden. Im klinischen Kontext bedeutet ein besserer Erhalt der genannten Zelltypen somit ein geringeres Risiko von postoperativen Infektionen [198].

Interessant zu vermerken sind auch die Beobachtungen zur HLA-DR II Expression auf Monozyten: die verminderte Expression bedeutet auch eine Verminderung der Immunkompetenz und damit kompromittierte Erregerbeseitigung. Mehrfach konnten aber eingeschlossene Studien besser erhaltene Expressionsraten nach Laparoskopie zeigen, verglichen mit Werten der offen Operierten, was für eine bessere Präservierung der Immunkompetenz nach Laparoskopie spricht.

Essenziell ist das zelluläre Immunsystem zudem bei der Vermeidung und Bekämpfung maligner Zellen und Prozesse: unterliegt die zelluläre Immunität nach Operation einer Suppression, ist der Organismus einem erhöhten Risiko für Rezidive und Metastasierung ausgesetzt [33, 36, 165, 167, 199]. Ein entscheidendes Element der anti-Tumor Immunität sind dabei NK-Zellen. Ihre Überwachungstätigkeit ist besonders effektiv angesichts ruhender maligner Zellen, da sie ohne primäre Aktivierung auskommen und dennoch Apoptose in malignen Zellen bewirken können [148, 164]. NK-Zell Funktion wird deshalb in der aktuellen Forschung wiederholt als Schlüsselkomponente der postoperativen onkologischen Ergebnisse gesehen, weshalb Market et al. [146] diese Dysfunktion als „prime suspect in the case of paradoxal postoperative metastases“ bezeichnen. Darüber hinaus wurde eine Abnahme der NK-Zell Zytotoxizität auch in diesem Review beobachtet, wobei eine Studie (Shi (2020)) von einem geringer ausgeprägten Abfall nach Laparoskopie verglichen mit der offenen Chirurgie berichtete. Nebst der Aktivität der NK-Zellen ist auch deren absolutes Vorkommen in der peripheren Zirkulation von entscheidender Relevanz, so sind erniedrigte NK-Zellzahlen ein unabhängiger negativ prognostischer Faktor für Patienten mit Kolonkarzinomen [200]. In den durchgeführten Metaanalysen wurden wiederholt signifikant mehr NK-Zellen nach Laparoskopie im Gegensatz zur offenen Chirurgie beobachtet. Auch die bereits im Zusammenhang mit infektiösen Komplikationen genannte verminderte HLA-DR II Expression der CD14+ Monozyten ist ein prognostisch ungünstiger Marker in KKRK-Patienten, da er das Ansprechen auf Immuntherapien negativ beeinflusst [143]. Studien dieses Reviews verweisen dagegen mehrfach auf eine besser erhaltene HLA-DR II-Expressionsrate nach Laparoskopie, was der Erkennung und Beseitigung maligner Zellen zuträglich ist. Nebst diesen unspezifisch agierenden NK-Zellen und Monozyten bildet eine

wichtige Säule der anti-Tumor Immunität das adaptive Immunsystem, insbesondere die hierzu gehörenden T- und B-Lymphozyten fanden in den eingeschlossenen Studien und damit auch in diesem Review besondere Beachtung. CD8⁺ T-Lymphozyten wurden von einer Studie (Leung (2003)) in höherer Zahl im Blut laparoskopisch Operierter gefunden, genauso wie NK-like T-Zellen, welche ebenfalls ähnlich den NK-Zellen zytotoxisch agieren können [201, 202]. Tumordinfiltrierende NK-like T-Lymphozyten und CD8⁺ T-Lymphozyten können die Tumormasse reduzieren, und erhöhte Zahlen von CD8⁺ T-Lymphozyten sind demnach assoziiert mit verbessertem Überleben [203, 204]. Gleiches gilt auch für die Zahl CD3⁺ und CD4⁺ T-Lymphozyten. Die in den eingeschlossenen Studien dieser Arbeit beobachteten Werte für CD3⁺- und CD4⁺-T-Lymphozyten, die nach Laparoskopie mindestens gleich oder weniger stark als nach offener Chirurgie reduziert waren, deuten auf einen potenziell tumorschützenden Effekt der Laparoskopie hin. Allerdings sind diese Aussagen aufgrund der begrenzten Studienzahl nur eingeschränkt belastbar.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse auf zellulärer Ebene Hinweise auf eine mildere proinflammatorische Reaktion, erkennbar an niedrigeren WBC-Werten nach Laparoskopie, sowie eine geringere Immunsuppression. Dies zeigt sich durch häufiger berichtete höhere Lymphozytenzahlen und ein erhöhtes CD4⁺/CD8⁺-Verhältnis in den laparoskopischen Gruppen laut der narrativen Analyse. Besonders hervorzuheben ist die in der Metaanalyse signifikant höhere NK-Zellzahl nach Laparoskopie, die eine effektivere Beseitigung maligner Zellen unterstützt. Insgesamt deuten die Ergebnisse darauf hin, dass die laparoskopische Methode die zelluläre Immunität positiv beeinflusst und so zu den klinischen Vorteilen der minimalinvasiven Methode beiträgt. Dies könnte langfristig zu besseren onkologischen Ergebnissen mit weniger Rezidiven und Metastasen führen.

4.4 Stärken und Limitationen

Diese Arbeit kommt mit etlichen Stärken aber auch Limitationen, welche im Folgenden diskutiert werden sollen.

Diese Arbeit umfasst 24 Studien mit insgesamt 1.616 Probanden und stellt damit die bisher umfassendste systematische Untersuchung des immunologischen Vergleichs zwischen laparoskopischen und offenen Operationsmethoden bei KRK-Patienten dar. Der Umfang wurde durch eine sorgfältige Literatursuche ermöglicht, die mit einem sensiblen Ansatz relevante Studien systematisch erfasste. Eine gründliche Literatursuche ist entscheidend für eine erfolgreiche systematische Übersichtsarbeit, da sie das Vertrauen in die vollständige Erfassung relevanter Literatur erhöht. Dadurch wird auch das Risiko eines Post-Publikations-Bias minimiert, was durch eine einseitige oder unvollständige Literatursuche entstehen kann.

Eine weitere Stärke dieser Arbeit liegt in ihrer Fokussierung auf randomisierte kontrollierte Studien (RCTs). Diese Studien bieten eine solide Grundlage, um die Effekte der Laparoskopie im Vergleich zur offenen Chirurgie auf das Immunsystem zu untersuchen, ohne dass die Ergebnisse durch populationsspezifische Merkmale verzerrt werden. Da in nicht-randomisierten Studien häufig jüngere und gesündere Patienten für die laparoskopische Methode ausgewählt werden und Faktoren wie Alter und Begleiterkrankungen immunologische Parameter beeinflussen können [17, 39, 205], droht im nicht-randomisierten Kontext eine Verzerrung der Ergebnisse. Ein systematisches Review und eine Metaanalyse, die ausschließlich RCTs berücksichtigen, liefern daher in diesem Kontext Ergebnisse von höherer Qualität. Deshalb erhielten alle eingeschlossenen RCTs nach dem GRADE-Vorgehen initial die höchste mögliche Konfidenzstufe, auch wenn Herabstufungen aufgrund anderer Aspekte möglich waren. Insgesamt präsentierten sich die Ergebnisse der Metaanalysen von guter Qualität, Herabstufungen erfolgten meist um lediglich eine Stufe, sodass die Ergebnisse überwiegend mit „moderat“ bewertet wurden. Lediglich fünf Analysen wurden als „niedrig“ eingestuft, während zwei Analysen mit „hoch“ bewertet wurden. Diese Qualität ist der umfassenden Berichterstattung der PICO-Elemente in den einbezogenen Studien und dem seltenen Auftreten eines hohen Bias-Risikos zu verdanken.

Eine weitere Relevanz dieser Arbeit liegt in ihrer Aktualität. Angesichts veralteter systematischer Reviews, von denen das letzte 2013 veröffentlicht wurde [34] und nur Studien bis 2012 berücksichtigte, war eine aktuelle Evaluation dringend erforderlich. Frühere Metaanalysen

basierten sogar auf Studien, die nur bis 2005 [33] beziehungsweise 2006 [35] publiziert wurden. Da sich die Techniken für Darmkrebsresektionen und die Erfahrungen in ihrer Anwendung kontinuierlich weiterentwickeln, war eine Überprüfung der neuesten Literatur unverzichtbar.

Außerdem konnte diese Arbeit im Vergleich zu früheren Arbeiten, die eine geringe Studienzahl als Limitation ihrer Analysen nannten, dank der Schätzmethode nach Wan et al. [74] eine größere Datenmenge einbeziehen. Die Ergebnisse wurden durch Sensitivitätsanalysen auf ihre Stabilität geprüft, die ein robustes und konsistentes Bild lieferten. Dies unterstreicht die Validität der gewählten Methodik.

Hinsichtlich der eingeschlossenen Studien und deren Berichterstattung wie Qualität sah sich diese Arbeit jedoch mit einigen Herausforderungen konfrontiert, was teils die Aussagekraft der Analysen schmälerte:

Zunächst lag eine Herausforderung für diese Arbeit in der großen Bandbreite der untersuchten Parameter und Messzeitpunkte. Es existieren kaum einheitliche Richtlinien zur Auswahl von Parametern, die den postoperativen immunologischen Status der Patienten erfassen sollen. Während CRP, IL-6 und WBC auch im klinischen Alltag zur Entzündungsdiagnostik herangezogen werden [125], sind die meisten anderen in diesem systematischen Review betrachteten Parameter überwiegend dem Studienkontext vorbehalten. Dies führte zu einer erheblichen Variabilität sowohl bei den untersuchten Parametern als auch bei den Messzeitpunkten zwischen den einzelnen Studien. Für das vorliegende systematische Review und insbesondere die Metaanalysen bedeutete dies, dass das Poolen von Daten oft nur eingeschränkt möglich war. Um dennoch aussagekräftige Vergleiche zwischen den Studien und Interventionsgruppen durch größere Datensätze zu ermöglichen, wurden Zeiträume definiert, die eine gewisse Streuung der Messzeitpunkte berücksichtigten. Dabei wurde versucht bei der Definition typische Halbwertszeiten und Dynamiken der Parameter in der peripheren Zirkulation nach der Operation zu berücksichtigen. Trotz dieser Bemühungen ist es dennoch wichtig darauf hinzuweisen, dass eine solche Gruppierung potenziell zu Verzerrungen führen kann. Gleichzeitig ist zu betonen, dass die hier vorgenommene Gruppierung feiner abgestuft ist als in früheren Arbeiten, wie etwa von Liu et al. [33]. In Verbindung mit der größeren Anzahl einbezogener Studien und der dadurch erweiterten Datenbasis kann dieser Ansatz daher auch als Stärke der Arbeit betrachtet werden.

Auch war es in Ermangelung stringenter Fokussierung auf bestimmte Parameter teilweise nicht möglich ursprünglich im Protokoll festgelegte Parameter zu analysieren. So fehlen zu wichtigen

pro- wie auch antiinflammatorischen Parametern – zu nennen sind hier u.a. $\text{INF}\gamma$, IL-1, IL-4 – Studienergebnisse insbesondere auf Niveau einer randomisiert kontrollierten Studie. Hierzu wäre weitere Forschung wünschenswert.

Ein weiterer limitierender Faktor einiger Metanalysen war das Vorliegen kleiner Studienpopulationen - sowohl bereits innerhalb der Studien als auch aufgrund nur weniger Studien pro Analyse. Dies verringert die Aussagekraft der Ergebnisse und schränkt die Übertragbarkeit der Befunde auf eine breitere Population außerhalb der untersuchten Studiengruppe ein.

Zudem war bei einigen Analysen eine merkliche statistische Heterogenität erkennbar, ohne dass Subgruppenanalysen klare Ursachen dafür aufzeigen konnten. Zwar wurden in zwei Fällen¹¹ signifikante Unterschiede zwischen Gruppen bei einer Unterteilung nach Tumorstadien festgestellt, doch diese Ergebnisse sind mit Vorsicht zu betrachten. Häufig basierte eine Subgruppe lediglich auf einer einzelnen Studie, sodass eine klare Abgrenzung zwischen zufälligen Abweichungen und tatsächlichen Effekten aufgrund unterschiedlicher Tumorstadien kaum möglich war. Ein interessanter Erklärungsansatz könnte jedoch eine Analyse der Studie von Shi et al. [113] sein, welche auch in diesem Review eingeschlossen wurde. Die Autoren untersuchten NK-Zellen und deren Aktivität nach Operation getrennt nach den Tumorstadien Dukes A–C. Sie fanden heraus, dass nach offener Chirurgie die Suppression der NK-Zellen in den fortgeschritteneren Stadien Dukes B und C deutlich ausgeprägter und langanhaltender war als nach Laparoskopie. Dies deutet darauf hin, dass der Vorteil der Laparoskopie mit fortschreitendem Tumorstadium zunimmt. Aufgrund der begrenzten Subgruppenanalysen in diesem Systematischen Review können jedoch keine weiteren belastbaren Aussagen getroffen werden, und die Klärung dieses Sachverhalts bleibt zukünftigen Studien vorbehalten. Die festgestellte ungeklärte Heterogenität sowie die begrenzte Anzahl an Studien und Probanden wurden in der Bewertung der Qualität der Effektgrößen, die durch die Metaanalysen generiert wurden, berücksichtigt und konsistent über die GRADE-Wertung kommuniziert.

¹¹ Signifikante Unterschiede bei der Subgruppenanalyse mit Trennung nach Tumorstadium wurden zwar bei eigentlich drei Analysen zu WBC POD1, CRP 3-9h sowie CRP POD1 gefunden, aber wie ausführlicher in Kapitel 3.6.3 erläutert wurde, war die signifikante Testung auf Subgruppenunterschiede bei CRP 3-9h eher auf andere Gründe zurückzuführen als tatsächliche Unterschiede aufgrund unterschiedlich eingeschlossener Tumorstadien, weshalb die Subgruppenanalyse zu CRP 3-9h hier in der Diskussion nicht hinzugezählt wurde

Auch das teils vorhandene Risiko für Bias wie auch die erschwerte Beurteilung von Bias ist eine Limitation dieser Arbeit:

Ein wesentlicher Schwachpunkt der eingeschlossenen Studien war der Mangel an prospektiv veröffentlichten Studienprotokollen. Von diesen 24 Studien konnten nur für acht derartige Protokolle identifiziert werden. Dabei fehlte oft eine detaillierte Beschreibung der Methodik zur Erfassung immunologischer Parameter. Dies ist vermutlich darauf zurückzuführen, dass diese Parameter häufig nur als sekundäre Outcomes von Substudien untersucht werden und in der Planung größerer klinischer RCTs wenig Beachtung finden. Dadurch war die Bewertung eines möglichen Reporting Bias erschwert und musste sich stattdessen auf den Vergleich zwischen Methoden- und Ergebnisteil stützen. Auch die Einschätzung von möglichem Publikationsbias war nur begrenzt möglich, da Funnel-Plots angesichts der kleinen Studienzahlen pro Analyse nicht sinnvoll kreiert werden konnten. Zudem wiesen einige Studien ein Risiko für Bias aufgrund von Abweichungen von geplanten Interventionen auf. Dies betraf insbesondere die Verwendung von ITT-Analysemethoden (Intention-to-Treat), bei denen Patienten berücksichtigt wurden, die ursprünglich einer laparoskopischen Operation zugeordnet waren, jedoch auf ein offenes Verfahren konvertiert wurden. Solche Konversionen könnten den Effekt möglicherweise verzerren. Ein weiterer häufiger Kritikpunkt war die unzureichende Berichterstattung zur Randomisierungsmethode, die es oft nicht erlaubte, Rückschlüsse auf die Verdeckung der Allokation zu ziehen. Aus diesem Grund wurde das Risiko für Bias im Zusammenhang mit dem Randomisierungsprozess in vielen Fällen als erhöht eingestuft.

Zuletzt soll auf die Problematik „klinische Relevanz ungleich statistische Signifikanz“ hingewiesen werden: Forschende sind angehalten Ergebnisse nicht nur hinsichtlich ihrer statistischen Signifikanz zu diskutieren, sondern auch auf die minimalen klinisch relevanten Unterschiede einzugehen. Diese sogenannte minimally clinical important difference (MCID) bezeichnet eine Effektgröße, ab welcher ein gefundener Effekt nicht nur statistisch, sondern auch klinisch relevant ist, etwa indem es zu einer für die Patienten bemerkbaren Verbesserung kommt oder unerwünschte Ereignisse abgewendet werden können [206]. Um diese Effektgröße zu ermitteln, stehen verschiedene statistische Methoden zur Verfügung, wobei kein Konsens über die zu bevorzugende Methode vorherrscht [207]. Auch ist die Festlegung einer solchen Effektgröße stark vom klinischen Kontext abhängig und bedarf deshalb einer gewissen Studiengrundlage zu Verhalten und Wirkung der untersuchten Effektgröße, was jedoch bei einigen weniger etablierten Parameter dieser Metaanalysen fehlt. Aufgrund der Komplexität der Ermittlung einer solchen MCID, der Uneinigkeit über die am besten zu wählende Methode sowie die bereits mehrfach

erwähnte dürftige Studienlage zu postoperativem Verhalten und Auswirkungen einiger hier evaluierter Parameter, wurde auf eine Berechnung und Angabe einer MCID verzichtet. Zukünftige Forschung könnte somit hier ansetzen und konkrete klinisch relevante cut-off Werte nach kolorektalen Tumorresektionen definieren¹².

¹² Konkrete Effektgrößen für den Zusammenhang zwischen postoperativen Parametern und klinischen Ergebnissen lieferten etwa bereits die Studie von Singh et al. [208], welche den Zusammenhang zwischen postoperativen CRP-Konzentrationen und Auftretenswahrscheinlichkeit von Anastomoseninsuffizienzen nach kolorektalen Tumorresektionen untersuchten und konkrete cut-off Werte präsentierten.

5. Zusammenfassung

Mit insgesamt 24 eingeschlossenen Studien und 1.616 Probanden handelt es sich bei dieser Arbeit um die größte und aktuellste Evaluation zur Frage, ob Laparoskopie und offene Chirurgie zu unterschiedlichen immunologischen Ergebnissen bei KRK-Resektion führen. Hierzu wurden 24 Parameter der humoralen wie auch zellulären Immunantwort evaluiert, wobei daraus für zehn Parameter Metaanalysen möglich waren.

In der narrativen Analyse der immunologischen Parameter zeigte sich stringent, dass die Laparoskopie von einem immunologischen Standpunkt aus der offenen Methode mindestens gleichgestellt ist, wenn nicht sogar überlegen. Dafür spricht die deutlich häufigere Berichterstattung solch vorteilhafter Ergebnisse nach der Laparoskopie über eine große Bandbreite von Parametern hinweg in qualitativ hochwertigen Studien - im Gegensatz zu auf zwei Studien beschränktem Report von nachteiligen Ergebnissen nach Laparoskopie.

In den Metaanalysen zeigte die humoral proinflammatorische Immunantwort eine signifikant mildere Antwort nach Laparoskopie verglichen mit der offenen Resektionsmethode. Dies äußerte sich in reduzierten Konzentrationen von IL-6, IL-8 und VEGF bis zu einem Tag nach Laparoskopie, sowie eine geringere Ausprägung des postoperativen CRP- und TNF α -Anstiegs. Auch Aspekte der zellulären Immunantwort zeigten sich signifikant besser erhalten nach laparoskopischen Tumorresektionen im Vergleich zum offenen Verfahren in der quantitativen Analyse, indem die NK-Zellzahl der laparoskopischen Gruppe noch bis zu einer Woche nach Operation die Zellzahlen nach offener Chirurgie übertraf.

Schlussendlich unterstützt diese Arbeit also die Ansicht, dass die Wahl einer minimalinvasiven Resektionsmethode maßgeblich zum besseren Erhalt des Gleichgewichts pro- und antiinflammatorischer Mechanismen des Immunsystems beitragen kann, und dadurch sowohl zu verbesserten infektiös-entzündlich assoziierten Ergebnissen beitragen könnte als auch die langfristige onkologische Prognose der KRK-Patienten günstig zu beeinflussen vermag.

6. Anhang

6.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 2.3-1: hierarchisches Beurteilungsvorgehen zur Entscheidungsfindung bei Evaluation vorgelegter Artikel nach Titel und Abstract	26
Tabelle 2.3-2: hierarchisches Beurteilungsvorgehen zur Entscheidungsfindung bei Evaluation des Volltextes	29
Tabelle 2.4-1: Darstellung der Tumorstadien nach UICC (Union for International Cancer Control), Dukes (Turnbull-System) und Astler-Coller; *Dukes A ist ohne weitere Informationen nicht klar UICC I oder II zuzuordnen und wird zum Zwecke der Vereinheitlichung in diesem Review durchwegs als UICC I angenommen	32
Tabelle 2.4-2: Operationsverfahren, welche in diesem Review betrachtet werden, mit gängigen internationalen Abkürzungen und zugehöriger Indikation sowie Charakteristika [5, 44, 45, 67]	34
Tabelle 2.6-1: Definition der Zeiträume, welche zum Zweck der Synthese gefasst werden ...	39
Tabelle 2.8-1: Übersicht der finalen Wertungen der Qualität der Evidenz, übernommen aus: „Table 5.1: Quality of Evidence Grades“[88]	47
Tabelle 3.2-1: Übersicht über eingeschlossene Studien und ihrer Gesamtstudienpopulation sowie der Anzahl an Probanden pro laparoskopischer (LS) und offener (OS) Gruppe	56
Tabelle 3.2-2: Populationscharakteristika eingeschlossener Studien mit Geschlechterverteilung in absoluten Zahlen männlich/weiblich, Alter (Standardmäßiges Format: Mittelwert ± Standardabweichung sofern nicht anders angegeben) und BMI (Body Mass Index) (Standardmäßiges Format: Mittelwert ± Standardabweichung sofern nicht anders angegeben) jeweils per laparoskopischer (LS) und offener (OS) Gruppe; LFT = laparoskopisch operiert mit fast-track Prinzip, OFT = offen operiert mit fast-track Prinzip; n.a. = Angabe nicht verfügbar; ex = Ausschluss dieses Charakteristikums	59
Tabelle 3.2-3: Lokalisation des Tumors in Kolon oder Rektum je Studie und laparoskopischer bzw. offener Operationsgruppe, leere Felder geben das Nicht-Vorhandensein von Rektum- oder	

Kolonkarzinomen der Studienpopulation der Studie an; *in der Studie von Leung 2003 wurde in der Angabe nicht zwischen Kolon- und Rektumkarzinomen differenziert, sodass unklar ist, wie viele aus den 20 Patienten pro Gruppe die jeweilige Tumorlokalisation aufwiesen..... 61

Tabelle 3.2-4: Studienpopulationscharakteristika eingeschlossener Studien mit Verteilung der UICC-Tumorstadien 0-IV; Ex= Ausschluss durch Studienautoren, keine Probanden mit Tumorstadium IV; n.a.= keine Angabe 62

Tabelle 3.2-5: Interventionscharakteristika eingeschlossener Studien mit der absoluten Zahl an Konversionen vom laparoskopischen zum offenen Verfahren, Operationsdauer (Standardformat Mittelwert $\pm$ Standardabweichung, wenn nicht anders angegeben)..... 63

Tabelle 3.2-6: Übersicht relevanter Cluster of Differentiation dieses Reviews..... 64

Tabelle 3.2-7: Gemessene Parameter je Studie für alle Parameter mit mindestens zwei evaluierenden Studien, Parameter sind (von links nach rechts): Interleukin 6, C-reaktives Protein, Leukozytenzahl (WBC white blood cell count), Tumornekrose-Faktor alpha, Verhältnis von CD4+/CD8+ T-Lymphozyten, Expression von HLA-DR II auf CD14+ Monozyten, Konzentration von Interleukin 8, Natürliche-Killer-Zellzahl, Vascular endothelial growth factor (VEGF), Cortisol, Aktivität der Natürlichen Killerzellen, Prolaktin, Gesamtlymphozytenzahl, Zahl CD3+ T-Lymphozyten, Zahl CD4+ T-Lymphozyten, Zahl CD8+ T-Lymphozyten, Interleukin 10, Monozytenzahl, Anteil CD4+ T-Lymphozyten an allen Lymphozyten, Zahl CD14+ B-Lymphozyten, Zahl Natürlicher Killerzell-artiger T-Lymphozyten, Wachstumshormon (Growth Hormone GH), Immunglobulin IgG und IgA und IgM, Komplementfaktoren C3 und C4; ein grau hinterlegtes Feld zeigt die Messung der jeweiligen Studie des entsprechenden Parameters an; Summe bezieht sich auf die Anzahl der insgesamt diesen Parameter messenden Studie..... 66

Tabelle 3.2-8: Übersicht über Parameter, welche nur von einer Studie (siehe rechte Spalte) evaluiert wurden und deshalb in der weiteren quantitativen wie qualitativen Analyse keine Berücksichtigung fanden..... 67

Tabelle 3.3-1: Übersicht der Ergebnisse der Studien zu signifikanten ($p < 0.05$) Unterschieden in den Messungen zu IL-6 an den jeweiligen Zeiträumen; grüne Hinterlegung = Richtung des signifikanten Unterschieds begünstigt die Laparoskopie, rote Hinterlegung = Richtung des signifikanten Unterschieds begünstigt die offene Operation, blaue Hinterlegung = Studiendaten

fanden Eingang in die quantitative Analyse; n.s. = nicht signifikant ($p \geq 0.05$) nach Ergebnissen dieser Studie zu diesem Zeitpunkt 71

Tabelle 3.3-2: Übersicht der Ergebnisse der Studien hinsichtlich eines signifikanten ($p < 0.05$) Unterschieds in den Messungen zu IL-8 an den jeweiligen Zeiträumen; grüne Hinterlegung = Richtung des signifikanten Unterschieds begünstigt die Laparoskopie, rote Hinterlegung = Richtung des signifikanten Unterschieds begünstigt die offene Operation, blaue Hinterlegung = Studiendaten fanden Eingang in die quantitative Analyse; n.s. = nicht signifikant ($p \geq 0.05$) nach Ergebnissen dieser Studie zu diesem Zeitpunkt 77

Tabelle 3.3-3: Übersicht der Ergebnisse der Studien hinsichtlich eines signifikanten ($p < 0.05$) Unterschieds in den Messungen zu $\text{TNF}\alpha$ an den jeweiligen Zeiträumen; grüne Hinterlegung = Richtung des signifikanten Unterschieds begünstigt die Laparoskopie, rote Hinterlegung = Richtung des signifikanten Unterschieds begünstigt die offene Operation, blaue Hinterlegung = Studiendaten fanden Eingang in die quantitative Analyse; n.s. = nicht signifikant ($p \geq 0.05$) nach Ergebnissen dieser Studie zu diesem Zeitpunkt 81

Tabelle 3.3-4: Übersicht der Ergebnisse der Studien hinsichtlich eines signifikanten ($p < 0.05$) Unterschieds in den Messungen zu CRP an den jeweiligen Zeiträumen; grüne Hinterlegung = Richtung des signifikanten Unterschieds begünstigt die Laparoskopie, rote Hinterlegung = Richtung des signifikanten Unterschieds begünstigt die offene Operation, blaue Hinterlegung = Studiendaten fanden Eingang in die quantitative Analyse; n.s. = nicht signifikant ($p \geq 0.05$) nach Ergebnissen dieser Studie zu diesem Zeitpunkt 86

Tabelle 3.3-5: Übersicht der Ergebnisse der Studien hinsichtlich eines signifikanten ($p < 0.05$) Unterschieds in den Messungen zu VEGF an den jeweiligen Zeiträumen; grüne Hinterlegung = Richtung des signifikanten Unterschieds begünstigt die Laparoskopie, rote Hinterlegung = Richtung des signifikanten Unterschieds begünstigt die offene Operation, blaue Hinterlegung = Studiendaten fanden Eingang in die quantitative Analyse; n.s. = nicht signifikant ($p \geq 0.05$) nach Ergebnissen dieser Studie zu diesem Zeitpunkt 91

Tabelle 3.3-6: Übersicht der Ergebnisse der Studien hinsichtlich eines signifikanten ($p < 0.05$) Unterschieds in den Messungen zu Cortisol an den jeweiligen Zeiträumen; grüne Hinterlegung = Richtung des signifikanten Unterschieds begünstigt die Laparoskopie, rote Hinterlegung = Richtung des signifikanten Unterschieds begünstigt die offene Operation, n.s. = nicht signifikant ($p \geq 0.05$) nach Ergebnissen dieser Studie zu diesem Zeitpunkt 93

Tabelle 3.3-7: Übersicht der Ergebnisse der Studien hinsichtlich eines signifikanten ($p < 0.05$) Unterschieds in den Messungen zu Prolaktin an den jeweiligen Zeiträumen; grüne Hinterlegung = Richtung des signifikanten Unterschieds begünstigt die Laparoskopie, rote Hinterlegung = Richtung des signifikanten Unterschieds begünstigt die offene Operation, n.s. = nicht signifikant ($p \geq 0.05$) nach Ergebnissen dieser Studie zu diesem Zeitpunkt 94

Tabelle 3.3-8: Übersicht der Ergebnisse der Studien hinsichtlich eines signifikanten ($p < 0.05$) Unterschieds in den Messungen zu WBC an den jeweiligen Zeiträumen; grüne Hinterlegung = Richtung des signifikanten Unterschieds begünstigt die Laparoskopie, rote Hinterlegung = Richtung des signifikanten Unterschieds begünstigt die offene Operation, blaue Hinterlegung = Studiendaten fanden Eingang in die quantitative Analyse; n.s. = nicht signifikant ($p \geq 0.05$) nach Ergebnissen dieser Studie zu diesem Zeitpunkt 97

Tabelle 3.3-9: Übersicht der Ergebnisse der Studien hinsichtlich eines signifikanten ($p < 0.05$) Unterschieds in den Messungen zu HLA-DR II Expression auf CD14+ Monozyten an den jeweiligen Zeiträumen; grüne Hinterlegung = Richtung des signifikanten Unterschieds begünstigt die Laparoskopie, rote Hinterlegung = Richtung des signifikanten Unterschieds begünstigt die offene Operation, n.s. = nicht signifikant ($p \geq 0.05$) nach Ergebnissen dieser Studie zu diesem Zeitpunkt 100

Tabelle 3.3-10: Übersicht der Ergebnisse der Studien hinsichtlich eines signifikanten ($p < 0.05$) Unterschieds in den Messungen zur Gesamt-Lymphozytenzahl an den jeweiligen Zeiträumen; grüne Hinterlegung = Richtung des signifikanten Unterschieds begünstigt die Laparoskopie, rote Hinterlegung = Richtung des signifikanten Unterschieds begünstigt die offene Operation, blaue Hinterlegung = Studiendaten fanden Eingang in die quantitative Analyse; n.s. = nicht signifikant ($p \geq 0.05$) nach Ergebnissen dieser Studie zu diesem Zeitpunkt 102

Tabelle 3.3-11: Übersicht der Ergebnisse der Studien hinsichtlich eines signifikanten ($p < 0.05$) Unterschieds in den Messungen zur Zahl Natürlicher Killerzellen an den jeweiligen Zeiträumen; grüne Hinterlegung = Richtung des signifikanten Unterschieds begünstigt die Laparoskopie, rote Hinterlegung = Richtung des signifikanten Unterschieds begünstigt die offene Operation, blaue Hinterlegung = Studiendaten fanden Eingang in die quantitative Analyse; n.s. = nicht signifikant ($p \geq 0.05$) nach Ergebnissen dieser Studie zu diesem Zeitpunkt 105

Tabelle 3.3-12: Übersicht der Ergebnisse der Studien hinsichtlich eines signifikanten ($p < 0.05$) Unterschieds in den Messungen zur NK-Zell-Aktivität an den jeweiligen Zeiträumen; grüne Hinterlegung = Richtung des signifikanten Unterschieds begünstigt die Laparoskopie, rote Hinterlegung = Richtung des signifikanten Unterschieds begünstigt die offene Operation; n.s. = nicht signifikant ($p \geq 0.05$) nach Ergebnissen dieser Studie zu diesem Zeitpunkt 107

Tabelle 3.3-13: Übersicht der Ergebnisse der Studien hinsichtlich eines signifikanten ($p < 0.05$) Unterschieds in den Messungen zu CD3+ T-Lymphozyten-Zahl an den jeweiligen Zeiträumen; grüne Hinterlegung = Richtung des signifikanten Unterschieds begünstigt die Laparoskopie, rote Hinterlegung = Richtung des signifikanten Unterschieds begünstigt die offene Operation, n.s. = nicht signifikant ($p \geq 0.05$) nach Ergebnissen dieser Studie zu diesem Zeitpunkt..... 108

Tabelle 3.3-14: Übersicht der Ergebnisse der Studien hinsichtlich eines signifikanten ($p < 0.05$) Unterschieds in den Messungen zu CD4+ T-Helferzellen an den jeweiligen Zeiträumen; grüne Hinterlegung = Richtung des signifikanten Unterschieds begünstigt die Laparoskopie, rote Hinterlegung = Richtung des signifikanten Unterschieds begünstigt die offene Operation, blaue Hinterlegung = Studiendaten fanden Eingang in die quantitative Analyse; n.s. = nicht signifikant ($p \geq 0.05$) nach Ergebnissen dieser Studie zu diesem Zeitpunkt 109

Tabelle 3.3-15: Übersicht der Ergebnisse der Studien hinsichtlich eines signifikanten ($p < 0.05$) Unterschieds in den Messungen zu CD8+ T-Lymphozytenzahl an den jeweiligen Zeiträumen; grüne Hinterlegung = Richtung des signifikanten Unterschieds begünstigt die Laparoskopie, rote Hinterlegung = Richtung des signifikanten Unterschieds begünstigt die offene Operation; n.s. = nicht signifikant ($p \geq 0.05$) nach Ergebnissen dieser Studie zu diesem Zeitpunkt..... 111

Tabelle 3.3-16: Übersicht der Ergebnisse der Studien hinsichtlich eines signifikanten ($p < 0.05$) Unterschieds in den Messungen zum CD4+/CD8+ T-Lymphozyten Verhältnis an den jeweiligen Zeiträumen; grüne Hinterlegung = Richtung des signifikanten Unterschieds begünstigt die Laparoskopie, rote Hinterlegung = Richtung des signifikanten Unterschieds begünstigt die offene Operation, blaue Hinterlegung = Studiendaten fanden Eingang in die quantitative Analyse; n.s. = nicht signifikant ($p \geq 0.05$) nach Ergebnissen dieser Studie zu diesem Zeitpunkt 113

Tabelle 3.5-1: Übersicht der Wertungen der Risk of Bias Domänen sowie der Gesamtwertung mit low (grün hinterlegt), some concerns (gelb hinterlegt) und high (rot hinterlegt) 123

Tabelle 3.7-1: Wertungen der Konfidenz in die Ergebnisse der Metaanalysen zu den einzelnen Parametern nach GRADE unter Berücksichtigung des Risikos für Bias, der Inkonsistenz (beurteilt nach dem Vorhandensein ungeklärter Heterogenität), Indirektheit (durch ungenaue Beschreibung der PICO-Elemente, Impräzision (limitierte Studien- und Probandenzahl) und Publikationsbias; Gesamtwertungen in absteigender Qualität als: ⊕⊕⊕⊕ Hoch, ⊕⊕⊕ Moderat, ⊕⊕ Niedrig, ⊕ Sehr niedrig 147

6.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1-1: Darstellung der Inzidenz weltweiter Krebserkrankungen beider Geschlechter in absoluten Zahlen mit relativem Anteil an allen Krebserkrankungen des Jahres 2022 [4]..... 8

Abbildung 1.2-1: Systematische Darstellung der Folgen einer dysregulierten Immunantwort [32] 11

Abbildung 3.1-1: Darstellung der Herkunft der Treffer aus den entsprechenden Datenbanken und Studienregistern mit korrespondierendem prozentualen Anteil an der gesamten Treffermenge 50

Abbildung 3.3-1: Verlauf der minimalen und maximalen Mittelwerte der Interleukin-6-Konzentration, in % ausgehend von korrespondierenden präoperativen Mittelwerten auf Studienebene, logarithmisch skaliert..... 70

Abbildung 3.3-2: Forest Plot und Metaanalyse des Interleukin-6; Daten von Wang (2012) fanden keinen Eingang in die quantitative Analyse; GRADE-Wertungen der Konfidenz in die Ergebnisse: ⊕ sehr niedrig, ⊕⊕ niedrig, ⊕⊕⊕ moderat, ⊕⊕⊕⊕ hoch 73

Abbildung 3.3-3: Sensitivitätsanalyse des Interleukin-6 unter zusätzlichem Ausschluss der Daten von Kim 2011, Kvarnström 2012/13 (0,0% Weight) ohne Veränderungen von Signifikanz oder Richtung des Effektes zu den betreffenden Zeiträumen 3-9h und POD1..... 74

Abbildung 3.3-4: Verlauf der minimalen und maximalen Mittelwerte der Interleukin-8-Konzentration, in % ausgehend von korrespondierenden präoperativen Mittelwerten auf Studienebene, logarithmisch skaliert 76

Abbildung 3.3-5: Forest Plot und Metaanalyse des Interleukin-8, mit GRADE Wertungen der Konfidenz in die Ergebnisse: ⊕ sehr niedrig, ⊕⊕ niedrig, ⊕⊕⊕ moderat, ⊕⊕⊕⊕ hoch.. 78

<i>Abbildung 3.3-6: Sensitivitätsanalyse des Interleukin-8 unter zusätzlichem Ausschluss der Daten von Kvarnström 2012/13 (0,0% Weight) mit Veränderungen von Signifikanz aber nicht der Richtung des Effektes zum betreffenden Zeitraum POD1</i>	<i>78</i>
<i>Abbildung 3.3-7: Verlauf der minimalen und maximalen Mittelwerte der Tumornekrosefaktor α-Konzentration, in % ausgehend von korrespondierenden präoperativen Mittelwerten auf Studienebene.....</i>	<i>80</i>
<i>Abbildung 3.3-8: Forest Plot und Metaanalyse des Interleukin-6, mit GRADE Wertungen der Konfidenz in die Ergebnisse: $\oplus$ sehr niedrig, $\oplus\oplus$ niedrig, $\oplus\oplus\oplus$ moderat, $\oplus\oplus\oplus\oplus$ hoch</i>	<i>82</i>
<i>Abbildung 3.3-9: Sensitivitätsanalyse des TNFα unter zusätzlichem Ausschluss der Daten von Kvarnström 2012/13 (0,0% Weight) ohne Veränderungen von Signifikanz oder Richtung des Effektes zu dem betreffenden Zeitraum 3-9h.....</i>	<i>83</i>
<i>Abbildung 3.3-10: Verlauf der minimalen und maximalen Mittelwerte der CRP-Konzentration, in % ausgehend von korrespondierenden präoperativen Mittelwerten auf Studienebene, logarithmisch skaliert.....</i>	<i>84</i>
<i>Abbildung 3.3-11: Forest Plot und Metaanalyse des CRP, mit GRADE Wertungen der Konfidenz in die Ergebnisse: $\oplus$ sehr niedrig, $\oplus\oplus$ niedrig, $\oplus\oplus\oplus$ moderat, $\oplus\oplus\oplus\oplus$ hoch; Ausschluss der Daten von Wang 2012 aufgrund fehlender Einheitsangaben, Ausschluss der Daten von Hasegawa 2003, Kim 2011 und Wu 2003/04 aufgrund unrealistisch erscheinender Angaben</i>	<i>87</i>
<i>Abbildung 3.3-12: Sensitivitätsanalyse des CRP unter zusätzlichem Ausschluss der Daten von Kvarnström 2012/13, Leung 2000, Straatman 2018 (0,0% Weight) ohne Veränderungen von Signifikanz oder Richtung des Effektes zu den betreffenden Zeiträumen 0-2h, POD1.....</i>	<i>88</i>
<i>Abbildung 3.3-13: Verlauf der minimalen und maximalen Mittelwerte der VEGF-Konzentration, in % ausgehend von korrespondierenden präoperativen Mittelwerten auf Studienebene</i>	<i>90</i>
<i>Abbildung 3.3-14: Forest Plot und Metaanalyse des VEGF, mit GRADE Wertungen der Konfidenz in die Ergebnisse: $\oplus$ sehr niedrig, $\oplus\oplus$ niedrig, $\oplus\oplus\oplus$ moderat, $\oplus\oplus\oplus\oplus$ hoch</i>	<i>92</i>

<i>Abbildung 3.3-15: Sensitivitätsanalyse des VEGF unter zusätzlichem Ausschluss der Daten von Kim 2011 (0,0% Weight) ohne Veränderungen von Signifikanz oder Richtung des Effektes zum betreffenden Zeitraum POD1</i>	<i>92</i>
<i>Abbildung 3.3-16: Verlauf der minimalen und maximalen Mittelwerte der Leukozyten-Zellzahl, in % ausgehend von korrespondierenden präoperativen Mittelwerten auf Studienebene</i>	<i>96</i>
Abbildung 3.3-17: Forest Plot und Metaanalyse des WBC count, mit GRADE Wertungen der Konfidenz in die Ergebnisse: ⊕ sehr niedrig, ⊕⊕ niedrig, ⊕⊕⊕ moderat, ⊕⊕⊕⊕ hoch; Numerische Daten zu Kvarnström 2012/13 sind zu POD1 angegeben, fanden jedoch aufgrund auffälliger Dimensionen keinen Eingang in die quantitative Analyse (0.0% Weight)	98
Abbildung 3.3-18: Sensitivitätsanalyse des WBC count unter zusätzlichem Ausschluss der Daten von Leung 2003 (0,0% Weight) ohne Veränderungen von Signifikanz oder Richtung des Effektes zu den betreffenden Zeiträumen POD1 und POD6-8	99
Abbildung 3.3-19: Verlauf der minimalen und maximalen Mittelwerte der Gesamtlymphozyten-Zellzahl, in % ausgehend von korrespondierenden präoperativen Mittelwerten auf Studienebene.....	101
Abbildung 3.3-20: Forest Plot und Metaanalyse der Gesamt-Lymphozytenzahl [Zellen/ μ L], mit GRADE Wertungen der Konfidenz in die Ergebnisse: ⊕ sehr niedrig, ⊕⊕ niedrig, ⊕⊕⊕ moderat, ⊕⊕⊕⊕ hoch.....	102
Abbildung 3.3-21: Sensitivitätsanalyse der Gesamt-Lymphozytenzahl unter zusätzlichem Ausschluss der Daten von Leung 2003 (0,0% Weight) ohne Veränderungen von Signifikanz oder Richtung des Effektes zum betreffenden Zeitraum POD1.....	103
Abbildung 3.3-22: Verlauf der minimalen und maximalen Mittelwerte der Natürlichen Killerzellzahl, in % ausgehend von korrespondierenden präoperativen Mittelwerten auf Studienebene	104
Abbildung 3.3-23: Forest Plot und Metaanalyse der NKZ-Zahl, mit GRADE Wertungen der Konfidenz in die Ergebnisse: ⊕ sehr niedrig, ⊕⊕ niedrig, ⊕⊕⊕ moderat, ⊕⊕⊕⊕ hoch	106

Abbildung 3.3-24: Sensitivitätsanalyse der NKZ-Zahl unter zusätzlichem Ausschluss der Daten von Leung 2003 (0,0% Weight) ohne Veränderungen von Signifikanz oder Richtung des Effektes zu den betreffenden Zeiträumen POD1 und POD6-8	106
Abbildung 3.3-25: Verlauf der minimalen und maximalen Mittelwerte der T-Helfer-Lymphozytenzahl, in % ausgehend von korrespondierenden präoperativen Mittelwerten auf Studienebene	109
Abbildung 3.3-26: Forest Plot und Metaanalyse der CD4+ T-Helferzellzahl, mit GRADE Wertungen der Konfidenz in die Ergebnisse: ⊕ sehr niedrig, ⊕⊕ niedrig, ⊕⊕⊕ moderat, ⊕⊕⊕⊕ hoch; Ausschluss der Werte von Wang 2012 aufgrund fehlender Einheiten... ..	110
Abbildung 3.3-27: Verlauf der minimalen und maximalen Mittelwerte des CD4+/CD8+ Verhältnisses an T-Lymphozyten, in % ausgehend von korrespondierenden präoperativen Mittelwerten auf Studienebene.....	112
Abbildung 3.3-28: Forest Plot und Metaanalyse des CD4+/CD8+ T-Zellen-Verhältnis, mit GRADE Wertungen der Konfidenz in die Ergebnisse: ⊕ sehr niedrig, ⊕⊕ niedrig, ⊕⊕⊕ moderat, ⊕⊕⊕⊕ hoch.....	114
Abbildung 3.4-1: Sensitivitätsanalyse zu CRP zum Zeitraum 0-2h unter Einschluss aller unveränderter Daten von Wu 2003/04	117
Abbildung 3.4-2: Sensitivitätsanalyse zu CRP zum Zeitraum 0-2h unter Einschluss veränderter Daten von Wu 2003/04	117
Abbildung 3.4-3: Sensitivitätsanalyse zu CRP zum Zeitraum POD1 unter Einschluss aller unveränderter Daten von Hasegawa 2003, Kim 2011, Wang 2012 und Wu 2003/04	118
Abbildung 3.4-4: Sensitivitätsanalyse zu CRP zum Zeitraum POD1 unter Einschluss unveränderter Daten von Hasegawa 2003, Kim 2011, Wang 2012 und Wu 2003/04	118
Abbildung 3.4-5: Sensitivitätsanalyse zu CRP zum Zeitraum POD3 unter Einschluss aller unveränderter Daten von Wang 2012.....	118
Abbildung 3.4-6: Sensitivitätsanalyse zu WBC zum Zeitraum POD1 unter Einschluss aller unveränderter Daten von Kvarnström 2012/13	119

Abbildung 3.4-7: Sensitivitätsanalyse zu WBC zum Zeitraum POD1 unter Einschluss aller veränderter Daten von Kvarnström 2012/13	119
Abbildung 3.6-1: Forest plot mit Subgruppenanalysen aufgeteilt nach Stadium I-III versus No information für Parameter TNF α bei 3-9h	130
Abbildung 3.6-2: Forest plot mit Subgruppenanalysen aufgeteilt nach Einschluss von Rektumkarzinomen versus Ausschluss von Rektumkarzinomen für Parameter TNF α bei 3-9h	130
Abbildung 3.6-3: Forest plot mit Subgruppenanalysen aufgeteilt nach hohem versus bedenklichem versus niedriges Risiko für Bias für Parameter TNF α bei 3-9h.....	131
Abbildung 3.6-4: Forest plot mit Subgruppenanalysen aufgeteilt nach Ausschluss konvertierter Patienten (per protocol analysis) versus nicht Vorhandensein von Konversionen für Parameter TNF α bei 3-9h	131
Abbildung 3.6-5: Forest plot mit Subgruppenanalysen aufgeteilt nach Stadium I-III versus No information für Parameter TNF α bei POD1	132
Abbildung 3.6-6: Forest plot mit Subgruppenanalysen aufgeteilt nach Einschluss von Rektumkarzinomen versus Ausschluss von Rektumkarzinomen für Parameter TNF α bei POD1	132
Abbildung 3.6-7: Forest plot mit Subgruppenanalysen aufgeteilt nach hohem versus bedenklichem versus niedriges Risiko für Bias für Parameter TNF α bei POD1	133
Abbildung 3.6-8: Forest plot mit Subgruppenanalysen aufgeteilt nach Ausschluss konvertierter Patienten (per protocol analysis) versus nicht Vorhandensein von Konversionen für Parameter TNF α bei POD1	133
Abbildung 3.6-9: Forest plot mit Subgruppenanalysen aufgeteilt nach Erscheinungsjahr vor 2010 versus ab 2010 für Parameter CRP bei 3-9h	135
Abbildung 3.6-10: Forest plot mit Subgruppenanalysen aufgeteilt nach Stadium I-III versus I-IV versus No information für Parameter CRP bei 3-9h	135

Abbildung 3.6-11: Forest plot mit Subgruppenanalysen aufgeteilt nach Einschluss von Rektumkarzinomen versus Ausschluss von Rektumkarzinomen für Parameter CRP bei 3-9h	135
Abbildung 3.6-12: Forest plot mit Subgruppenanalysen aufgeteilt nach hohem versus bedenklichem versus niedriges Risiko für Bias für Parameter CRP bei 3-9h.....	136
Abbildung 3.6-13: Forest plot mit Subgruppenanalysen aufgeteilt nach Ausschluss konvertierter Patienten (per protocol analysis) versus nicht Vorhandensein von Konversionen für Parameter CRP bei 3-9h	136
Abbildung 3.6-14: Forest plot mit Subgruppenanalysen aufgeteilt nach Erscheinungsjahr vor 2010 versus ab 2010 für Parameter CRP bei POD1.....	138
Abbildung 3.6-15: Forest plot mit Subgruppenanalysen aufgeteilt nach Stadium I-III versus I-IV versus No information für Parameter CRP bei POD1	138
Abbildung 3.6-16: Forest plot mit Subgruppenanalysen aufgeteilt nach Einschluss von Rektumkarzinomen versus Ausschluss von Rektumkarzinomen für Parameter CRP bei POD1	139
Abbildung 3.6-17: Forest plot mit Subgruppenanalysen aufgeteilt nach hohes versus bedenkliches versus niedriges Risiko für Bias für Parameter CRP bei POD1.....	139
Abbildung 3.6-18: Forest plot mit Subgruppenanalysen aufgeteilt nach Ausschluss konvertierter Patienten (per protocol analysis) versus Verbleib in der laparoskopischen Interventionsgruppe (intention to treat analysis) versus nicht Vorhandensein von Konversionen für Parameter CRP bei POD1.....	140
Abbildung 3.6-19: Forest plot mit Subgruppenanalysen aufgeteilt nach Erscheinungsjahr vor 2010 versus ab 2010 für Parameter WBC bei POD1	142
Abbildung 3.6-20: Forest plot mit Subgruppenanalysen aufgeteilt nach Stadium I-III versus I-IV versus No information für Parameter WBC bei POD1	142
Abbildung 3.6-21: Forest plot mit Subgruppenanalysen aufgeteilt nach Einschluss von Rektumkarzinomen versus Ausschluss von Rektumkarzinomen für Parameter WBC bei POD1	142

Abbildung 3.6-22: Forest plot mit Subgruppenanalysen aufgeteilt nach hohem versus bedenklichem versus niedriges Risiko für Bias für Parameter WBC bei POD1 143

Abbildung 3.6-23: Forest plot mit Subgruppenanalysen aufgeteilt nach Ausschluss konvertierter Patienten (per protocol analysis) versus nicht Vorhandensein von Konversionen für Parameter WBC bei POD1 143

7. LiteraturverzeichnisLiteratur

1. WCRF International (2022) Colorectal cancer statistics | WCRF International. <https://www.wcrf.org/cancer-trends/colorectal-cancer-statistics/>. Zugegriffen: 21. November 2022
2. (2023) Darm. In: Robert Koch-Institut (Hrsg) Krebs in Deutschland für 2019/2020, 14. Aufl. Robert Koch-Institut, Berlin, S 38–41
3. Robert Koch-Institut (Hrsg) (2023) Krebs in Deutschland für 2019/2020, 14. Aufl. Robert Koch-Institut, Berlin
4. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, Jemal A (2024) Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 74(3):229–263. doi:10.3322/caac.21834
5. DKG Deutsche Krebsgesellschaft (2019) S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom (Langversion 2.1)
6. Jacobs M, Verdeja JC, Goldstein HS (1991) Minimally invasive colon resection (laparoscopic colectomy). *Surg Laparosc Endosc* 1(3):144–150
7. Völkel V, Draeger T, Gerken M, Klinkhammer-Schalke M, Benz S, Fürst A (2020) Laparoscopic surgery for colon cancer. *coloproctology* 42(5):413–420. doi:10.1007/s00053-020-00481-6
8. Koch F, Hohenstein S, Bollmann A, Kuhlen R, Ritz J-P (2022) Verbreitung von Fast-Track-Konzepten in Deutschland. *Chirurgie (Heidelberg, Germany)*:1. doi:10.1007/s00104-022-01727-3
9. van der Pas, Martijn Hgm, Haglind E, Cuesta MA, Fürst A, Lacy AM, Hop WC, Bonjer HJ (2013) Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer (COLOR II): short-term outcomes of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 14(3):210–218. doi:10.1016/S1473-2045(13)70016-0
10. Kulkarni N, Arulampalam T (2020) Laparoscopic surgery reduces the incidence of surgical site infections compared to the open approach for colorectal procedures: a meta-analysis. *Tech Coloproctol* 24(10):1017–1024. doi:10.1007/s10151-020-02293-8
11. Li YS, Meng FC, Lin JK (2020) Procedural and post-operative complications associated with laparoscopic versus open abdominal surgery for right-sided colonic cancer resection:

- A systematic review and meta-analysis. *Medicine* 99(40):e22431. doi:10.1097/MD.00000000000022431
12. Simillis C, Lal N, Thoukididou SN, Kontovounisios C, Smith JJ, Hompes R, Adamina M, Tekkis PP (2019) Open Versus Laparoscopic Versus Robotic Versus Transanal Mesorectal Excision for Rectal Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Ann. Surg.* 270(1):59–68. doi:10.1097/SLA.0000000000003227
 13. Schietroma M, Romano L, Apostol AI, Vada S, Necozone S, Carlei F, Giuliani A (2022) Mid- and low-rectal cancer: laparoscopic vs open treatment-short- and long-term results. Meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Colorectal Dis* 37(1):71–99. doi:10.1007/s00384-021-04048-9
 14. Wu J, Li B, Tu S, Zheng B, Chen B (2022) Comparison of laparoscopic and open colectomy for splenic flexure colon cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 37(4):757–767. doi:10.1007/s00384-022-04127-5
 15. Jayne DG, Thorpe HC, Copeland J, Quirke P, Brown JM, Guillou PJ (2010) Five-year follow-up of the Medical Research Council CLASICC trial of laparoscopically assisted versus open surgery for colorectal cancer. *Br J Surg* 97(11):1638–1645. doi:10.1002/bjs.7160
 16. Dehlaghi Jadid K, Cao Y, Petersson J, Angenete E, Matthiessen P (2022) Long term oncological outcomes for laparoscopic versus open surgery for rectal cancer - A population-based nationwide noninferiority study. *Colorectal Dis* 24(11):1308–1317. doi:10.1111/codi.16204
 17. Schnitzbauer V, Gerken M, Benz S, Völkel V, Draeger T, Fürst A, Klinkhammer-Schalke M (2020) Laparoscopic and open surgery in rectal cancer patients in Germany: short and long-term results of a large 10-year population-based cohort. *Surg Endosc* 34(3):1132–1141. doi:10.1007/s00464-019-06861-4
 18. Goto K, Watanabe J, Suwa Y, Nakagawa K, Suwa H, Ozawa M, Ishibe A, Ota M, Kunisaki C, Endo I (2021) A multicenter, propensity score-matched cohort study about short-term and long-term outcomes after laparoscopic versus open surgery for locally advanced rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 36(6):1287–1295. doi:10.1007/s00384-021-03871-4
 19. Dąbrowska AM, Słotwiński R (2014) The immune response to surgery and infection. *Cent Eur J Immunol* 39(4):532–537. doi:10.5114/ceji.2014.47741
 20. Margraf A, Ludwig N, Zarbock A, Rossaint J (2020) Systemic Inflammatory Response Syndrome After Surgery: Mechanisms and Protection. *Anesth. Analg.* 131(6):1693–1707. doi:10.1213/ANE.0000000000005175

21. Ioannidis A, Arvanitidis K, Filidou E, Valatas V, Stavrou G, Michalopoulos A, Kolios G, Kotzampassi K (2018) The Length of Surgical Skin Incision in Postoperative Inflammatory Reaction. *JSLs* 22(4). doi:10.4293/JSLs.2018.00045
22. Zbar A, Guillou PJ, Bland K, Syrigos K (Hrsg) (2002) *Immunology For Surgeons*. Springer-Verlag
23. Alazawi W, Pirmadjid N, Lahiri R, Bhattacharya S (2016) Inflammatory and Immune Responses to Surgery and Their Clinical Impact. *Ann. Surg.* 264(1):73–80. doi:10.1097/SLA.0000000000001691
24. Roxburgh CS, Horgan PG, McMillan DC (2013) The perioperative immune/inflammatory insult in cancer surgery: Time for intervention? *Oncoimmunology* 2(12):e27324. doi:10.4161/onci.27324
25. Vittimberga FJ, Foley DP (1998) Laparoscopic Surgery and the Systemic Immune Response. *Ann. Surg.* (3):326–334
26. Mokart D, Merlin M, Sannini A, Brun JP, Delpero JR, Houvenaeghel G, Moutardier V, Blache JL (2005) Procalcitonin, interleukin 6 and systemic inflammatory response syndrome (SIRS): early markers of postoperative sepsis after major surgery. *Br. J. Anaesth.* 94(6):767–773. doi:10.1093/bja/aei143
27. Mokart D, Capo C, Blache JL, Delpero JR, Houvenaeghel G, Martin C, Mege JL (2002) Early postoperative compensatory anti-inflammatory response syndrome is associated with septic complications after major surgical trauma in patients with cancer. *Br J Surg* 89(11):1450–1456. doi:10.1046/j.1365-2168.2002.02218.x
28. Alieva M, van Rheenen J, Broekman MLD (2018) Potential impact of invasive surgical procedures on primary tumor growth and metastasis. *Clin Exp Metastasis* 35(4):319–331. doi:10.1007/s10585-018-9896-8
29. Park SY, Choi G-S, Park JS, Kim HJ, Ryuk J-P, Choi W-H (2012) Influence of surgical manipulation and surgical modality on the molecular detection of circulating tumor cells from colorectal cancer. *J Korean Surg Soc* 82(6):356–364. doi:10.4174/jkss.2012.82.6.356
30. Shibutani M, Nakao S, Maeda K, Nagahara H, Fukuoka T, ISEKI Y, Hirakawa K, Ohira M (2020) Inflammation Caused by Surgical Stress Has a Negative Impact on the Long-term Survival Outcomes in Patients With Colorectal Cancer. *Anticancer Res.* 40(6):3535–3542. doi:10.21873/anticancer.14342
31. Bain CR, Myles PS, Corcoran T, Dieleman JM (2023) Postoperative systemic inflammatory dysregulation and corticosteroids: a narrative review. *Anaesthesia* 78(3):356–370. doi:10.1111/anae.15896

32. Gögenur M, Watt SK, Gögenur I (2015) Bedre immunfunktion efter laparoskopisk end efter åben kolorektal cancer-kirurgi. *Ugeskr Laeger* 177(29)
33. Liu C, Liu J, Zhang S (2011) Laparoscopic versus conventional open surgery for immune function in patients with colorectal cancer. *Int. J. Colorectal Dis.* 26(11):1375–1385. doi:10.1007/s00384-011-1281-x
34. Karanika S, Karantanos T, Theodoropoulos GE (2013) Immune response after laparoscopic colectomy for cancer: a review. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 1(2):85–94. doi:10.1093/gastro/got014
35. Sammour T, Kahokehr A, Chan S, Booth RJ, Hill AG (2010) The humoral response after laparoscopic versus open colorectal surgery: a meta-analysis. *J Surg Res* 164(1):28–37. doi:10.1016/j.jss.2010.05.046
36. Kantola T, Klintrup K, Väyrynen JP, Vornanen J, Bloigu R, Karhu T, Herzig K-H, Näpänkangas J, Mäkelä J, Karttunen TJ, Tuomisto A, Mäkinen MJ (2012) Stage-dependent alterations of the serum cytokine pattern in colorectal carcinoma. *Br J Cancer* 107(10):1729–1736. doi:10.1038/bjc.2012.456
37. Kiran RP, El-Gazzaz GH, Vogel JD, Remzi FH (2010) Laparoscopic approach significantly reduces surgical site infections after colorectal surgery: data from national surgical quality improvement program. *J Am Coll Surg* 211(2):232–238. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2010.03.028
38. Schiphorst AHW, Pronk A, Borel Rinkes IHM, Hamaker ME (2014) Representation of the elderly in trials of laparoscopic surgery for colorectal cancer. *Colorectal Dis* 16(12):976–983. doi:10.1111/codi.12806
39. Milone M, Desiderio A, Velotti N, Manigrasso M, Vertaldi S, Bracale U, D'Ambra M, Servillo G, Simone G de, Palma FDE de, Perruolo G, Raciti GA, Miele C, Beguinot F, Palma GD de (2021) Surgical stress and metabolic response after totally laparoscopic right colectomy. *Scientific Reports* 11(1):9652. doi:10.1038/s41598-021-89183-7
40. McKenzie JE, Brennan SE, Ryan RE, Thomson HJ, Johnston RV, Thomas J (2021) Chapter 3: Defining the criteria for including studies and how they will be grouped for the synthesis. In: Higgins J, Thomas J (Hrsg) *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, 6. Aufl
41. D'Souza N, Neree tot Babberich MPM de, d'Hoore A, Tiret E, Xynos E, Beets-Tan RGH, Nagtegaal ID, Blomqvist L, Holm T, Glimelius B, Lacy A, Cervantes A, Glynne-Jones R, West NP, Perez RO, Quadros C, Lee KY, Madiba TE, Wexner SD, Garcia-Aguilar J, Sahani D, Moran B, Tekkis P, Rutten HJ, Tanis PJ, Wiggers T, Brown G (2019) Definition

- of the Rectum: An International, Expert-based Delphi Consensus. *Ann. Surg.* 270(6):955–959. doi:10.1097/SLA.0000000000003251
42. Schünke M, Schulte E, Schumacher U (2015) *Innere Organe*, 4. Aufl. Prometheus. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York
 43. Müller M (2018) *Chirurgie. Für Studium und Praxis : unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges und der mündlichen Examina in den Ärztlichen Prüfungen*, 14. Aufl. Medizinische Verlags- und Informationsdienste, Breisach
 44. DKG Deutsche Krebsgesellschaft (2020) S3-Leitlinie Analkarzinom. Langversion 1.2
 45. Billmann F, Keck T (2021) *Facharztwissen Viszeralchirurgie*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg
 46. Carus T (2007) *Operationsatlas Laparoskopische Chirurgie. Indikationen - Operationsablauf - Varianten - Komplikationen Mit Single Access Surgery*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg
 47. Wang X-D, Huang M-J, Yang C-H, Li K, Li L (2012) Minilaparotomy to rectal cancer has higher overall survival rate and earlier short-term recovery. *World J Gastroenterol* 18(37):5289–5294. doi:10.3748/wjg.v18.i37.5289
 48. Kam MH, Seow-Choen F, Peng XH, Eu KW, Tang CL, Heah SM, Ooi BS (2004) Minilaparotomy left iliac fossa skin crease incision vs. midline incision for left-sided colorectal cancer. *Tech Coloproctol* 8(2):85–88. doi:10.1007/s10151-004-0061-9
 49. Ishikawa M, Nishioka M, Hanaki N, Miyauchi T, Kashiwagi Y, Miki H (2007) Colorectal resection by a minilaparotomy approach vs. conventional operation for colon cancer. Results of a prospective randomized trial. *Hepatogastroenterology* 54(79):1970–1975
 50. Nakagoe T, Sawai T, Tsuji T, Ayabe H (2001) Use of minilaparotomy in the treatment of colonic cancer. *Br J Surg* 88(6):831–836. doi:10.1046/j.1365-2168.2001.01765.x
 51. Wurster E, Knebel P, Diener M (2013) Drainagemanagement in der Viszeralchirurgie. *Intensivmed*. up2date 09(04):329–344. doi:10.1055/s-0033-1344970
 52. Clark DA, Steffens D, Solomon M (2021) An umbrella systematic review of drain fluid analysis in colorectal surgery for the detection of anastomotic leak: Not yet ready to translate research studies into clinical practice. *Colorectal Dis* 23(11):2795–2805. doi:10.1111/codi.15844
 53. Komen N, Bruin RWF de, Kleinrensink GJ, Jeekel J, Lange JF (2008) Anastomotic leakage, the search for a reliable biomarker. A review of the literature. *Colorectal Dis* 10(2):109-15; discussion 115-7. doi:10.1111/j.1463-1318.2007.01430.x

54. Higgins J, Thomas J (Hrsg) (2021) *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, 6. Aufl
55. Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S, Featherstone R, Littlewood A, Marshall C, Metzendorf M-I, Noel-Storr A, Paynter R, Rader T, Thomas J, Wieland LS (2022) Chapter 4: Searching for and selecting studies. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (Hrsg) *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, 6. Aufl
56. Fürst A, Völkel V, Böhne A, Grundler E, Knüttel H (2021) Draft search strategy for: Influence of laparoscopic versus open surgical resections on the immune system in patients with colorectal cancer: protocol for a systematic review and meta-analysis. <https://epub.uni-regensburg.de/50914/>
57. Bramer WM, Giustini D, Jonge GB de, Holland L, Bekhuis T (2016) De-duplication of database search results for systematic reviews in EndNote. *J Med Libr Assoc* 104(3):240–243. doi:10.3163/1536-5050.104.3.014
58. Clark J, Glasziou P, Del Mar C, Bannach-Brown A, Stehlik P, Scott AM (2020) A full systematic review was completed in 2 weeks using automation tools: a case study. *J. Clin. Epidemiol.* 121:81–90. doi:10.1016/j.jclinepi.2020.01.008
59. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A (2016) Rayyan--a web and mobile app for systematic reviews, Bd 5
60. Tianjing Li, Julian PT Higgins, Jonathan J Deeks (2022) Chapter 5: Collecting data. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (Hrsg) *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, 6. Aufl
61. Banias L, Jung I, Chiciudean R, Gurzu S (2022) From Dukes-MAC Staging System to Molecular Classification: Evolving Concepts in Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci* 23(16):9455. doi:10.3390/ijms23169455
62. U. S. National Institutes of Health, National Cancer Institute (2019) Dukes' Staging of Colorectal Cancer. SEER Training Models. <https://training.seer.cancer.gov/staging/systems/schemes/duke.html>. Zugriffen: 18. Mai 2023
63. Guner A, Kim H-I (2019) Biomarkers for Evaluating the Inflammation Status in Patients with Cancer. *J Gastric Cancer* 19(3):254–277. doi:10.5230/jgc.2019.19.e29
64. Frel DL de, Atsma DE, Pijl H, Seidell JC, Leenen PJM, Dik WA, van Rossum EFC (2020) The Impact of Obesity and Lifestyle on the Immune System and Susceptibility to Infections Such as COVID-19. *Front. Nutr.* 7:597600. doi:10.3389/fnut.2020.597600

65. Haynes L (2020) Aging of the Immune System: Research Challenges to Enhance the Health Span of Older Adults. *Front. Aging* 1:602108. doi:10.3389/fragi.2020.602108
66. D'Andrea AP, Jiménez-Toscano M, Otero-Piñero A, Bravo-Infante R, Lacy AM, Sylla P (2019) Operations for Rectal Cancer. In: Yeo CJ (Hrsg) *Shackelford's surgery of the alimentary tract*. Elsevier, Philadelphia, PA, S 2005–2034
67. Ankit Rohatgi (2022) WebPlotDigitizer
68. Higgins J, Savovic J (2019) Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2), Template for completion. Edited by Julian PT Higgins, Jelena Savović, Matthew J Page, Jonathan AC Sterne on behalf of the RoB2 Development Group. Version of 22 August 2019. Cochrane Collaboration. <https://www.riskofbias.info/welcome/rob-2-0-tool/current-version-of-rob-2>. Zugegriffen: 14. Dezember 2022
69. Hernán MA, Robins JM (2017) Per-Protocol Analyses of Pragmatic Trials. *N Engl J Med* 377(14):1391–1398. doi:10.1056/NEJMs1605385
70. Gupta SK (2011) Intention-to-treat concept: A review. *Perspect Clin Res* 2(3):109–112. doi:10.4103/2229-3485.83221
71. McCoy CE (2017) Understanding the Intention-to-treat Principle in Randomized Controlled Trials. *West J Emerg Med* 18(6):1075–1078. doi:10.5811/westjem.2017.8.35985
72. Higgins JPT, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Sterne JAC (2021) Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial. In: Higgins J, Thomas J (Hrsg) *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, 6. Aufl
73. Salanti G, Statistical Methods Group of the Cochrane Collaboration (2013) Statistical algorithms for the Calculator in Review Manager 5.2
74. Wan X, Wang W, Liu J, Tong T (2014) Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range. *BMC Med Res Methodol* 14(1):135. doi:10.1186/1471-2288-14-135
75. The Cochrane Collaboration (2020) Review Manager. (RevMan)
76. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG (2021) Chapter 10: Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins J, Thomas J (Hrsg) *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, 6. Aufl
77. Borenstein M, Hedges L, Rothstein H (2007) Meta-analysis Fixed effect vs. random effects
78. Higgins JPT, Thompson SG, Spiegelhalter DJ (2009) A re-evaluation of random-effects meta-analysis. *J R Stat Soc Ser A Stat Soc* 172(1):137–159. doi:10.1111/j.1467-985X.2008.00552.x

79. Borenstein M, Hedges LV, Higgins JPT, Rothstein HR (2010) A basic introduction to fixed-effect and random-effects models for meta-analysis. *Res Synth Methods* 1(2):97–111. doi:10.1002/jrsm.12
80. Borenstein M, Higgins JPT, Hedges LV, Rothstein HR (2016) Basics of meta-analysis: I2 is not an absolute measure of heterogeneity. *Res Synth Methods* 8(1):5–18. doi:10.1002/jrsm.1230
81. Hunter JE, Schmidt FL (2004) *Methods of meta-analysis. Correcting error and bias in research findings*, 2. Aufl. Sage, Thousand Oaks, Calif.
82. Knippschild S, Baulig C, Krummenauer F (2015) Heterogenität in Meta-Analysen – kein Vergleich von Äpfeln und Birnen erlaubt ... x (31)
83. (2023) What is GRADE? | BMJ Best Practice. <https://bestpractice.bmj.com/info/toolkit/learn-ebm/what-is-grade/>. Zugegriffen: 11. Januar 2023
84. Santesso N, Glenton C, Dahm P, Garner P, Akl EA, Alper B, Brignardello-Petersen R, Carrasco-Labra A, Beer H de, Hultcrantz M, Kuijpers T, Meerpohl J, Morgan R, Mustafa R, Skoetz N, Sultan S, Wiysonge C, Guyatt G, Schünemann HJ (2020) GRADE guidelines 26: informative statements to communicate the findings of systematic reviews of interventions. *J. Clin. Epidemiol.* 119:126–135. doi:10.1016/j.jclinepi.2019.10.014
85. McMaster University and Evidence Prime (2022) GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]
86. Holger J Schünemann, Julian PT Higgins, Gunn E Vist, Paul Glasziou, Elie A Akl, Nicole Skoetz, Gordon H Guyatt, on behalf of the Cochrane GRADEing Methods Group (formerly Applicability and Recommendations Methods Group) and the Cochrane Statistical Methods Group (2021) Chapter 14: Completing ‘Summary of findings’ tables and grading the certainty of the evidence. In: Higgins J, Thomas J (Hrsg) *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, 6. Aufl
87. The GRADE Working Group (Hrsg) (2013) *GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations*. Updated October 2013
88. Granholm A, Alhazzani W, Møller MH (2019) Use of the GRADE approach in systematic reviews and guidelines. *Br. J. Anaesth.* 123(5):554–559. doi:10.1016/j.bja.2019.08.015
89. Kulig M, Perleth M, Langer G, Meerpohl JJ, Gartlehner G, Kaminski-Hartenthaler A, Schünemann HJ (2012) GRADE Leitlinien: 6. Einschätzung der Qualität der Evidenz - Unzureichende Präzision. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes* 106(9):677–688. doi:10.1016/j.zefq.2012.10.016

90. Bohne A, Grundler E, Knüttel H, Fürst A, Völkel V (2023) Data archive (search documentation) of: Impact of laparoscopic versus open surgery on immunity in patients with colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. doi:10.5283/epub.54402
91. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021(372). doi:10.1136/bmj.n71
92. Straatman J, Cuesta MA, Tuynman JB, Veenhof AAFA, Bemelman WA, van der Peet, Donald L. (2018) C-reactive protein in predicting major postoperative complications are there differences in open and minimally invasive colorectal surgery? Substudy from a randomized clinical trial. *Surg Endosc* 32(6):2877–2885. doi:10.1007/s00464-017-5996-9
93. Wang G, Jiang Z, Zhao K, Li G, Liu F, Pan H, Li J (2012) Immunologic response after laparoscopic colon cancer operation within an enhanced recovery program. *J Gastrointest Surg* 16(7):1379–1388. doi:10.1007/s11605-012-1880-z
94. Kvarnström A, Sokolov A, Swartling T, Kurlberg G, Mollnes TE, Bengtsson A (2012) Alternative pathway activation of complement in laparoscopic and open rectal surgery. *Scand J Immunol* 76(1):49–53. doi:10.1111/j.1365-3083.2012.02702.x
95. Kvarnström A, Swartling T, Kurlberg G, Bengtson J-P, Bengtsson A (2013) Pro-inflammatory cytokine release in rectal surgery: comparison between laparoscopic and open surgical techniques. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 61(5):407–411. doi:10.1007/s00005-013-0239-9
96. Tsimogiannis KE, Telis K, Tselepis A, Pappas-Gogos GK, Tsimoyiannis EC, Basdanis G (2011) A-defensin expression of inflammatory response in open and laparoscopic colectomy for colorectal cancer. *World Journal of Surgery* 35(8):1911–1917. doi:10.1007/s00268-011-1140-5
97. Tsimogiannis KE, Tellis CC, Tselepis AD, Pappas-Gogos GK, Tsimoyiannis EC, Basdanis G (2012) Toll-like receptors in the inflammatory response during open and laparoscopic colectomy for colorectal cancer. *Surg Endosc* 26(2):330–336. doi:10.1007/s00464-011-1871-2
98. Wu FPK, Hoekman K, Sietses C, Blomberg BME von, Meijer S, Bonjer HJ, Cuesta MA (2004) Systemic and peritoneal angiogenic response after laparoscopic or conventional colon resection in cancer patients: a prospective, randomized trial. *Dis Colon Rectum* 47(10):1670–1674. doi:10.1007/s10350-004-0660-6
99. Wu FPK, Sietses C, Blomberg BME von, van Leeuwen PAM, Meijer S, Cuesta MA (2003) Systemic and peritoneal inflammatory response after laparoscopic or conventional colon

- resection in cancer patients: a prospective, randomized trial. *Dis Colon Rectum* 46(2):147–155. doi:10.1007/s10350-004-6516-2
100. Bohne A, Grundler E, Knüttel H, Fürst A, Völkel V (2023) Data archive of: Impact of laparoscopic versus open surgery on humoral immunity in patients with colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. Universität Regensburg
 101. Bohne A, Grundler E, Knüttel H, Fürst A, Völkel V (2023) Data archive of: Influence of laparoscopic surgery on cellular immunity in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis
 102. Delgado S, Lacy AM, Filella X, Castells A, García-Valdecasas JC, Pique JM, Momblán D, Visa J (2001) Acute phase response in laparoscopic and open colectomy in colon cancer: randomized study. *Dis Colon Rectum* 44(5):638–646. doi:10.1007/BF02234558
 103. Duque P, Garutti I, Terradillos E (2019) Modulation of CCL2 Expression by Laparoscopic Versus Open Surgery for Colorectal Cancer Surgery. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2019(29)
 104. Hasegawa H, Kabeshima Y, Watanabe M, Yamamoto S, Kitajima M (2003) Randomized controlled trial of laparoscopic versus open colectomy for advanced colorectal cancer. *Surg Endosc* 17(4):636–640. doi:10.1007/s00464-002-8516-4
 105. Hewitt PM, Ip SM, Kwok SP, Somers SS, Li K, Leung KL, Lau WY, Li AK (1998) Laparoscopic-assisted vs. open surgery for colorectal cancer: comparative study of immune effects. *Dis Colon Rectum* 41(7):901–909. doi:10.1007/BF02235376
 106. Kim JS, Hur H, Min BS, Lee KY, Chung HC, Kim NK (2011) Inflammatory and tumor stimulating responses after laparoscopic sigmoidectomy. *Yonsei Med J* 52(4):635–642. doi:10.3349/ymj.2011.52.4.635
 107. Laforgia R, D’Elia G, Lattarulo S Cellular and humoral inflammatory response after laparoscopic and conventional colorectal surgery. Preliminary report. *Ann. Ital. Chir.* 2016(4):337–342
 108. Leung KL, Lai PB, Ho RL, Meng WC, Yiu RY, Lee JF, Lau WY (2000) Systemic cytokine response after laparoscopic-assisted resection of rectosigmoid carcinoma: A prospective randomized trial. *Ann. Surg.* 231(4):506–511. doi:10.1097/00000658-200004000-00008
 109. Leung KL, Tsang KS, Ng MHL, Leung KJ, Lai PBS, Lee JFY, Lau WY (2003) Lymphocyte subsets and natural killer cell cytotoxicity after laparoscopically assisted resection of rectosigmoid carcinoma. *Surg Endosc* 17(8):1305–1310. doi:10.1007/s00464-002-9172-

110. Ordemann J, Jacobi CA, Schwenk W, Stösslein R, Müller JM (2001) Cellular and humoral inflammatory response after laparoscopic and conventional colorectal resections. *Surg Endosc* 15(6):600–608. doi:10.1007/s004640090032
111. Pascual M, Alonso S, Parés D, Courtier R, Gil MJ, Grande L, Pera M (2010) Randomized clinical trial comparing inflammatory and angiogenic response after open versus laparoscopic curative resection for colonic cancer. *Br J Surg* 98(1):50–59. doi:10.1002/bjs.7258
112. Schwenk W, Jacobi C, Mansmann U, Böhm B, Müller JM (2000) Inflammatory response after laparoscopic and conventional colorectal resections - results of a prospective randomized trial. *Langenbecks Arch Surg* 385(1):2–9. doi:10.1007/s004230050002
113. Shi L, Guo H, Zheng Z, Liu J, Jiang Y, Su Y (2020) Laparoscopic Surgery Versus Open Surgery for Colorectal Cancer: Impacts on Natural Killer Cells. *Cancer Control* 27(1):1073274820906811. doi:10.1177/1073274820906811
114. Stage JG, Schulze S, Møller P, Overgaard H, Andersen M, Rebsdorf-Pedersen VB, Nielsen HJ (1997) Prospective randomized study of laparoscopic versus open colonic resection for adenocarcinoma. *Br J Surg* 84(3):391–396
115. Tang CL, Eu KW, Tai BC, Soh JG, MacHin D, Seow-Choen F (2001) Randomized clinical trial of the effect of open versus laparoscopically assisted colectomy on systemic immunity in patients with colorectal cancer. *Br J Surg* 88(6):801–807. doi:10.1046/j.1365-2168.2001.01781.x
116. Veenhof AAFA, Sietses C, Blomberg BME von, van Hoogstraten IMW, vd Pas MHGM, Meijerink WJHJ, vd Peet DL, vd Tol MP, Bonjer HJ, Cuesta MA (2011) The surgical stress response and postoperative immune function after laparoscopic or conventional total mesorectal excision in rectal cancer: a randomized trial. *Int J Colorectal Dis* 26(1):53–59. doi:10.1007/s00384-010-1056-9
117. Vignali A, Di Palo S, Orsenigo E, Ghirardelli L, Radaelli G, Staudacher C (2009) Effect of prednisolone on local and systemic response in laparoscopic vs. open colon surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Dis Colon Rectum* 52(6):1080–1088. doi:10.1007/DCR.0b013e31819ef69d
118. Xu D, Li J, Song Y, Zhou J, Sun F, Wang J, Duan Y, Hu Y, Liu Y, Wang X, Sun L, Wu L, Ding K (2015) Laparoscopic surgery contributes more to nutritional and immunologic recovery than fast-track care in colorectal cancer. *World J Surg Oncol* 13:18. doi:10.1186/s12957-015-0445-5

119. Zhu P, Miao W, Gu F, Xing C (2017) Changes of serum and peritoneal inflammatory mediators in laparoscopic radical resection for right colon carcinoma. *J Minim Access Surg* 15(2). doi:10.4103/jmas.JMAS_217_17
120. Hu F, Da Song, Yan Y, Huang C, Shen C, Lan J, Chen Y, Liu A, Wu Q, Sun L, Xu F, Hu F, Chen L, Luo X, Feng Y, Huang S, Hu J, Wang G (2021) IL-6 regulates autophagy and chemotherapy resistance by promoting BECN1 phosphorylation. *Nat. Commun.* 12(1):3651. doi:10.1038/s41467-021-23923-1
121. American Cancer Society Journals (2021) A novel systemic inflammation response index (SIRI) for predicting the survival of patients with pancreatic cancer after chemotherapy. <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.30057>. Zugegriffen: 06. Mai 2021
122. Chen Z, Zhang P, Xu Y, Yan J, Liu Z, Lau WB, Lau B, Li Y, Zhao X, Wei Y, Zhou S (2019) Surgical stress and cancer progression: the twisted tango. *Mol Cancer* 18(1):132. doi:10.1186/s12943-019-1058-3
123. Molano Franco D, Arevalo-Rodriguez I, Roqué I Figuls M, Montero Oleas NG, Nuvials X, Zamora J (2019) Plasma interleukin-6 concentration for the diagnosis of sepsis in critically ill adults. *Cochrane Database Syst Rev* 4(4):CD011811. doi:10.1002/14651858.CD011811.pub2
124. Song J, Park DW, Moon S, Cho H-J, Park JH, Seok H, Choi WS (2019) Diagnostic and prognostic value of interleukin-6, pentraxin 3, and procalcitonin levels among sepsis and septic shock patients: a prospective controlled study according to the Sepsis-3 definitions. *BMC Infect Dis* 19(1):968. doi:10.1186/s12879-019-4618-7
125. Gressner AM, Arndt T (2019) *Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik*, 3. Aufl. Springer Reference Medizin. Springer Berlin Heidelberg; Imprint: Springer, Berlin, Heidelberg
126. Li J, Huang L, Zhao H, Yan Y, Lu J (2020) The Role of Interleukins in Colorectal Cancer. *Int J Biol Sci* 16(13):2323–2339. doi:10.7150/ijbs.46651
127. Watt DG, Horgan PG, McMillan DC (2015) Routine clinical markers of the magnitude of the systemic inflammatory response after elective operation: a systematic review. *Surgery* 157(2):362–380. doi:10.1016/j.surg.2014.09.009
128. Costa Brandão Berti F, Brajão de Oliveira K (2018) IL-10 in cancer: Just a classical immunosuppressive factor or also an immunostimulating one? *ALLERGY* 2(2):88–97. doi:10.3934/Allergy.2018.2.88

129. van der Poll T, van de Veerdonk FL, Scicluna BP, Netea MG (2017) The immunopathology of sepsis and potential therapeutic targets. *Nat Rev Immunol* 17(7):407–420. doi:10.1038/nri.2017.36
130. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M (2010) Immunity, inflammation, and cancer. *Cell* 140(6):883–899. doi:10.1016/j.cell.2010.01.025
131. Muthusami S (2021) Role of Inflammation in the Development of Colorectal Cancer. *Endocr. Metab. Immune. Disord. Drug Targets* 21(1):77–90. doi:10.2174/22123873MTA5sODAnx
132. Shaik-Dasthagirisahab YB, Varvara G, Murmura G, Saggini A, Potalivo G, Caraffa A, Antinolfi P, Tete' S, Tripodi D, Conti F, Cianchetti E, Toniato E, Rosati M, Conti P, Speranza L, Pantalone A, Saggini R, Theoharides TC, Pandolfi F (2013) Vascular endothelial growth factor (VEGF), mast cells and inflammation. *Int J Immunopathol Pharmacol* 26(2):327–335. doi:10.1177/039463201302600206
133. Svendsen MN, Werther K, Nielsen HJ, Kristjansen PEG (2002) VEGF and tumour angiogenesis. Impact of surgery, wound healing, inflammation and blood transfusion. *Scand J Gastroenterol* 37(4):373–379. doi:10.1080/003655202317315971
134. Nagasaki T, Hara M, Nakanishi H, Takahashi H, Sato M, Takeyama H (2014) Interleukin-6 released by colon cancer-associated fibroblasts is critical for tumour angiogenesis: anti-interleukin-6 receptor antibody suppressed angiogenesis and inhibited tumour-stroma interaction. *Br J Cancer* 110(2):469–478. doi:10.1038/bjc.2013.748
135. Zhou C, Wang Z, Jiang B, Di J, Su X (2022) Monitoring Pre- and Post-Operative Immune Alterations in Patients With Locoregional Colorectal Cancer Who Underwent Laparoscopy by Single-Cell Mass Cytometry. *Front. Immunol.* 13:807539. doi:10.3389/fimmu.2022.807539
136. Reber PM (1993) Prolactin and immunomodulation. *The American Journal of Medicine* 95(6):637–644. doi:10.1016/0002-9343(93)90360-2
137. Berczi I (1992) The Immunology of Prolactin. *Semin Reprod Med* 10(03):196–219. doi:10.1055/s-2007-1018876
138. Gala RR (1991) Prolactin and growth hormone in the regulation of the immune system. *Proc Soc Exp Biol Med* 198(1):513–527. doi:10.3181/00379727-198-43286b
139. Heffernan DS, Monaghan SF, Thakkar RK, Machan JT, Cioffi WG, Ayala A (2012) Failure to normalize lymphopenia following trauma is associated with increased mortality, independent of the leukocytosis pattern. *Crit Care* 16(1):R12. doi:10.1186/cc11157

140. Paik KY, Lee IK, Lee YS, Sung NY, Kwon TS (2014) Clinical implications of systemic inflammatory response markers as independent prognostic factors in colorectal cancer patients. *Cancer Res Treat* 46(1):65–73. doi:10.4143/crt.2014.46.1.65
141. van den Bossche WBL, Rykov K, Teodosio C, Have BLEF ten, Knobben BAS, Sietsma MS, Josiassen K, Bruin-Versteeg S de, Orfao A, van Dongen JJM, van Raay JJAM (2018) Flow cytometric assessment of leukocyte kinetics for the monitoring of tissue damage. *Clin Immunol* 197:224–230. doi:10.1016/j.clim.2018.09.014
142. Gustafson MP, Lin Y, Bleeker JS, Warad D, Tollefson MK, Crispin PL, Bulur PA, Harrington SM, Laborde RR, Gastineau DA, Leibovich BC, Cheville JC, Kwon ED, Dietz AB (2015) Intratumoral CD14⁺ Cells and Circulating CD14⁺HLA-DR^{lo}/neg Monocytes Correlate with Decreased Survival in Patients with Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Clin Cancer Res* 21(18):4224–4233. doi:10.1158/1078-0432.CCR-15-0260
143. Mengos AE, Gastineau DA, Gustafson MP (2019) The CD14⁺HLA-DR^{lo}/neg Monocyte: An Immunosuppressive Phenotype That Restrains Responses to Cancer Immunotherapy. *Front. Immunol.* 10:1147. doi:10.3389/fimmu.2019.01147
144. Walsh MD, Dent OF, Young JP, Wright CM, Barker MA, Leggett BA, Bokey L, Chapuis PH, Jass JR, Macdonald GA (2009) HLA-DR expression is associated with better prognosis in sporadic Australian clinicopathological Stage C colorectal cancers. *International Journal of Cancer* 125(5):1231–1237. doi:10.1002/ijc.24484
145. Ni Choileain N, Redmond HP (2006) Cell response to surgery. *Arch Surg* 141(11):1132–1140. doi:10.1001/archsurg.141.11.1132
146. Market M, Tennakoon G, Auer RC (2021) Postoperative Natural Killer Cell Dysfunction: The Prime Suspect in the Case of Metastasis Following Curative Cancer Surgery. *Int J Mol Sci* 22(21). doi:10.3390/ijms222111378
147. Tang F, Tie Y, Tu C, Wei X (2020) Surgical trauma-induced immunosuppression in cancer: Recent advances and the potential therapies. *Clin. Transl. Med.* 10(1):199–223. doi:10.1002/ctm2.24
148. Wu S-Y, Fu T, Jiang Y-Z, Shao Z-M (2020) Natural killer cells in cancer biology and therapy. *Mol Cancer* 19(1):120. doi:10.1186/s12943-020-01238-x
149. Huang C, Huang R, Jiang T, Huang K, Cao J, Qiu Z (2010) Laparoscopic and open resection for colorectal cancer: an evaluation of cellular immunity. *BMC Gastroenterol* 10(1):127. doi:10.1186/1471-230X-10-127
150. Sadahiro R, Knight B, James F, Hannon E, Charity J, Daniels IR, Burrage J, Knox O, Crawford B, Smart NJ, Mill J (2020) Major surgery induces acute changes in measured

- DNA methylation associated with immune response pathways. *Sci Rep* 10(1):5743. doi:10.1038/s41598-020-62262-x
151. McBride JA, Striker R (2017) Imbalance in the game of T cells: What can the CD4/CD8 T-cell ratio tell us about HIV and health? *PLOS Pathogens* 13(11):e1006624. doi:10.1371/journal.ppat.1006624
 152. Kim R, Kawai A, Wakisaka M, Funaoka Y, Ohtani S, Ito M, Kadoya T, Okada M (2017) Differences in immune response to anesthetics used for day surgery versus hospitalization surgery for breast cancer patients. *Clin Trans Med* 6(1):34. doi:10.1186/s40169-017-0163-4
 153. Hof J, Visser L, Höppener DJ, Nierop PMH, Terpstra MM, Gouw ASH, Grünhagen DJ, Verhoef C, Sijmons RH, Jong KP de, Kok K (2020) B Cells as Prognostic Biomarker After Surgery for Colorectal Liver Metastases. *Front. Oncol.* 10:249. doi:10.3389/fonc.2020.00249
 154. Bartal I, Melamed R, Greenfeld K, Atzil S, Glasner A, Domankevich V, Naor R, Beilin B, Yardeni IZ, Ben-Eliyahu S (2010) Immune perturbations in patients along the perioperative period: alterations in cell surface markers and leukocyte subtypes before and after surgery. *Brain Behav Immun* 24(3):376–386. doi:10.1016/j.bbi.2009.02.010
 155. Murphy K, Weaver C (2018) *Janeway Immunologie*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg
 156. Pilla L, Squarcina P, Coppa J, Mazzaferro V, Huber V, Pende D, Maccalli C, Sovena G, Mariani L, Castelli C, Parmiani G, Rivoltini L (2005) Natural killer and NK-Like T-cell activation in colorectal carcinoma patients treated with autologous tumor-derived heat shock protein 96. *Cancer Res* 65(9):3942–3949. doi:10.1158/0008-5472.CAN-04-3493
 157. Everly GS, JR (2019) *A Clinical Guide to the Treatment of the Human Stress Response*, 4. Aufl. Springer, New York, NY
 158. Dhabhar FS (2018) The short-term stress response - Mother nature's mechanism for enhancing protection and performance under conditions of threat, challenge, and opportunity. *Frontiers in Neuroendocrinology* 49:175–192. doi:10.1016/j.yfrne.2018.03.004
 159. Gray M, Marland JRK, Murray AF, Argyle DJ, Potter MA (2021) Predictive and Diagnostic Biomarkers of Anastomotic Leakage: A Precision Medicine Approach for Colorectal Cancer Patients. *Journal of Personalized Medicine* 11(6). doi:10.3390/jpm11060471
 160. Dunker MS, Hove T ten, Bemelman WA, Slors JFM, Gouma DJ, van Deventer SJH (2003) Interleukin-6, C-reactive protein, and expression of human leukocyte antigen-DR on peripheral blood mononuclear cells in patients after laparoscopic vs. conventional bowel

- resection: a randomized study. *Dis Colon Rectum* 46(9):1238–1244. doi:10.1007/s10350-004-6721-z
161. Evans C, Galustian C, Kumar D, Hagger R, Melville DM, Bodman-Smith M, Jourdan I, Gudgeon AM, Dalglish AG (2009) Impact of surgery on immunologic function: comparison between minimally invasive techniques and conventional laparotomy for surgical resection of colorectal tumors. *Am J Surg* 197(2):238–245. doi:10.1016/j.amjsurg.2008.01.021
 162. Mehigan BJ, Hartley JE, Drew PJ, Saleh A, Dore PC, Lee PW, Monson JR (2001) Changes in T cell subsets, interleukin-6 and C-reactive protein after laparoscopic and open colorectal resection for malignancy. *Surg Endosc* 15(11):1289–1293. doi:10.1007/s004640020021
 163. Cusack B, Buggy DJ (2020) Anaesthesia, analgesia, and the surgical stress response. *BJA Education* 20(9):321–328. doi:10.1016/j.bjae.2020.04.006
 164. Pahl J, Cerwenka A (2017) Tricking the balance: NK cells in anti-cancer immunity. *Immunobiology* 222(1):11–20. doi:10.1016/j.imbio.2015.07.012
 165. Kim R (2018) Effects of surgery and anesthetic choice on immunosuppression and cancer recurrence. *J. Transl. Med.* 16(1):8. doi:10.1186/s12967-018-1389-7
 166. Horowitz M, Neeman E, Sharon E, Ben-Eliyahu S (2015) Exploiting the critical peri-operative period to improve long-term cancer outcomes. *Nat Rev Clin Oncol* 12(4):213–226. doi:10.1038/nrclinonc.2014.224
 167. Angka L, Khan ST, Kilgour MK, Xu R, Kennedy MA, Auer RC (2017) Dysfunctional Natural Killer Cells in the Aftermath of Cancer Surgery. *Int J Mol Sci* 18(8). doi:10.3390/ijms18081787
 168. Dang Y, Shi X, Xu W, Zuo M (2018) The Effect of Anesthesia on the Immune System in Colorectal Cancer Patients. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2018:7940603. doi:10.1155/2018/7940603
 169. Edin S, Kaprio T, Hagström J, Larsson P, Mustonen H, Böckelman C, Strigård K, Gunnarsson U, Haglund C, Palmqvist R (2019) The Prognostic Importance of CD20+ B lymphocytes in Colorectal Cancer and the Relation to Other Immune Cell subsets. *Sci Rep* 9(1):19997. doi:10.1038/s41598-019-56441-8
 170. Cheadle WG, Pemberton RM, Robinson D, Livingston DH, Rodriguez JL, Polk HC (1993) Lymphocyte subset responses to trauma and sepsis. *The Journal of trauma* 35(6):844–849. doi:10.1097/00005373-199312000-00007

171. Manson J, Cole E, De'Ath HD, Vulliamy P, Meier U, Pennington D, Brohi K (2016) Early changes within the lymphocyte population are associated with the development of multiple organ dysfunction syndrome in trauma patients. *Crit Care* 20(1):176. doi:10.1186/s13054-016-1341-2
172. Georgescu AM, Banescu C, Azamfirei R, Hutanu A, Moldovan V, Badea I, Voidazan S, Dobreanu M, Chirtes IR, Azamfirei L (2020) Evaluation of TNF- α genetic polymorphisms as predictors for sepsis susceptibility and progression. *BMC Infect Dis* 20(1):221. doi:10.1186/s12879-020-4910-6
173. Jiang JB, Jiang K, Wang JJ, Dai Y, Xie FB, Li XM (2015) Short-term and Long-term Outcomes Regarding Laparoscopic Versus Open Surgery for Low Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. [Review]. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 25(4):286–296. doi:10.1097/SLE.0000000000000178
174. Zhang Y, Liu C, Nistala KRY, Chong CS (2022) Open versus laparoscopic Hartmann's procedure: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 37(12):2421–2430. doi:10.1007/s00384-022-04285-6
175. Sheng S, Zhao T, Wang X (2018) Comparison of robot-assisted surgery, laparoscopic-assisted surgery, and open surgery for the treatment of colorectal cancer: A network meta-analysis. *Medicine* 97(34):e11817. doi:10.1097/MD.00000000000011817
176. Gietelink L, Wouters MWJM, Bemelman WA, Dekker JW, Tollenaar RAEM, Tanis PJ (2016) Reduced 30-Day Mortality After Laparoscopic Colorectal Cancer Surgery: A Population Based Study From the Dutch Surgical Colorectal Audit (DSCA). *Ann. Surg.* 264(1):135–140. doi:10.1097/SLA.0000000000001412
177. OKADA M, Kawai K, Sasaki K, Nozawa H, Kaneko M, Murono K, Emoto S, IIDA Y, Ishii H, YOKOYAMA Y, ANZAI H, Sonoda H, Ishihara S (2022) Intervention Strategies to Reduce Surgical Site Infection Rates in Patients Undergoing Rectal Cancer Surgery. *In Vivo* 36(1):439–445. doi:10.21873/invivo.12722
178. Huh JW, Lee WY, Park YA, Cho YB, Kim HC, Yun SH, Chun H-K (2019) Oncological outcome of surgical site infection after colorectal cancer surgery. *Int J Colorectal Dis* 34(2):277–283. doi:10.1007/s00384-018-3194-4
179. Sugamata N, Okuyama T, Takeshita E, Oi H, Hakozaiki Y, Miyazaki S, Takada M, Mitsui T, Noro T, Yoshitomi H, Oya M (2022) Surgical site infection after laparoscopic resection of colorectal cancer is associated with compromised long-term oncological outcome. *World J Surg Onc* 20(1):111. doi:10.1186/s12957-022-02578-2

180. Mujagic E, Marti WR, Coslovsky M, Soysal SD, Mechera R, Strauss M von, Zeindler J, Saxer F, Mueller A, Fux CA, Kindler C, Gurke L, Weber WP (2018) Associations of Hospital Length of Stay with Surgical Site Infections. *World J Surg* 42(12):3888–3896. doi:10.1007/s00268-018-4733-4
181. Keenan JE, Speicher PJ, Thacker JKM, Walter M, Kuchibhatla M, Mantyh CR (2014) The preventive surgical site infection bundle in colorectal surgery: an effective approach to surgical site infection reduction and health care cost savings. *JAMA Surgery* 149(10):1045–1052. doi:10.1001/jamasurg.2014.346
182. Mate Zabaglo, Stephen W. Leslie, Tariq Sharman (2024) Postoperative Wound Infections. In: Zabaglo M, Leslie SW, Sharman T (Hrsg) StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing
183. Salvo P, Dini V, Kirchhain A, Janowska A, Oranges T, Chiricozzi A, Lomonaco T, Di Francesco F, Romanelli M (2017) Sensors and Biosensors for C-Reactive Protein, Temperature and pH, and Their Applications for Monitoring Wound Healing: A Review. *Sensors* 17(12):2952. doi:10.3390/s17122952
184. Rettig TCD, Verwijmeren L, Dijkstra IM, Boerma D, van de Garde EMW, Noordzij PG (2016) Postoperative Interleukin-6 Level and Early Detection of Complications After Elective Major Abdominal Surgery. *Ann. Surg.* 263(6):1207–1212. doi:10.1097/SLA.0000000000001342
185. Wierdak M, Pisarska M, Kuśnierz-Cabala B, Kisielewski M, Major P, Witowski JS, Ceranowicz P, Strzałka M, Budzyński A, Pędziwiatr M (2018) Use of inflammatory markers in the early detection of infectious complications after laparoscopic colorectal cancer surgery with the ERAS protocol. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne* 13(3):315–325. doi:10.5114/wiitm.2018.75846
186. Baghel K, Srivastava RN, Chandra A, Goel SK, Agrawal J, Kazmi HR, Raj S (2014) TNF- α , IL-6, and IL-8 cytokines and their association with TNF- α -308 G/A polymorphism and postoperative sepsis. *J Gastrointest Surg* 18(8):1486–1494. doi:10.1007/s11605-014-2574-5
187. Surbatovic M, Veljovic M, Jevdjic J, Popovic N, Djordjevic D, Radakovic S (2013) Immunoinflammatory response in critically ill patients: severe sepsis and/or trauma. *Mediators of Inflammation* 2013:362793. doi:10.1155/2013/362793
188. Neeman E, Ben-Eliyahu S (2013) Surgery and stress promote cancer metastasis: new outlooks on perioperative mediating mechanisms and immune involvement. *Brain Behav Immun* 30 Suppl(Suppl):S32-40. doi:10.1016/j.bbi.2012.03.006

189. Jing Y, Ma N, Fan T, Wang C, Bu X, Jiang G, Li R, Gao L, Li D, Wu M, Wei L (2011) Tumor necrosis factor- α promotes tumor growth by inducing vascular endothelial growth factor. *Cancer Invest.* 29(7):485–493. doi:10.3109/07357907.2011.597812
190. Hanahan D, Weinberg RA (2011) Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 144(5):646–674. doi:10.1016/j.cell.2011.02.013
191. Dakowicz D, Zajkowska M, Mroczko B (2022) Relationship between VEGF Family Members, Their Receptors and Cell Death in the Neoplastic Transformation of Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci* 23(6):3375. doi:10.3390/ijms23063375
192. Piawah S, Venook AP (2019) Targeted therapy for colorectal cancer metastases: A review of current methods of molecularly targeted therapy and the use of tumor biomarkers in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Cancer* 125(23):4139–4147. doi:10.1002/cncr.32163
193. Waldner MJ, Foersch S, Neurath MF (2012) Interleukin-6--a key regulator of colorectal cancer development. *Int J Biol Sci* 8(9):1248–1253. doi:10.7150/ijbs.4614
194. Welsch T, Müller SA, Ulrich A, Kischlat A, Hinz U, Kienle P, Büchler MW, Schmidt J, Schmied BM (2007) C-reactive protein as early predictor for infectious postoperative complications in rectal surgery. *Int. J. Colorectal Dis.* 22(12):1499–1507. doi:10.1007/s00384-007-0354-3
195. Su'a BU, Mikaere HL, Rahiri JL, Bissett IB, Hill AG (2017) Systematic review of the role of biomarkers in diagnosing anastomotic leakage following colorectal surgery. *Br J Surg* 104(5):503–512. doi:10.1002/bjs.10487
196. Rebanta K. Chakraborty, Bracken Burns (2023) Systemic Inflammatory Response Syndrome. In: Chakraborty RK, Burns B (Hrsg) *StatPearls* [Internet]. StatPearls Publishing
197. Björkström NK, Strunz B, Ljunggren H-G (2022) Natural killer cells in antiviral immunity. *Nat Rev Immunol* 22(2):112–123. doi:10.1038/s41577-021-00558-3
198. Verdonk F, Einhaus J, Tsai AS, Hedou J, Choisy B, Gaudilliere D, Kin C, Aghaeepour N, Angst MS, Gaudilliere B (2021) Measuring the human immune response to surgery: multiomics for the prediction of postoperative outcomes. *Curr Opin Crit Care* 27(6):717–725. doi:10.1097/MCC.0000000000000883
199. Hogan BV, Peter MB, Shenoy HG, Horgan K, Hughes TA (2011) Surgery induced immunosuppression. *Surgeon* 9(1):38–43. doi:10.1016/j.surge.2010.07.011
200. Tang Y, Xie M, Li K, Li J, Cai Z, Hu B (2020) Prognostic value of peripheral blood natural killer cells in colorectal cancer. *BMC Gastroenterol* 20(1):31. doi:10.1186/s12876-020-1177-8

201. Vivier E, Ugolini S, Blaise D, Chabannon C, Brossay L (2012) Targeting natural killer cells and natural killer T cells in cancer. *Nat Rev Immunol* 12(4):239–252. doi:10.1038/nri3174
202. Barbarin A, Cayssials E, Jacomet F, Nunez NG, Basbous S, Lefèvre L, Abdallah M, Piccirilli N, Morin B, Lavoue V, Catros V, Piaggio E, Herbelin A, Gombert J-M (2017) Phenotype of NK-Like CD8(+) T Cells with Innate Features in Humans and Their Relevance in Cancer Diseases. *Front. Immunol.* 8:316. doi:10.3389/fimmu.2017.00316
203. Milašienė V, Stratilaitovas E, Norkienė V (2007) The importance of T-lymphocyte subsets on overall survival of colorectal and gastric cancer patients. *Medicina* 43(7):548. doi:10.3390/medicina43070069
204. Santiago-Sánchez GS, Hodge JW, Fabian KP (2022) Tipping the scales: Immunotherapeutic strategies that disrupt immunosuppression and promote immune activation. *Front. Immunol.* 13:993624. doi:10.3389/fimmu.2022.993624
205. Petersson J, Matthiessen P, Jadid KD, Bock D, Angenete E (2023) Short term results in a population based study indicate advantage for laparoscopic colon cancer surgery versus open. *Sci Rep* 13(1):4335. doi:10.1038/s41598-023-30448-8
206. Riesthuis P (2024) Simulation-Based Power Analyses for the Smallest Effect Size of Interest: A Confidence-Interval Approach for Minimum-Effect and Equivalence Testing. *Advances in Methods and Practices in Psychological Science* 7(2). doi:10.1177/25152459241240722
207. Cook CE (2008) Clinimetrics Corner: The Minimal Clinically Important Change Score (MCID): A Necessary Pretense. *Journal of Manual & Manipulative Therapy* 16(4):E82-3. doi:10.1179/jmt.2008.16.4.82E
208. Singh PP, Zeng ISL, Srinivasa S, Lemanu DP, Connolly AB, Hill AG (2014) Systematic review and meta-analysis of use of serum C-reactive protein levels to predict anastomotic leak after colorectal surgery. *Br J Surg* 101(4):339–346. doi:10.1002/bjs.9354

8. Publikationen und Kongressbeiträge

8.1 Fachzeitschriftenaufsätze

Bohne A, Grundler E, Knüttel H, Völkel V, Fürst A (2024) Impact of laparoscopic versus open surgery on humoral immunity in patients with colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc* 38:540–553. <https://doi.org/10.1007/s00464-023-10582-0>

Bohne A, Grundler E, Knüttel H, Fürst A, Völkel V (2023) Influence of Laparoscopic Surgery on Cellular Immunity in Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)* 15:3381. <https://doi.org/10.3390/cancers15133381>

8.2 Kongressposter

Bohne A, Grundler E, Knüttel H, Fürst A, Völkel V (2024) Impact of laparoscopic versus open surgery on cellular immunity in colorectal cancer patients: a systematic review and meta-analysis: abstract 439. In: Reinhard Büttner (ed) *Oncology Research and Treatment*: 36. Deutscher Krebsskongress. Fortschritt gemeinsam gestalten. Karger Publishers, p 56, <https://doi.org/10.1159/000535363>

Bohne A, Grundler E, Knüttel H, Völkel V, Fürst A (2024) Influence of laparoscopic versus open surgery on humoral immunity in patients with colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis: abstract 230. In: Reinhard Büttner (ed) *Oncology Research and Treatment*: 36. Deutscher Krebsskongress. Fortschritt gemeinsam gestalten. Karger Publishers, pp 53–54, <https://doi.org/10.1159/000535363>

9. Erklärung

Ich, Annika Bohne, erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeit erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

10. Danksagung

Ich möchte mich herzlich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Alois Fürst für seine Unterstützung und Motivation bedanken. Er ist mir mit seinem leidenschaftlichen Interesse für die Belange der Viszeralchirurgie stets ein inspirierendes Vorbild.

Ganz besonders möchte ich mich auch bei Dr. med. Vinzenz Völkel für seine unermüdliche Unterstützung, Verlässlichkeit und kritischen Denkanstöße bedanken. Ihn als Betreuer zu haben hat maßgeblich zum erfolgreichen Abschluss dieses Dissertationsprojektes beigetragen.

Auch Herrn Dr. Helge Knüttel der Universitätsbibliothek Regensburg möchte ich hier meinen Dank aussprechen. Er hat nicht nur zentral zur Literatursuche beigetragen, sondern mir diese Thematik wie auch evidenzbasierte Medizin noch nähergebracht und mein Interesse hier weiter gefördert.

Und natürlich gilt mein besonderer Dank meinen Eltern sowie meinem Partner und FreundInnen, die mich auf diesem Weg begleitet und unterstützt haben.