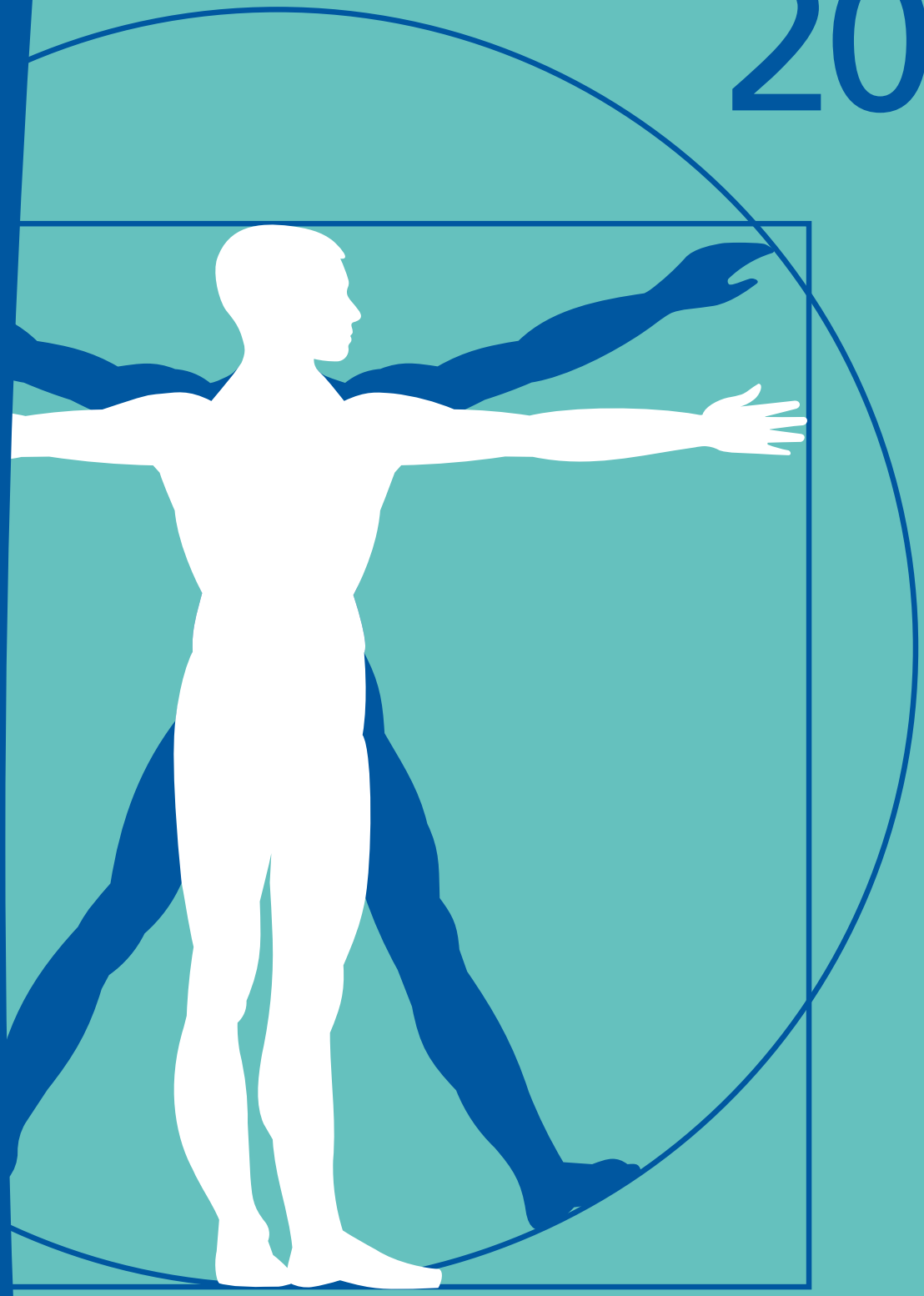
2022

DGAV CHIRURGIE UPDATE



UPDATE

ALLGEMEIN-/ VISZERALCHIRURGIE 2022

UPDATE
ALLGEMEIN-/ VISZERALCHIRURGIE 2022

Das Handbuch UPDATE ALLGEMEIN-/VISZERALCHIRURGIE 2022 ist ein kompakter medizinischer Leitfaden mit topaktuellen Daten und unabhängigen Inhalten. Es behandelt die wichtigsten internationalen Publikationen des zurückliegenden Jahres mit Fokus auf klinischen Studien.

Das Handbuch ist von renommierten Expertinnen und Experten des Fachgebiets verfasst. Sie liefern eine prägnante Zusammenfassung der Veröffentlichungen, bewerten die Studienergebnisse und geben konkrete Empfehlungen für die Umsetzung in der Praxis.

Das Konzept des Update-Handbuchs bietet einen umfassenden Überblick zu allen Kernthemen mit jährlicher Aktualität und macht es damit zum Standardwerk des Fachgebiets.

Sponsoren

Medtronic Further, Together

STORZ KARL STORZ – ENDOSKOPE

Premiumsponsor

ETHICON Shaping the future of surgery

Konzept & Veranstalter

meduplate

Kooperationen

SpringerMedizin

SpringerMedizin.at

Marburger Bund Treuhand

Schirmherrschaft

DGAV

SGC SSC

INHALT

Ösophagus/Magen
Dietmar Lorenz, Darmstadt — 1

Hot Topic: Gastrointestinale Onkologie
Rainer Porschen, Osterholz-Scharmbeck — 2

Gastroenterologie/Endoskopie
Andrea May, Wiesbaden — 3

Perioperative Medizin – Hot Topic: Schmerztherapie
Esther Pogatzgi-Zahn, Münster — 4

Endokrine Chirurgie
Detlef Bartsch, Marburg — 5

Verfahrenswahl bei bariatrischen Operationen
Stephan Kriwanek, Wien — 6

Hernien
Dirk Weyhe, Oldenburg — 7

Infektiologie/Antibiotikatherapie
Christian Eckmann, Hannoversch-Münden — 8

Dünn-/Dickdarm
Christoph-Thomas Germer, Würzburg — 9

Special Topic: Zertifizierung in der onkologischen Chirurgie: Mehrwert oder nur Aufwand?
Christiane Bruns, Köln — 10

HPB-Chirurgie
Helmut Friess, München — 11

Hot Topic: Kritische Fälle/Komplikationen
H. Friess, C.-T. Germer, D. Lorenz — 12

Hot Topic: Bauchdeckenverschluss und Narbenhernien – Evidenz und Praxis (Videos)
Ulrich Dietz, Solothurn — 13

Proktologie
Alexander Herold, Mannheim — 14

Wissenschaftliche Leitung und Herausgeber:

Dietmar Lorenz
Helmut Friess
Christoph-Thomas Germer

Autorenschaft – UPDATE ALLGEMEIN-/VISZERALCHIRURGIE 2022



Prof. Dr. Dietmar Lorenz 1

Klinikum Darmstadt GmbH
Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie

Grafenstraße 9, 64283 Darmstadt
dietmar.lorenz@mail.klinikum-darmstadt.de



Prof. Dr. Rainer Porschen 2

Kreiskrankenhaus Osterholz
Gastroenterologische Praxis

Am Krankenhaus 4, 27711 Osterholz-Scharmbeck
r.porschen@kkhohz.de



Prof. Dr. Andrea May 3

Asklepios Paulinenklinik
Medizinische Klinik für Gastroenterologie,
Onkologie und Pneumologie

Geisenheimer Straße 10, 65197 Wiesbaden
an.may@asklepios.com



Prof. Dr. Esther Pogatzki-Zahn 4

Universitätsklinikum Münster
Klinik für Anästhesiologie, operative Intensivmedizin
und Schmerztherapie

Albert-Schweitzer-Campus 1, 48149 Münster
pogatzki@anit.uni-muenster.de



Prof. Dr. Detlef Bartsch 5

Universitätsklinikum Marburg
Klinik für Visceral-, Thorax- und Gefäßchirurgie

Baldingerstraße, 35043 Marburg
bartsch@med.uni-marburg.de



Prim. Univ. Prof. Dr. Stephan Kriwanek 6

SMZ-Ost/Donauspital
Chirurgische Abteilung

Langobardenstraße 122, 1220 Wien (Österreich)
stephan.kriwanek@gesundheitsverbund.at



Prof. Dr. Dirk Weyhe 7

Pius-Hospital Oldenburg
Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie
Universitätsklinik für Viszeralchirurgie

Georgstraße 12, 26121 Oldenburg
dirk.weyhe@pius-hospital.de



Prof. Dr. Christian Eckmann 8

Klinikum Hannoversch-Münden
Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie

Vogelsang 105, 34346 Hannoversch-Münden
c.eckmann@khmue.de



Prof. Dr. Christoph-Thomas Germer 9

Universitätsklinikum Würzburg
Chirurgische Klinik und Poliklinik I

Oberdürrbacher Straße 6, 97080 Würzburg
germer_c@ukw.de



Univ.-Prof. Dr. Christiane J. Bruns 10

Universitätsklinikum Köln
Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-,
Tumor- und Transplantationschirurgie

Kerpener Str. 62, 50937 Köln
christiane.bruns@uk-koeln.de



Prof. Dr. Helmut Friess 11

Klinikum rechts der Isar
Klinik und Poliklinik für Chirurgie

Ismaninger Straße 22, 81675 München
helmut.friess@tum.de

12

Prof. Dr. Helmut Friess, München

Prof. Dr. Christoph-Thomas Germer, Würzburg

Prof. Dr. Dietmar Lorenz, Darmstadt



Prof. Dr. Ulrich Dietz 13

Kantonsspital Olten
Klinik für Viszeral-, Gefäss- und Thoraxchirurgie

Baslerstrasse 150, 4600 Olten (Schweiz)
ulrich.dietz@spital.so.ch



Prof. Dr. Alexander Herold 14

End- und Dickdarmzentrum Mannheim

Bismarckplatz 1, 68165 Mannheim
a.herold@enddarm-zentrum.de

MODERATION

14. DGAV-Chirurgie-Update-Seminar – 04./05.03.2022

Ösophagus/Magen
Hot Topic: Gastrointestinale Onkologie

Prof. Dr. Beat Müller
Stellv. Ärztlicher Direktor Klinik Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie
Universitätsklinikum Heidelberg

Prof. Dr. Jochen Rudi
Chefarzt Innere Medizin I – Gastroenterologie, Onkologie und Diabetologie
Theresienkrankenhaus und St. Hedwig-Klinik Mannheim

Gastroenterologie/Endoskopie
Perioperative Medizin – Hot Topic: Schmerztherapie

Prof. Dr. Carl C. Schimanski
Direktor Medizinische Klinik II – Gastroenterologie, Hepatopankreatologie, Endokrinologie und Pneumologie
Klinikum Darmstadt

Prof. Dr. Wolfgang Schwenk
Gesellschaft für Optimiertes PeriOperatives Management Düsseldorf

Endokrine Chirurgie
Verfahrenswahl bei bariatrischen Operationen

PD. Dr. Jörg Sturm
Direktor Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie
Diakonissenkrankenhaus Karlsruhe

Prof. Dr. Mirko Otto
Chirurgische Klinik
Leiter Adipositaszentrum Rhein-Neckar
Universitätsklinikum Mannheim

Hernien
Infektiologie/Antibiotikatherapie

Dr. Roderich Bönninghoff
Chefarzt Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie
St. Josefskrankenhaus Heidelberg

Prof. Dr. Martin Hoffmann
Chefarzt Klinik für Allgemein- Viszeral- und Minimalinvasive Chirurgie
Asklepios Paulinen Klinik Wiesbaden

Dünn-/Dickdarm
Special Topic: Zertifizierung in der onkologischen Chirurgie: Mehrwert oder nur Aufwand?

Prof. Dr. Stefan Willis
Direktor Chirurgische Klinik A – Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie sowie Chirurgische Intensivmedizin Klinikum Ludwigshafen

Prof. Dr. Wolf O. Bechstein
Direktor Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie
Universitätsklinikum Frankfurt

HPB-Chirurgie
Hot Topic: Kritische Fälle/Komplikationen

Prof. Dr. Christoph Reißfelder
Direktor Chirurgische Klinik
Universitätsklinikum Mannheim

Prof. Dr. Helmut Friess
Prof. Dr. Christoph-Thomas Germer
Prof. Dr. Dietmar Lorenz

Hot Topic: Bauchdeckenverschluss und Narbenhernien – Evidenz und Praxis (Video)
Proktologie

Dr. Michael Pauthner
Chefarzt Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie
Sana Klinikum Offenbach

Prof. Dr. Dieter Bussen
Deutsches End- und Dickdarm-Zentrum Mannheim

MODERATION

14. DGAV-Chirurgie-Update-Seminar – 25./26.03.2022

Ösophagus/Magen
Hot Topic: Gastrointestinale Onkologie

Prof. Dr. Katharina Beyer
Kommissarische Direktorin Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie
Charité – Universitätsmedizin Berlin

Prof. Dr. Matthias Pross
Chefarzt Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Minimalinvasive Chirurgie
DRK Kliniken Berlin Köpenick

Gastroenterologie/Endoskopie
Perioperative Medizin – Hot Topic: Schmerztherapie

Prof. Dr. Frank Marusch
Chefarzt Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Thoraxchirurgie
Klinikum Ernst von Bergmann Potsdam

PD Dr. Mario Müller
Chefarzt Klinik für Chirurgie – Minimalinvasive Chirurgie und Viszeralchirurgie
Vivantes Klinikum Neukölln

Endokrine Chirurgie
Verfahrenswahl bei bariatrischen Operationen

Prof. Dr. Thomas Steinmüller
Chefarzt Klinik für Allgemein-, Viszeral,- und Minimalinvasive Chirurgie
DRK Kliniken Berlin Westend

Prof. Dr. Jürgen Ordemann
Chefarzt Zentrum für Adipositas und Metabolische Chirurgie
Vivantes Klinikum Spandau

Hernien
Infektiologie/Antibiotikatherapie

PD Dr. Christoph Benckert
Chefarzt Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie
Vivantes Klinikum Spandau

Prof. Dr. Marc H. Jansen
Chefarzt Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Minimalinvasive Chirurgie
HELIOS Klinikum Emil von Behring Berlin

Dünn-/Dickdarm
Special Topic: Zertifizierung in der onkologischen Chirurgie: Mehrwert oder nur Aufwand?

Dr. Yao Chen
Chefarzt Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie | Leiter Darmkrebszentrum
Sankt Gertrauden-Krankenhaus Berlin

PD. Dr. Simone Wesselmann, MBA
Bereichsleiterin Zertifizierung
Deutsche Krebsgesellschaft e. V. Berlin

HPB-Chirurgie
Hot Topic: Kritische Fälle/Komplikationen

Prof. Dr. Dietmar Öfner-Velano
Direktor Universitätsklinik für Viszeral-, Transplantations- und Thoraxchirurgie
Medizinische Universität Innsbruck

Prof. Dr. Helmut Friess
Prof. Dr. Christoph-Thomas Germer
Prof. Dr. Dietmar Lorenz

Hot Topic: Bauchdeckenverschluss und Narbenhernien – Evidenz und Praxis (Video)
Proktologie

Dr. Roland Scherer
Chefarzt Zentrum für Darm- und Beckenbodenchirurgie
Krankenhaus Waldfriede Berlin

PD Dr. Johannes C. Lauscher
Leitender Oberarzt Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie
Charité – Universitätsmedizin Berlin

INFOBLATT Klinische Studien

Diese Kurzübersicht erläutert die wesentlichen Grundbegriffe Klinischer Studien und dient den Update-Teilnehmern als Information zu den wichtigsten Studientypen und Studienmethoden sowie deren Bewertung. Sie erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Als Informationsquellen dienten die Glossare des Deutschen Netzwerks Evidenzbasierte Medizin (DNEbM), des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), des Ärztlichen Zentrums für Qualität in der Medizin (ÄZQ), des Deutschen Registers Klinischer Studien (DRKS) sowie des Oxford Centre for Evidence-based Medicine (CEBM).

Unterschiedliche Studiendesigns

Mit dem Studiendesign wird der methodologische Aufbau einer Studie bezeichnet. Ein gutes Studiendesign versucht Einflüsse, die das Ergebnis des Testverfahrens verfälschen können, zu verhindern. Im Folgenden sind einige oft angewendete Studientypen erläutert.

Fall-Kontroll-Studie/case control study

Retrospektive Beobachtungsstudie, bei der eine Gruppe von Personen mit einer Zielerkrankung („Fälle") und eine Gruppe von Personen ohne die Erkrankung („Kontrollen") bezüglich des Vorhandenseins von Expositionsfaktoren (Risiko- oder protektive Faktoren) verglichen werden. Fall-Kontroll-Studien eignen sich besonders für medizinisch-epidemiologische Fragen, die die Ätiologie seltener Erkrankungen oder seltene Therapienebenwirkungen betreffen.

Quelle: Glossar des DNEbM, Version Oktober 2011, Stichwort „Fall-Kontroll-Studie"

Kohortenstudie

Vergleichende Beobachtungsstudie, in der Personen (Kohorte) mit bzw. ohne eine Intervention/Exposition (zu der sie nicht von dem Studienarzt zugeteilt wurden) über einen definierten Zeitraum beobachtet werden, um Unterschiede im Auftreten der Zielerkrankung festzustellen. Kohortenstudien können prospektiv oder retrospektiv durchgeführt werden.

Quelle: Glossar des DNEbM, Version Oktober 2011, Stichwort „Kohortenstudie"

Meta-Analyse

Statistisches Verfahren, um im Rahmen einer systematischen Übersicht die Ergebnisse mehrerer Studien, die die gleiche Frage bearbeiten, quantitativ zu einem Gesamtergebnis zusammenzufassen und dadurch die Aussagekraft (Ergebnissicherheit) gegenüber Einzelstudien zu erhöhen.

Quelle: Glossar des IQWiG, Stichwort „Meta-Analyse"

Randomisierte kontrollierte Studie/randomized controlled trial, RCT

Eine experimentelle Studie, bei der die Patienten nach einem Zufallsverfahren (mit verdeckter Zuordnung) auf die Therapie- bzw. die Kontrollgruppe verteilt (Randomisierung) und auf das Auftreten der festgelegten Endpunkte in den einzelnen Gruppen nachbeobachtet werden.

Quelle: Glossar des DNEbM, Version Oktober 2011, Stichwort „Randomisierte kontrollierte Studie (RCT)"

Systematischer Review (Synonym: Systematische Übersicht)

Sekundärforschung, bei der zu einer klar formulierten Frage alle verfügbaren Primärstudien systematisch und nach expliziten Methoden identifiziert, ausgewählt und kritisch bewertet und die Ergebnisse extrahiert und deskriptiv oder mit statistischen Methoden quantitativ (Meta-Analyse) zusammengefasst werden. Nicht jeder systematische Review führt zu einer Meta-Analyse.

Quelle: Glossar des DNEbM, Version Oktober 2011, Stichwort „Systematischer Review"

Einordnung von Studien in eine Evidenzklassifikation

Unter Evidenzklassifikation (Evidenzstufen, Hierarchie der wissenschaftlichen Evidenz, levels of evidence) versteht man die hierarchische Anordnung von Studientypen entsprechend methodischer Charakteristika zur Beurteilung der Aussagekraft von Studien hinsichtlich der (internen) Validität.

Bei Interventionen und therapeutischen Maßnahmen stehen systematische Reviews und randomisierte kontrollierte Studien an oberster Stelle, Expertenmeinungen an letzter Stelle der Hierarchie. Evidenzstufen erlauben allerdings keine Einschätzung der klinischen Relevanz der Studienergebnisse.

Quelle: Glossar des Leitlinien-Informations- und Recherchedienstes des ÄZQ, Stichwort „Evidenzklassifikation"

Es existieren unterschiedliche Klassifikationssysteme nebeneinander, und es gibt keinen Standard, der immer verwendet wird. Angelehnt an das Schema des Oxford Centre for Evidence-based Medicine schlägt die ärztliche Selbstverwaltung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) die Einordnung von Studien in fünf Evidenzklassen vor und definiert die einzelnen Evidenzgrade wie folgt:

I a Systematische Übersichtsarbeiten von Studien der Evidenzstufe I b

I b Randomisierte klinische Studien

II a Systematische Übersichtsarbeiten von Studien der Evidenzstufe II b

II b Prospektive vergleichende Kohortenstudien

III Retrospektive vergleichende Studien

IV Fallserien und andere nicht vergleichende Studien

V Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen, deskriptive Darstellungen, Einzelfallberichte, u. ä.; nicht mit Studien belegte Meinungen anerkannter Expertinnen und Experten, Berichte von Expertenkomitees und Konsensuskonferenzen

Quellen: Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, 2. Kapitel, 3. Abschnitt, § 11 Absatz 3 (Stand: 12. Januar 2012); Oxford-CEBM-Schema: http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025 (Zugriff am 31.10.2012)

Studienphasen bei der Entwicklung von Arzneimitteln

Die Entwicklung eines Arzneimittels durchläuft verschiedene präklinische und klinische Studienphasen, die wie folgt definiert werden:

Phase 0 Pharmakokinetik, Pharmakodynamik, Tests mit subtherapeutischen Dosen

Phase I Das zu testende Arzneimittel wird erstmalig am Menschen an einer kleinen Anzahl von gesunden Probanden oder an einer sorgfältig definierten Patientenpopulation unter kontrollierten Bedingungen angewandt, um vorläufige Daten über die Verträglichkeit, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik zu erhalten.

Phase II Therapeutische Exploration. Das zu testende Arzneimittel wird einer begrenzten Anzahl von Patienten verabreicht, bei deren Indikation eine Wirkung angenommen wird. Diese Studienphase wird oft in Phase IIa und Phase IIb unterteilt: Phase-IIa-Studien sind klinische Pilotstudien, die primär die Arzneimittelsicherheit evaluieren, während Phase-IIb-Studien die Wirksamkeit, insbesondere den Dosierungsrahmen und die Sicherheit untersuchen.

Phase III Therapeutische Bestätigung. Das Arzneimittel wird in groß angelegten Studien getestet, bei denen es um Wirksamkeit und Sicherheit geht. Phase-IIIb-Studien sind während der Phase III durchgeführte Studien, die vom Marketing verwendet werden können, um das Arzneimittel nach Zulassung auf dem Markt weiter zu fördern.

Phase IV Therapeutische Anwendung. Phase-IV-Studien werden nach Marktzulassung eines Arzneimittels durchgeführt.

Modifiziert nach: Glossar des DRKS, Stichwort „Phasen"

medupdate

med update GmbH, Wiesbaden
www.med-update.com
info@med-update.com

Hagenauer Straße 53, 65203 Wiesbaden
Tel.: +49 (611) 73658 - 0
Fax: +49 (611) 73658 - 10

Update-Seminare online!

streamedup!



Medizinische Onlinefortbildung in höchster Qualität – wann Sie wollen, wo Sie wollen!

streamedup! garantiert medizinische Online-Fortbildung produktneutral und in höchster Qualität. Als **Update-Teilnehmer** stehen Ihnen die Vorträge des von Ihnen besuchten Updates **kostenfrei** als Video-on-Demand zur Verfügung. Die reguläre Gebühr beträgt 20,– € pro Vortrag.

Entdecken Sie auf streamedup! neben den Update-Beiträgen auch eine Reihe von erstklassigen und aktuellen Fortbildungen mit und ohne CME-Zertifizierungen zu verschiedenen Themen.

Interesse geweckt? Die Registrierung auf **streamedup!** ist kostenfrei möglich.

Anreise zu weit? Zeit zu knapp?

Seien Sie LIVE dabei! Nutzen Sie die Möglichkeit alle Updates auch als **interaktiven Livestream** zu erleben! Die Livestreams werden bei der zuständigen Ärztekammer zur Zertifizierung eingereicht.

medLive – Interventionen, Kongresshighlights und Expertenpanels

Live dabei – kostenfrei nach Registrierung!
Interdisziplinäre Expertenteams diskutieren Interventionen, Kongresshighlights und spannende Kasuistiken in diesem innovativen Talk-Format. Über Chatfunktion und Live-Voting können Sie sich während der Sendung aktiv beteiligen. Jede Sendung ist ein paar Tage nach der Ausstrahlung als Video-on-Demand verfügbar.

medLive

Der medizinische Livetalk

- Interventionen, Fallseminare & Congress News
- Livechat mit Experten
- Teils CME-zertifiziert

kostenfrei auf streamed-up.com

Auf streamedup! ganz einfach punkten!

Nutzen Sie streamedup! auch für den Erwerb von Online-CME-Punkten. In unserem CME-Bereich finden Sie ausschließlich zertifizierte, neutrale Fortbildungen mit Testfragen, die Sie parallel zum Videoschauen direkt bearbeiten und einreichen können.

Noch praktischer für Sie: Ein Großteil unserer Talk-Sendungen der medLive-Reihe werden zur Zertifizierung eingereicht. Da Sie als Zuschauer Ihre Fragen über den Chat an die Referenten stellen können, entfällt bei zertifizierten Live-Sendungen oder Live-Streams der Updates die Wissensüberprüfung via Multiple-Choice-Tests.

Kostenfreie Registrierung und weitere Informationen unter*:

www.streamed-up.com

*Der Zugang zu streamedup! ist Ärztinnen und Ärzten, medizinischem Fachpersonal und der medizinischen Fachgruppe im engeren Sinn (nach HWG) vorbehalten.

Hand in Hand
Mit Ihrer Hilfe ...

updates helfen

Updates unterstützen Hilfsorganisationen

med update unterstützt mit dem Konzept »Updates helfen« förderungswürdige gemeinnützige Organisationen. Jedem Update-Seminar wird ein vertrauenswürdiges Hilfsprojekt zugeordnet, das seine Arbeit im Rahmen des jeweiligen Seminars vorstellen kann. Die Kooperation soll langfristig angelegt sein, sodass die Update-Teilnehmer den Verlauf und die Erfolge des jeweiligen Projekts detailliert verfolgen können.



Partnerprojekt des Chirurgie Updates:
Krankenhaus Diospi Suyana

In den Anden Perus leiden die Nachfahren der Inkas (Quechuas) an bitterer Armut und gesellschaftlicher Diskriminierung. Die Kindersterblichkeit ist hoch, ihre Lebenserwartung deutlich vermindert.



Um dem Elend der Indianer zu begegnen, gründete das Arztehepaar Dres. Martina und Klaus-Dieter John im August 2007 unweit der Ruinen von Machu Picchu das Hospital Diospi Suyana. In dieser modernen Einrichtung wurden bis Januar 2022 über 449.000 Patienten behandelt. Etwa Zweidrittel des Jahresbudgets werden über Spenden abgedeckt. Über 550 Medienberichte haben diese humanitäre-christliche Arbeit weltweit bekannt gemacht. Bei der Zehnjahresfeier bezeichnete der damalige peruanische Staatspräsident Pedro Pablo Kuczynski das Krankenhaus als ein Projekt mit Herz und Sachverstand.



Die Initiatoren von Diospi Suyana sind überzeugt, dass der Segen Gottes diese atemberaubende Geschichte ermöglicht hat. Für ihr Lebenswerk erhielten die Missionsärzte John 2015 die Verdienstmedaille Perus und 2018 das Bundesverdienstkreuz am Bande. Die Frankfurter Allgemeine Zeitung nannte es „ein Krankenhaus, das der Glaube baute!“ Und das Presseorgan „Management und Krankenhaus“ titelte „wie ein Märchen aus 1001 Nacht“.

Das Chirurgie Update bietet die Möglichkeit, mehr über das Projekt zu erfahren und es zu unterstützen.

www.diospi-suyana.de

Diospi Suyana e.V.
Postfach 10 04 10 · D-64204 Darmstadt
Büro: Strauchbachweg 7 · D-35428 Langgöns
Tel.: 06447 886498 · Fax: 06442 943111 · E-Mail: info@diospi-suyana.org

Spendenkonto:
Bank für Sozialwirtschaft Köln, Kontoinhaber: Diospi Suyana e.V.
IBAN: DE18 3702 0500 0008 0737 00, BIC-/SWIFT-Code: BFSWDE33XXX
Verwendungszweck: „Chirurgie Update“

Hospital Diospi Suyana

Springer Medizin

SpringerMedizin.de

Aktuelle und verlässliche Inhalte für Ärzt*innen



Vorteil für Update-Teilnehmende
Hier erhalten Sie vergünstigten Zugang zu allen Inhalten von SpringerMedizin.de:

SpringerMedizin.de/UpdateTeilnehmer

e.Med Interdisziplinär **100 €** günstiger*

Kostenlos registrieren

Gleich informieren

*gültig für Update-Teilnehmende

Marburger Bund

Unsere Vorteile für Ärztinnen und Ärzte

MIT DEM MARBURGER BUND SIND SIE IM **VORTEIL, WEIL...**



WIR IHREN INTERESSEN
EINE STARKE STIMME GEBEN.
Gemeinsam können wir mehr bewegen.



SIE MIT UNS IMMER
INFORMIERT BLEIBEN.
Werden Sie mit unseren Info-Angeboten noch schlauer.



SIE MIT UNS
RICHTIG GUT BERATEN SIND.
Bei Problemen am Arbeitsplatz, nutzen Sie unsere juristische Beratung.



WIR SIE
UMFASSEND ABSICHERN.
Nutzen Sie unseren besonderen Finanzservice.



WIR SIE AUF IHREN
ARBEITSALLTAG VORBEREITEN.
Bilden Sie sich mit unseren Seminaren und Veranstaltungen fort.



WIR FÜR SIE
DIREKT VOR ORT SIND.
Unsere Landesverbände betreuen Sie und stehen für Ihre Fragen zur Verfügung.

Marburger Bund Bundesverband
Verband der angestellten und beamteten Ärztinnen und Ärzte Deutschlands e. V.
Reinhardtstraße 36 | 10117 Berlin

Erfahren Sie mehr unter
www.marburger-bund.de

UPDATE ALLGEMEIN-/VISZERALCHIRURGIE 2022

Wissenschaftliche Leitung und herausgebende Personen:

Prof. Dr. Dietmar Lorenz, Darmstadt
Prof. Dr. Helmut Friess, München
Prof. Dr. Christoph-Thomas Germer, Würzburg

med update GmbH
Hagenauer Straße 53
65203 Wiesbaden

Telefon: +49 (611) 73658-0
Telefax: +49 (611) 73658-10
E-Mail: info@med-update.com
www.med-update.com

Vertretungsberechtigung:
Dr. Christian Bach

Handels-, Vereins-, Genossenschafts- oder Partnerschaftsregisterangaben:
Amtsgericht Wiesbaden: HRB 21315

Umsatzsteueridentifikationsnummer:
DE 236827095

Alle Rechte vorbehalten
© 2022 med update GmbH, Wiesbaden

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdrucks, des Vortrags, der Entnahme von Abbildungen und Tabellen, der Funksendung, der Mikroverfilmung oder der Vervielfältigung auf anderen Wegen und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten. Eine Vervielfältigung dieses Werkes oder von Teilen dieses Werkes ist auch im Einzelfall nur in den Grenzen der gesetzlichen Bestimmungen des Urheberrechtsgesetzes der Bundesrepublik Deutschland vom 9. September 1965 in der jeweils geltenden Fassung zulässig. Sie ist grundsätzlich vergütungspflichtig. Zuwiderhandlungen unterliegen den Strafbestimmungen des Urheberrechtsgesetzes.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Produkthaftung:
Die Informationen und Publikationen in diesem Handbuch sind von der Autorenschaft nach bestem Wissen und aktuellem Kenntnisstand sorgfältig zusammengestellt und kommentiert. Die Kommentare geben ausnahmslos die persönliche Meinung der jeweiligen Autorin bzw. des jeweiligen Autors wieder. Informationen und Kommentare stellen keinen Ersatz für die konkrete Therapieentscheidung der Ärztin oder des Arztes dar, die in deren alleiniger Verantwortung liegt.
Die Autorenschaft und der Veranstalter übernehmen keinerlei Haftung für etwaige Personen- oder Sachschäden, die auf einen Rückgriff auf die in diesem Handbuch enthaltenen Informationen und Kommentare beruhen.

Produktion: atrikom fulfillment GmbH • Haagweg 12 • 65462 Ginsheim-Gustavsburg

1 ÖSOPHAGUS/MAGEN

1.1 Ösophaguskarzinom
1.1.1 Allgemeines
1.1.1.1 Neue S3-Leitlinie Ösophaguskarzinome online
1.1.1.2 Mindestmengen
1.1.1.3 Genauigkeit des präoperativen Stagings bei T2N0-Karzinomen
1.1.1.4 Überwachter Sport nach Ösophagusresektion
1.1.2 OP-Technik
1.1.2.1 Zervikale Anastomose handgenäht oder semi-mechanisch?
1.1.2.2 Prophylaktische Dilatation des Pylorus vor Ösophagusresektion?
1.1.2.3 Routine jejunale Ernährungssonde nach Ösophagusresektion?
1.1.2.4 Roboterassistierte Ösophagusresektion (RAMIE)
1.1.2.5 Metaanalysen
1.1.2.6 Registeranalyse
1.1.3 Anastomoseninsuffizienz
1.1.3.1 Diagnostik
1.1.3.2 Endoskopische Vakuumtherapie
1.1.3.3 Vermeidung von Insuffizienzen
1.1.3.4 Anastomoseninsuffizienz und Langzeitüberleben
1.1.4 Multimodale Therapie
1.1.4.1 10-Jahresergebnisse der CROSS-Studie
1.1.4.2 FLOT-Chemotherapie bei AEG-Karzinomen
1.1.4.3 „watch and wait“ nach klinisch kompletter Remission nach nRCTx?

1.2 Magenkarzinom
1.2.1 Allgemeines
1.2.1.1 Siegelringzell-Karzinome
1.2.2 OP-Technik
1.2.2.1 Evidenz in der minimal-invasiven onkologischen Chirurgie des Magens
1.2.2.2 Aktuelle prospektiv randomisierte Studien
1.2.2.3 Omentektomie im Rahmen der minimalinvasiven Magenresektion?
1.2.2.4 Roux-Y oder BI-Rekonstruktion nach distaler Magenresektion?
1.2.2.5 Nicht durchtrennte Roux-Y vs. klassische BII-Rekonstruktion
1.2.2.6 Welche Anastomose nach laparoskopischer (totaler) Gastrektomie?
1.2.2.7 Roboterassistierte Magenresektion
1.2.2.8 Proximale Gastrektomie
1.2.3 Multimodale Therapie
1.2.3.1 CRITICS-Studie
1.2.3.2 Peritonealmetastasierung und HIPEC beim Magenkarzinom
1.2.4 Oligometastasierung

1.3 Reflux
1.3.1 Vergleich PPI-Einnahme und Fundoplikatio bei Reflux
1.3.2 Netz oder kein Netz für die Hiatusplastik bei Fundoplikatio?
1.3.3 Laparoskopische Re-Fundoplikatio

1.4 Achalasie
1.4.1 Netzwerk-Metaanalyse aller RCTs
1.4.2 Langzeitergebnisse LHM versus PD
1.4.3 Myotomie bei sigmoidalem Megaösophagus

1.5 GIST

1.6 Literatur

Interessenkonflikte

Der Autor erklärt, dass er sich bei der Erstellung des Beitrages nicht von wirtschaftlichen Interessen leiten ließ. Er legt keine potenziellen Interessenkonflikte offen.

1.1 Ösophaguskarzinom

1.1.1 Allgemeines

1.1.1.1 Neue S3-Leitlinie Ösophaguskarzinome online

Seit Oktober 2021 ist die Version 3.0 der S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus“ online **(1)**. Aus chirurgischer Sicht wurde die Empfehlung 8.10. (Resektionsausmaß) präzisiert, ebenso die Empfehlung 8.12. (Rekonstruktion) sowie 8.13. (minimalinvasive Verfahren), die standardmäßig eingesetzt werden sollten (total minimalinvasiv oder als Hybrid-Technik), wenn keine Kontraindikationen gegen diesen Zugang bestehen. Auch die Hintergrundtexte wurden gründlich aktualisiert.

1.1.1.2 Mindestmengen

Im Dezember 2020 wurden vom G-BA die neuen Mindestmengen für die Ösophagusresektionen veröffentlicht. Ab 2023 gelten 26 Resektionen/Jahr/ Institution. Hierzu gab es 2021 eine Stellungnahme der CAOGI sowie der Qualitätskommission der DGAV (2). Die Autoren kommen zu folgenden Schlussfolgerungen:

– Die DGAV und die CAOGI unterstützen die Initiative des G-BA, die Mindestmengen für die Ösophagusresektionen anzuheben und ein erstes Konzept für die Versorgung der Bevölkerung anzubieten.

– Ebenso begrüßt die DGAV die Überprüfung der relevanten Prozeduren – dabei insbesondere den Ausschluss der magnetischen Sphinkteraugmentation (LINX) aus dem Leistungskatalog für die Mindestmenge.

– Die Autoren erkennen an, dass die Entscheidungen des G-BA normativen Charakter haben und keinen wissenschaftlichen Beweis im strengen Sinne brauchen. Trotzdem sind sie der Überzeugung, dass die Zahl 26 nicht optimal gewählt wurde, da die Publikation, die diesem Entscheid zugrunde liegt, nicht nur planbare Ösophagusresektionen enthält. Die Einbeziehung von Notfällen und anderen Indikationen ist für die Bemessung planbarer Eingriffe nicht üblich und verfälscht das Bild.

– Legt man den errechneten Schwellenwert zu Grunde, über dem die mittlere Krankenhaussterblichkeit nicht mehr über dem Bundesdurchschnitt liegt, läge dieser momentan für die planbaren Operationen bei 22. Mit zunehmender Zentralisierung wird dieser Wert voraussichtlich fallen, deswegen und aus Gründen der internationalen Vergleichbarkeit, würden die Autoren ≥ 20 Resektionen/Jahr/Institution vorschlagen. Die Krankenhausletalität würde dadurch nicht verändert, da sie sich in den Gruppen zwischen 10 und 26 Resektionen/Jahr statistisch nicht unterscheidet.

– Mindestmengen sind Surrogat für Ergebnisqualität. Um diese zu verbessern, schlagen die Autoren vor, zusätzlich strukturelle Voraussetzungen zur Durchführung von Ösophagusresektionen zu fordern. Die zitierte Arbeit (Nimptsch U, et al., Dtsch Arztebl Int. 2018 Nov 23;115(47):793-800) weist eindeutig nach, dass Komplikationen nach Ösophagusresektionen häufig sind und in allen Versorgungskategorien in ähnlicher Größenordnung auf-

treten. In Krankenhäusern mit geringerer Expertise versterben jedoch signifikant mehr Patienten nach dem Auftreten von Komplikationen (mehr „failure to rescue“).

1.1.1.3 Genauigkeit des präoperativen Stagings bei T2N0-Karzinomen

Dieses nicht sehr häufige Stadium liegt an der Grenze zwischen direkter operativer Resektion und neoadjuvanter Therapie vor operativer Resektion. Nach Leitlinienempfehlung **(1)** „kann eine präoperative Chemotherapie durchgeführt und postoperativ fortgesetzt werden“. Diese schwache Empfehlung resultiert vor allem aus der Tatsache, dass die genaue Bestimmung des klinischen Stadiums nach wie vor unsicher ist. Es ist der Verdienst einer Arbeitsgruppe aus London (U.K.) ein systematisches Review mit Metaanalyse zu dieser Thematik durchgeführt zu haben (3). Die Gruppe führte eine systematische Literatursuche aller gängigen Bibliotheken bis Ende 2019 durch. Der primäre Endpunkt war die diagnostische Genauigkeit des kombinierten T-N-Stadiums. Verschiedene Parameter wurden erfasst, um potentielle heterogene Ergebnisse zu korrigieren.

Die Einschlusskriterien waren bei 20 von 1.199 primär gefundenen Studien erfüllt, in denen 5.213 Patienten erfasst waren. Die Genauigkeit des kombinierten T-N-Stadiums lag nur bei 19 (!) % (95 %-CI: 15–24). Für das T-Stadium lag diese bei 29 %. Der Anteil der Patienten, bei denen nach Vorliegen des histopathologischen Ergebnisses ein T-Downstaging erfolgte, lag bei 41 %, ein Upstaging war bei 34 % notwendig. Die Autoren schlussfolgern, dass das präoperative Staging nach wie vor ebenso ungenau wie in den letzten zwei Dekaden ist.

Kommentar: Das Ergebnis bedeutet, dass für einen wesentlichen Anteil der Patienten (T1-Unterstadien waren nicht angegeben) eine endoskopische Therapie möglicherweise ausreichend gewesen wäre und ein Drittel der Patienten von einer neoadjuvanten Therapie profitiert hätte.

1.1.1.4 Überwachter Sport nach Ösophagusresektion

In einer prospektiv-randomisierten Studie – dem PERFECT-Trial aus den Niederlanden – wurde untersucht, inwieweit ein überwachtes Sport-Programm die Lebensqualität und die kardio-pulmonale Fitness bei Patienten nach Ösophagusresektion verbessert (4). Dazu wurden zwei Gruppen gebildet, von denen eine über 12 Wochen ein Trainingsprogramm unter Überwachung von Physiotherapeuten absolvierte. Die Gesamt-Lebensqualität war primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte die Lebensqualität-Unterskalen. Zum Zeitpunkt null, nach 12 und 24 Wochen wurden die Ergebnisse erhoben.

Insgesamt nahmen 120 Patienten an der Studie teil, die in zwei Gruppen randomisiert wurden. In der aktiven Gruppe war die Lebensqualität in einzelnen Parametern nach 12 Wochen tendenziell besser, statistisch signifikante Unterschiede wurden jedoch in der globalen Lebensqualität nicht gefunden. Die kardio-pulmonale Fitness war in der aktiven Gruppe signifikant verbessert. Nach 24 Wochen hatten sich die Ergebnisse der Gruppen angeglichen.

1.1.2 OP-Technik

1.1.2.1 Zervikale Anastomose handgenäht oder semi-mechanisch?

Aus einem Zentrum in den Niederlanden wurde eine prospektiv-randomisierte, monozentrische Studie publiziert, in der bei zervikaler Anastomose die Handnaht mit einer semi-mechanischen Technik verglichen wurde (5). Die semi-mechanische Anastomose wurde mit einem linearen Stapler seit-zu-seit angelegt und die verbleibende Öffnung mit Handnaht verschlossen. Primärer Endpunkt war die Rate an Anastomosen-Insuffizienzen (AI), sekundäre Endpunkte waren Anastomosen-Strikturen nach einem Jahr, Anzahl der endoskopischen Dilatationen, Dysphagie-Scores, summatorische Dauer des Krankenhausaufenthaltes, Morbidität und Letalität.

Innerhalb von drei Jahren wurden an dem Rotterdammer Zentrum 174 Patienten ösophagusreseziert – 93 von diesen wurden randomisiert: 44 Handnaht (ETE) bzw. 49 semi-mechanische A. (SMA).

Die AI-Rate in der ETE-Gruppe lag bei 20 % bzw. bei 24 % in der SMA-Gruppe (P = n. s.). Auch bei den sekundären Endpunkten fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Kommentar: Das Ergebnis war zu erwarten. Insgesamt ist die AI-Rate bei zervikaler Anastomose höher als bei intrathorakaler – deswegen wird letztere grundsätzlich empfohlen. Die randomisierten Gruppen waren nicht sehr groß und die angewendeten Techniken sehr ähnlich – außer, dass zirkumferenziell 3/4 der SMA-Anastomosen mechanisch hergestellt waren.

1.1.2.2 Prophylaktische Dilatation des Pylorus vor Ösophagusresektion?

Eine verzögerte Entleerung des Magenschlauchs nach Ösophagusresektion ist ein bekanntes Phänomen, das zu vielen möglichen Komplikationen wie Aspirationspneumonie sowie verzögerter oraler Nahrungsaufnahme führen kann. Einige Zentren führen aus diesem Grund präoperativ eine prophylaktische endoskopische Ballondilatation des Pylorus mit dem Ziel Komplikationen zu vermeiden durch. In diesem Kontext interessant ist ein Review der Arbeitsgruppe aus England, in welchem eine Metaanalyse der dazu publizierten Literatur (1990–2021) zusammengefasst wurde (6). Primärer Endpunkt war die Rate an verzögerter Magenentleerung (DGE), sekundäre Endpunkte schlossen die Rate an AI‘s sowie die Dauer des stationären Aufenthaltes ein.

In dem langen Zeitraum wurden drei Studien mit insgesamt 203 Patienten gefunden. Bei 165 Patienten war präoperativ eine Ballondilatation des Pylorus erfolgt (20 mm; 46 Patienten hatten zusätzlich eine Botox-Injektion des Pylorus erhalten), deren Ergebnis wurde mit 38 Patienten ohne Dilatation (allerdings 14 mit Botox-Injektion) verglichen. In der Gruppe mit Dilatation fanden sich signifikant geringere Raten an DGE (16,27 % vs. 39,02 %; P < 0,001) und Anastomosen-Insuffizienzen (8,55 % vs. 12,23 %; P < 0,001). Die Autoren schlussfolgerten: eine präoperative, prophylaktische Dilatation des Pylorus mit einem 20 mm Ballon führte signifikant seltener zu verzögerter Magenentleerung und Anastomoseninsuffizienz.

Kommentar: Diese Schlussfolgerung ist m. E. nicht zulässig. Es handelte sich um keine prospektiv randomisierten Studien, die untersuchten Gruppen waren ungleich groß bzw. klein und außerdem die Ergebnisse durch Botox-Injektion verfälscht. Fazit: Trotz theoretisch gutem Ansatz liefert die Studie für dieses Vorgehen keinen Beweis. Die Autoren selbst empfehlen, zu dieser Thematik eine prospektiv randomisierte Studie durchzuführen.

1.1.2.3 Routine jejunale Ernährungssonde nach Ösophagusresektion?

Auch zur routinemäßigen Anlage einer jejunalen Ernährungssonde (FKJ) im Rahmen der Ösophagusresektion wurde ein systematischer Review mit Metaanalysen publiziert (7). Ziel war den potentiellen Nutzen mit den sondenbedingten Komplikationen in Relation zu setzen. Von der chinesischen Arbeitsgruppe wurden 18 Studien ausgewählt und analysiert. Die Gruppe ohne FKJ wies eine eher geringere Inzidenz postoperativer Komplikationen auf als die Gruppe mit Katheter. FKJ-assoziierte Komplikationen waren am häufigsten: postoperativer Ileus (6–63 % dieser Patienten mussten re-operiert werden); Dysfunktionen der Sonde (7 %); Wundheilungsstörungen (gepoolt bei 7 %). Die Autoren schlussfolgerten, dass eine routinemäßige FKJ-Anlage nach Ösophagusresektion keinen Benefit brächte, sondern eher zu mehr Komplikationen führte.

Kommentar: Bis auf vier prospektive Studien handelte es sich auch bei dieser Metaanalyse um retrospektive Studien mit allerdings teilweise großen Gruppen. Das klinische Ergebnis ist glaubhaft und entspricht der eigenen Erfahrung. Fazit: die Anlage einer FKJ postoperativ sollte nur gezielt erfolgen (Mangelernährung etc.).

1.1.2.4 Roboterassistierte Ösophagusresektion (RAMIE)

Moderne Operations-Roboter sind Master-Slave-Systeme, die es den Operateuren ermöglichen, neue Dimensionen an Visualisierung und Beweglichkeit auf kleinstem Raum zu erreichen. Die Systeme setzen also die Bewegungen der Chirurgen um und erfordern ein besonderes Training, da es sich um eine vollständig neue und sich weiter entwickelnde Technik handelt. Sehr eindrucksvoll wurde dies in einem Artikel aus Köln zusammengefasst, der am Beispiel der Ösophagusresektion neue Techniken und Trainingsmethoden für die roboterassistierte Chirurgie mit einer Kosten-Nutzen-Bewertung darstellt (8). Die Schlussfolgerung der Autoren lautete: Die roboterassistierte Ösophaguschirurgie ist komplex und erfordert eine aufwendige Lernphase. Gleichzeitig sind diese Eingriffe signifikant teurer als vergleichbare Eingriffe ohne diese Technik. Dies mache weitere Forschungen zur Rechtfertigung der teuren Technologien notwendig.

1.1.2.5 Metaanalysen

Noch gibt es nicht viele gute, prospektiv randomisierte Studien, in welchen die Vorteile der roboterassistierten mit der minimal-invasiven Ösophagusresektion verglichen wurden. Trotzdem erschienen auch 2021 wieder mehrere Metaanalysen, welche aufgrund unterschiedlicher eingeschlossener Studien zu teilweise auch verschiedenen Aussagen kamen.

In einer Publikation aus den USA wurden die roboterassistierte (RAMIE), die videoassistierte (VAMIE) und die offene Ösophagusresektion (OE) miteinander verglichen (9). In die Metaanalyse eingeschlossen waren 21 Studien, 2 von diesen randomisiert und 11 propensity-matched. RAMIE und VAMIE waren im Outcome vergleichbar, außer dass bei der robotischen Technik weniger pulmonale Komplikationen auftraten. Verglichen mit der OE wurde bei der RAMIE eine längere OP-Zeit verzeichnet, in allen anderen Parametern war die robotische Technik überlegen.

Zwei Metaanalysen aus der gleichen chinesischen Institution mit fast vergleichbarem Krankengut und weitestgehend gleicher Autorenschaft kamen zu dem Schluss, die roboterassistierte Ösophaguschirurgie sei der klassischen videoassistierten, minimalinvasiven Chirurgie überlegen – im Wesentlichen durch eine verringerte Pneumonierate und seltenere N. Rekurrens-Paresen (10,11). RAMIE sei deswegen der künftige Standard.

Kommentar: Diese Schlussfolgerung kann aus der derzeitigen Aktenlage definitiv nicht geschlossen werden.

1.1.2.6 Registeranalyse

Mit Hilfe der Daten (2010–2017) der United States National Cancer-Database (NCDB) wurden von einer internationalen Gruppe die Kurz- und Langzeitergebnisse verschiedener operativer Techniken der Ösophagus- bzw. Magenresektion verglichen **(12)**. Im Einzelnen waren dies 11.442 Patienten nach offener Ösophagusresektion, 22.183 Patienten nach offener Magenresektion, 4.827 nach video-laparoskopischer Ösophagusresektion (LAMIE), 6.359 nach video-laparoskopischer Magenresektion (LAMIG), 1.657 nach robotisch assistierter Ösophagusresektion (RAMIE) sowie 1.718 nach robotisch-assistierter Magenresektion (RAMIG). Verglichen wurden die jeweiligen Raten an „Lehrbuchergebnissen“ (Textbook Outcome; TO), definiert als mindestens 15 gewonnene und untersuchte Lymphknoten, R0-Resektion, Krankenhausaufenthalt < 21 Tage, keine Wiederaufnahme innerhalb von 30 Tagen sowie keine 90-Tage-Letalität.

In dem Beobachtungszeitraum verbesserten sich die Ergebnisse bei allen operativen Techniken. Robotische Chirurgie wurde häufiger in high-volume akademischen Zentren angewendet, dort wurden auch die fortgeschrittenen Fälle operiert. Verglichen mit der offenen Chirurgie lag die TO-Rate sowohl nach RAMIE (OR 1,41; 95 %-CI) als auch nach RAMIG (OR 1,30; 95 %-CI) signifikant höher. Für die Ösophagusresektion galt, dass sowohl ein TO (HR 0,64; 95 %-CI) als auch die RAMIE (HR 0,92; 95 %-CI) mit dem Langzeitüberleben positiv korrelierte. Die Langzeitergebnisse nach Magenresektion korrelierten ebenfalls mit dem TO (HR 0,58; 95 %-CI) und der RAMEG (HR 0,88; 95 %-CI), ebenso aber mit der LAMIG (HR 0,89; 95 %-CI). Die Autoren schlossen daraus, dass trotz potentiell negativer Einflüsse durch die Lernkurve, sowohl die RAMIE als auch die RAMIG positiv mit der Rate an Lehrbuchergebnissen korrelierten und zu verbesserten Langzeitergebnissen führten. Diese Registerdaten müssten durch gute Phase-III-prospektiv-randomisierte-Studien untermauert werden, bevor diese Technik als Standard definiert werden kann.

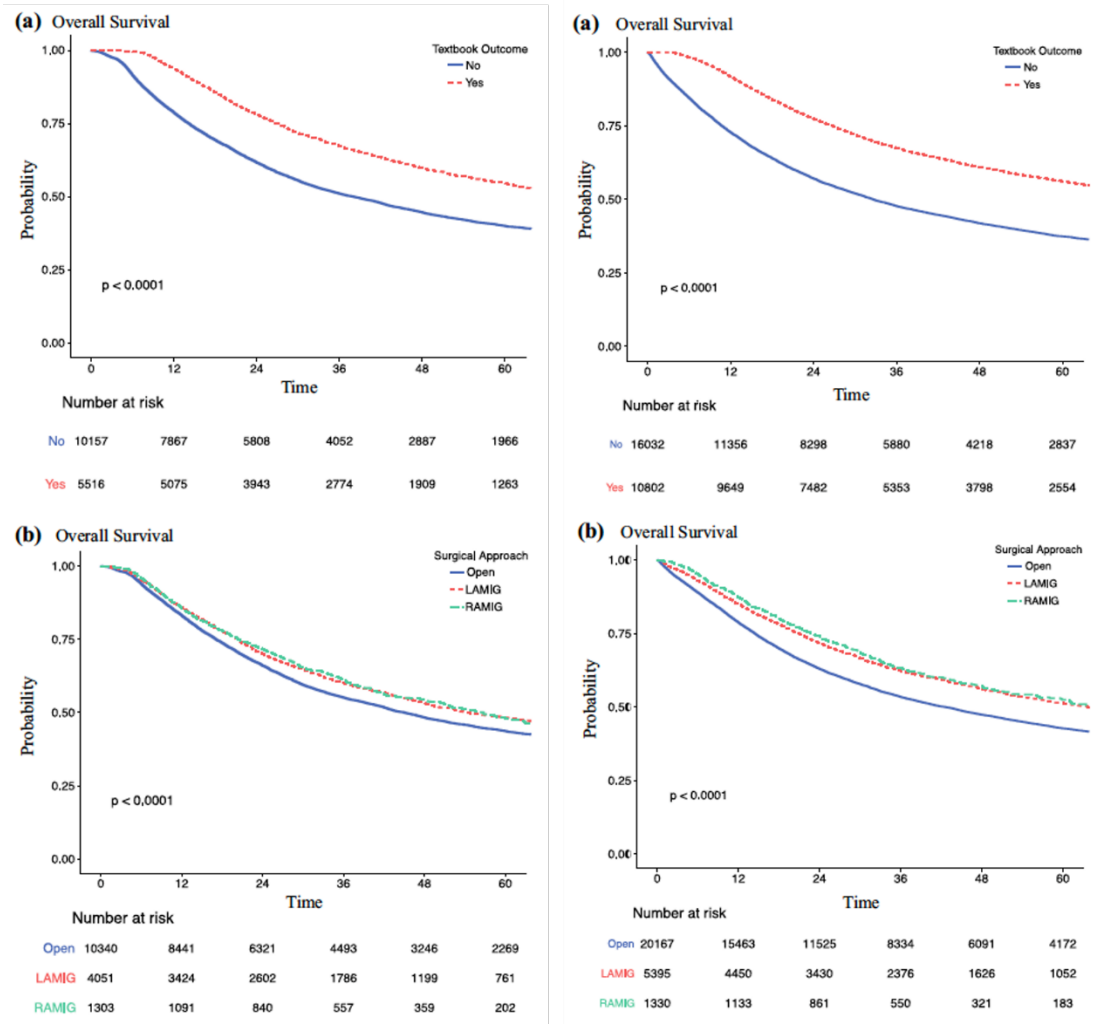


Abb. 1: Links: Langzeitüberleben nach Ösophagusresektion in Abhängigkeit von Lehrbuchergebnis (TO; oben) und der OP-Technik (unten). Rechts: Langzeitüberleben nach Magenresektion, in Abhängigkeit von Lehrbuchergebnis (TO; oben) und der OP-Technik (unten). Kamarajah SK et al., Ann Surg Oncol. 2021 Dec 10. doi: 10.1245/s10434-021-11082-y **(12)**.

Kommentar: Die roboterassistierte Chirurgie ist eine Spezialform der minimalinvasiven Chirurgie mit extrem fortschrittlichem Instrumentarium. Die bessere Visualisierung sowie das Erreichen von größeren Freiheitsgraden auf engem Raum ermöglichen theoretisch eine Weiterentwicklung der OP-Technik auf ein nächstes Level. Allerdings bedeutet dies für Chirurginnen und Chirurgen, neben der offenen und der videoassistierten, klassischen OP-Technik eine weitere zur erlernen, die ebenfalls sehr komplex ist. Dazu kommt, dass mögliche Vorteile der roboterassistierten gegenüber der klassischen, minimalinvasiven Chirurgie noch herausgearbeitet werden müssen und die Anwendung in jedem einzelnen Fall signifikant teurer ist. Diese Entwicklung an großen, meist universitären Zentren voranzutreiben ist richtig, eine nächste Phase der weiteren Verbreitung ist noch nicht gerechtfertigt.

1.1.3 Anastomoseninsuffizienz

Die Anastomoseninsuffizienz nach Ösophagusresektion ist immer noch mit einer erheblichen Morbidität verbunden, wenngleich die akut lebensbedrohliche Situation durch die Einführung moderner endoskopischer Techniken heute nicht

mehr besteht. Trotzdem gilt die Insuffizienzrate auch als Qualitätsindikator. Mehrere Reviews und Metaanalysen zu dem Thema wurden 2021 publiziert, die nachstehend kurz vorgestellt und kommentiert werden.

1.1.3.1 Diagnostik

Durch systematische Literatursuche einer Arbeitsgruppe aus Australien sollte ermittelt werden, welche Sensitivität und Spezifität verschiedene Untersuchungsverfahren zum Nachweis einer Insuffizienz aufweisen (13). Die Sensitivität des CRP variierte zwischen 69,2 % und 100 %; die des Röntgen-Kontrastmittelschlucks zwischen 16 % und 87 % bei einer Spezifität zwischen 20 % bis 100 %. Amylase in der Thoraxdrainagen-Flüssigkeit wies eine Sensitivität zwischen 75 % und 100 % auf – bei einer Spezifität zwischen 52 % und 95,5 %. Keine der Untersuchungstechniken konnte bei asymptomatischen Patienten eine Anastomoseninsuffizienz sicher ausschließen. Die Autoren schlagen deswegen eine Kombination aus Laboruntersuchungen (CRP im Serum sowie Amylase in der Pleuradrainage) sowie CT mit oralem Kontrastmittel vor, um eine sichere frühzeitige Entlassung möglich zu machen.

Kommentar: Es liegt wohl an landesspezifischen Besonderheiten, dass die Endoskopie in dem Algorithmus keine wesentliche Rolle spielt. Ich empfehle die Endoskopie an den Beginn der Diagnostik zu setzen. Dies ermöglicht das Erkennen noch begrenzter Insuffizienzen und somit eine rechtzeitige Intervention. Auch gibt die Endoskopie Auskunft über die Durchblutungssituation des Magenschlauchs und damit ein wichtiges Prognosekriterium.

1.1.3.2 Endoskopische Vakuumtherapie

Die endoskopische Vakuumtherapie hat sich in den letzten Jahren zur Therapie von Insuffizienzen im oberen Gastrointestinaltrakt aufgrund eindrucksvoller klinischer Erfolge immer weiter durchgesetzt, obwohl große prospektive Studien zu dem Verfahren fehlen. Eine Arbeitsgruppe aus Brasilien versuchte mit einem Review mit Metaanalyse die vorhandene Evidenz zu bündeln (14). Dazu wurden die Ergebnisse von 23 Artikeln ausgewertet, insgesamt wurden so 559 Patienten mit Insuffizienzen nach Ösophagusresektionen bzw. Gastrektomien erfasst, die entweder einen Stent oder eine Vakuumtherapie erhalten hatten. Die Fistel-Verschlussrate bei Vakuumtherapie lag bei 81,6 %, während die nach Stenteinlage um 16 % schlechter war. Auch das Risiko, an den Folgen der Komplikation zu versterben, war bei Vakuumtherapie um 10 % vermindert.

Kommentar: Aus dem klinischen Alltag ist die endoluminale Vakuumtherapie nicht mehr wegzudenken, ermöglicht diese Technik doch immer wieder erstaunliche Erfolge. Im oberen Gastrointestinaltrakt ist die Technik deswegen erste Wahl bei Insuffizienzen.

1.1.3.3 Vermeidung von Insuffizienzen

Am besten wäre es natürlich, wenn gar nicht erst Insuffizienzen auftreten würden. Es ist das Verdienst einer kanadischen Arbeitsgruppe, die derzeit bekannte Evidenz in einem Review mit Metaanalyse aller randomisierten Studien zusammenzufassen und gleichzeitig die Qualität der Studien zu bewerten **(15)**. Hohe Evidenz fand sich für die Anlage einer Omentumplastik, welche das Risiko für das Auftreten einer Insuffizienz signifikant senkt. Ebenso

senkte die frühe Entfernung einer naso-gastralen Sonde das Risiko signifikant, allerdings sei die Datenlage diesbezüglich nach Meinung der Autoren für eine Standardempfehlung noch nicht ausreichend.

Kommentar: Die Anlage einer Omentoplastik um die fertige Anastomose ist – achtet man bei der Präparation des Magenschlauchs darauf genügend Netz zu erhalten – keine schwierige oder langwierige Maßnahme. Ich würde deswegen empfehlen, diese ins Repertoire aufzunehmen.

1.1.3.4 Anastomoseninsuffizienz und Langzeitüberleben

Regelmäßig finden sich in der Literatur Berichte über den negativen Einfluss einer Anastomoseninsuffizienz nach Ösophagusresektion auf das Langzeitüberleben. Die Arbeitsgruppe um SR Markar (UK) untersuchte in einem Review mit Metaanalysen, in den 19 Studien mit 9.885 Patienten eingeschlossen waren, den Zusammenhang zwischen Anastomoseninsuffizienz und Langzeitüberleben in Abhängigkeit vom Hospitalvolumen (Anzahl der Ösophagusresektionen/Jahr) (16). Das Ergebnis war ein negativer Effekt der Anastomoseninsuffizienzen auf das Langzeitüberleben – besonders in Hospitälern mit niedrigem Fallvolumen/Jahr. In Krankenhäusern mit mittlerem bis hohem Fallvolumen war dieser Effekt nicht nachweisbar.

Kommentar: Ein Nachteil dieser Studie ist der lange Beobachtungszeitraum von fast 20 Jahren, in dem die aktuelle endoskopische Vakuumtherapie erst in den letzten Jahren zunehmend etabliert wurde. Ebenso ist die minimalinvasive Chirurgie als einer der großen Fortschritte der Ösophaguschirurgie in diesem Zeitraum zunächst überhaupt nicht und später nicht flächendeckend enthalten. Trotz dieser Einschränkungen ist die Aussage glaubhaft und unterstreicht die Notwendigkeit einer Zentralisierung der Ösophaguschirurgie: Nicht nur das Kurzzeitergebnis hängt von einem guten Komplikationsmanagement ab, sondern auch das Langzeitüberleben.

1.1.4 Multimodale Therapie

1.1.4.1 10-Jahresergebnisse der CROSS-Studie

Durch die zwischen 2004 und 2008 rekrutierende CROSS-Studie wurde nachgewiesen, dass beim lokal fortgeschrittenen Ösophaguskarzinom eine neoadjuvante Radio-Chemotherapie gefolgt von der operativen Resektion gegenüber der alleinigen Operation signifikante Überlebensvorteile aufweist – seither ist diese Therapie Standard, sowohl beim Adeno- als auch beim Plattenepithelkarzinom. Die CROSS-Gruppe legte jetzt die 10-Jahresergebnisse der Studie vor **(17)**.

Das mediane Follow-up lag bei 147 Monaten. Die Patienten mit neoadjuvanter Radio-Chemotherapie wiesen ein besseres Gesamtüberleben auf (HR 0,70; 95 %-CI). Dieser Effekt war nicht zeitabhängig – Zwischenanalysen legten einen konstant positiven Effekt bis 10 Jahre nahe. Der jetzt publizierte absolute 10-Jahres-Überlebens-Benefit lag bei 13 % (38 % vs. 25 %) – somit kann festgehalten werden, dass die neoadjuvante Radiochemotherapie das Risiko an dem Tumor zu versterben signifikant senkt (HR 0,60; 95 %-CI). Das Risiko aus anderer Ursache zu versterben, blieb zwischen beiden Studienarmen vergleich-

bar. Der positive Effekt bezog sich sowohl auf lokoregionäre als auch multilokuläre Rezidive, distante Metastasen blieben unbeeinflusst.

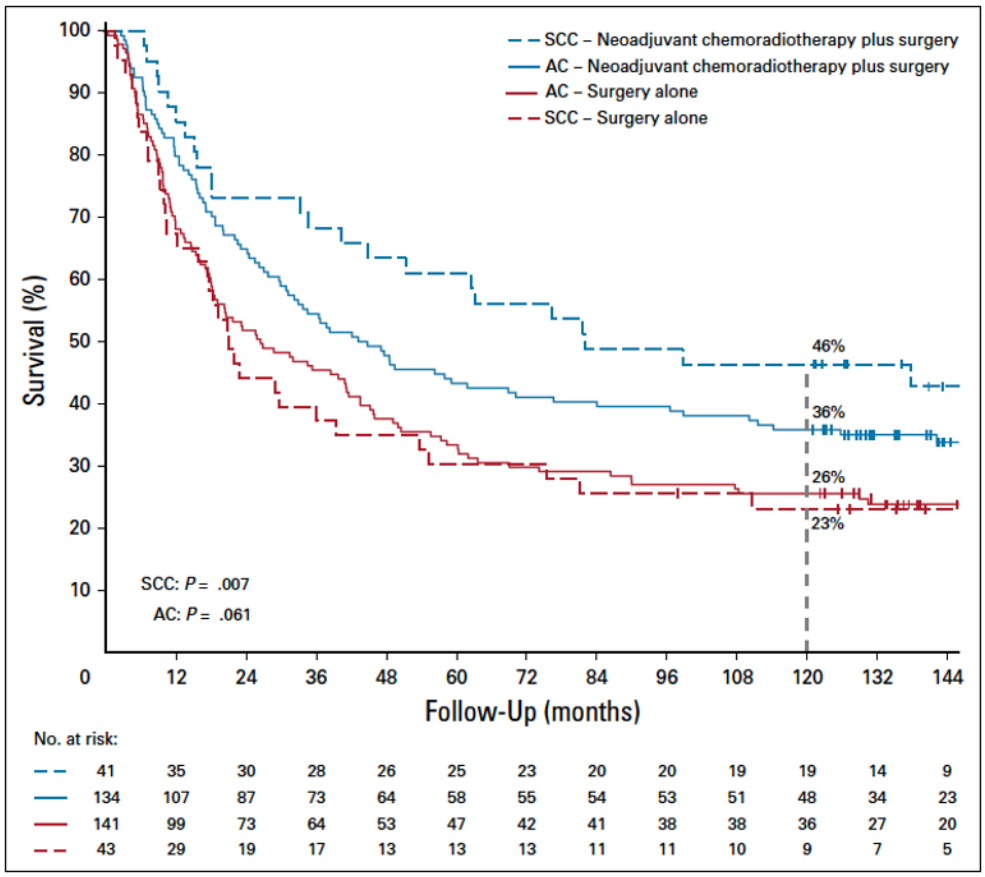


Abb. 2: Kaplan-Meier Kurven des Gesamtüberlebens stratifiziert nach Tumorhistologie: AC = Adenokarzinom; SSC = Plattenepithelkarzinom. Eyck BM et al., J Clin Oncol. 2021 Jun 20;39(18):1995–2004 **(17)**.

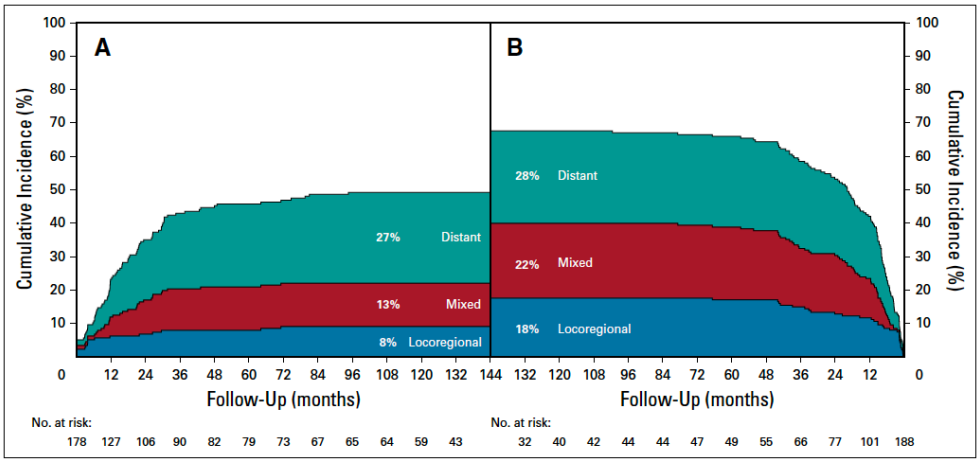


Abb. 3: Tumorrezidive nach Lokalisation. A = neoadjuvante RCTx und OP; B = OP. Eyck BM et al., J Clin Oncol. 2021 Jun 20;39(18):1995–2004 **(17)**.

Kommentar: Die 10-Jahresergebnisse dieser Landmark-Studie weisen einen eindeutig positiven Effekt der neoadjuvanten Radio-Chemotherapie auf das Gesamtüberleben aus, der ganz wesentlich mit der besseren lokalen Tumor-

kontrolle zusammenhängt. Dieser Effekt ist signifikant für das Plattenepithelkarzinom. Für das Adenokarzinom betrug der 10-Jahres-Überlebensvorteil immerhin 10 %, dieser Unterschied war mit einem P = 0,061 gerade eben nicht signifikant besser. Auf das unterschiedliche Ansprechen wird in dem Artikel nicht eingegangen, allerdings war dieses Phänomen schon in der Originalpublikation ähnlich aufgetreten.

1.1.4.2 FLOT-Chemotherapie bei AEG-Karzinomen

Alternativ zu dem CROSS-Protokoll hat sich bei den Übergangskarzinomen die perioperative Chemotherapie nach dem FLOT-Protokoll ebenfalls als Standard etabliert. Eine internationale Arbeitsgruppe untersuchte, inwieweit der neoadjuvante Teil der Chemotherapie einen negativen Einfluss auf den peri- und postoperativen Verlauf nimmt (18). Dazu wurde der Verlauf bei 175 konsekutiven Patienten aus 3 Zentren aufgezeichnet, die nach dem Ende der präoperativen Chemotherapie transthorakal ösophagusreseziert wurden. 84 % waren männlich, das mediane Alter betrug 65 Jahre, es handelte sich überwiegend um lokal fortgeschrittene Karzinome (cT3/T4a; 73 % cN pN+).

89 % komplettierten die 4 präoperativen Zyklen, nur 35 % alle perioperativen Zyklen. An Grad-3/4-Toxizität traten bei 12 % Neutropenien, bei 13 % Diarrhoen und bei 15 % Infektionen auf. 161 Patienten wurden letztlich operiert, mit einer bemerkenswerten Krankenhaus-Letalität von nur 0,6 %. Pneumonien traten bei 24 % auf, Anastomoseninsuffizienzen bei 11 % und eingriffspflichtige, weitere Komplikationen (Clavien-Dindo ≥ 3) bei 27 %. Auffällig in dieser Serie war ein nur limitiertes histopathologisches Ansprechen bei der Mehrheit der Fälle, der negative Einfluss auf die Muskelmasse und die Lungenphysiologie sowie der geringe Anteil an Patienten, bei welchen die Chemotherapie postoperativ komplettiert werden konnte.

Kommentar: Die Beobachtung, dass nur ca. ein Drittel der Patienten den postoperativen Teil der Chemotherapie erhält, ist nicht neu. Der größere Teil der Patienten ist nach Chemotherapie und Operation für die Komplettierung zu mitgenommen. Interessant ist daher, welchen Anteil an dem Gesamtergebnis die postoperativen FLOT-Zyklen haben.

Zur Beantwortung dieser Frage wurde 2021 ein Review mit Metaanalyse einer kanadischen Arbeitsgruppe publiziert (19). Für die Publikation konnten 10 Studien mit insgesamt 6.462 eingeschlossenen Patienten ausgewertet werden. Diese wurden in zwei Gruppen eingeteilt: perioperative FLOT-Chemotherapie mit Operation zwischen dem prä- und postoperativen CTx-Teil und präoperative Chemotherapie mit nachfolgender Operation. Die Gruppe mit adjuvanter Chemotherapie wies eine um 48 % niedrigere Sterblichkeit nach einem Jahr auf (RR 0,52; 95 %-CI: P < 0,001). Auch nach einem Follow-up von 5 Jahren blieb die Sterblichkeit in dieser Gruppe um 9 % niedriger (RR 0,91; 95 %-CI: P < 0,001). Die Ergebnisse beziehen sich ausschließlich auf das Gesamtüberleben. Das krankheitsfreie Überleben und die Metastasierungs- bzw. Rezidivmuster wurden bisher zu selten berichtet, um daraus sichere Schlussfolgerungen ziehen zu können.

Kommentar: Die Studie ist schwierig zu interpretieren, da keine onkologischen Ergebnisse angegeben wurden. Das Gesamtüberleben hängt auch von Begleiterkrankungen ab, außerdem könnte ein komplikativer postoperativer Verlauf dazu führen, dass wegen des eingeschränkten Gesamtzustands keine adju-

vante Chemotherapie verabreicht werden konnte. Die höhere Sterblichkeit in der Gruppe ohne adjuvante Chemotherapie ein Jahr postoperativ könnte damit auch als Hinweis gewertet werden, dass diese Patienten an den Spätfolgen eines komplikativen Verlaufs verstorben sind.

1.1.4.3 „watch and wait“ nach klinisch kompletter Remission nach nRCTx?

Eine internationale Arbeitsgruppe publizierte eine interessante Studie zu dieser Thematik **(20)**. Zunächst wurde eine Literaturrecherche mit Metaanalyse aller bis dato zu dieser Thematik erschienenen Arbeiten durchgeführt. Die Autoren der 7 gefundenen Publikationen wurden kontaktiert und gebeten, individuelle Patientendaten ihrer publizierten Patienten in die neue Studie einzubringen. Die Daten von insgesamt 788 Patienten wurden damit gepoolt und mittels statistischer Methoden vergleichbar gemacht. Es blieben zwei Gruppen: 196 Patienten zur aktiven Überwachung und 257 zur Standard Ösophagusresektion bei klinisch kompletter Remission nach neoadjuvanter Radiochemotherapie.

Das Risiko in der watch-and-wait-Gruppe (w&w) im Follow-up zu versterben (alle Gründe) lag in der ITT-Analyse bei 1,08 (95 %-CI: P = 0,75) und bei 0,93 (P = 0,75) in der Per-Protokoll-Analyse. Das Risiko einer Tumorprogression oder zu versterben lag in der w&w-Gruppe bei 1,14 (P = 0,36). Die 5-Jahres-regionale Tumorrezidivrate in der Beobachtungsphase lag bei 40 % (95 %-CI: 26–59 %). 95 % der Patienten mit lokalem Rezidiv in der w&w-Gruppe wurden sekundär ösophagusreseziert.

Zu einem vergleichbaren Ergebnis kam auch eine niederländische Arbeits-gruppe, die retrospektiv den Verlauf von Patienten verglich, die nach kompletter klinischer Remission nach nRCTx entweder planmäßig ösophagusreseziert, oder die Operation abgelehnt hatten und strukturiert überwacht wurden (21). Insgesamt waren dies 98 Patienten, 31 in der w&w- und 67 in der OP-Gruppe. Aus dieser Kohorte wurde durch Propensity-Score-Matching zwei vergleichbare Kollektive gebildet (N = 29 in beiden Gruppen). Das Gesamt-3-Jahresüberleben lag in der w&w-Gruppe bei 77 % und bei 55 % in der OP-Gruppe (HR 0,41; P = 0,104). Das 3-Jahres-progressionsfreie Überleben lag bei 60 % vs. 54 % (HR 1,08; P = 0,871). Beide Gruppen hatten eine gleiche Rate an disseminierter Metastasierung (beide 28 %), R0-Resektionen (beide 100 %) und schweren postoperativen Komplikationen (CD ≥ 3: 43 % bzw. 45 %).

Kommentar: Beide Studien weisen darauf hin, dass mit einer engmaschigen, strukturierten Nachsorge mögliche Rezidive bei einer w&w-Strategie bei klinisch kompletter Remission nach neoadjuvanter Radio-Chemotherapie eventuell so rechtzeitig erkannt werden können, dass eine sekundäre Ösophagusresektion ohne vermehrte Komplikationen und in kurativer Intention durchgeführt werden könnte. Allerdings gibt es auch starke Gegenargumente. So stehen die Ergebnisse prospektiver randomisierter Studien aus (z. B. ESORES).

Dagegen sprechen die Ergebnisse der 2 nachstehenden Studien: Die Auswertung des preSANO-Trial erbrachte den endoskopischen Nachweis von Tumor bei 70/119 Patienten, bei weiteren 27 von 49 Patienten, bei denen der Tumor endoskopisch nicht nachweisbar war, zeigte sich dennoch am OP-Präparat Tumor entweder in der Mukosa oder der Submukosa (bei intakter Mukosa) gelegen (B. J. van der Wilk et al., BJS 2020; 107: 1.791–1.800).

Ebenso geben die Ergebnisse einer weiteren Studie aus den Niederlanden Anlass zur Sorge, in der die Lokalisation noch tumorbefallener Lymphknoten nach neoadjuvanter Radiochemotherapie untersucht wurde (B Schurink et al., Eur J Surg Oncol. 2019 Mar;45(3):454-459). Von 192 Patienten hatten 53 eine komplette histopathologische Remission (ypT0). Von diesen wurde jedoch bei 11 positive Lymphknoten (N +) nachgewiesen, 8 im Bestrahlungsfeld gelegen (66,7 %) und vier außerhalb des Strahlenfeldes (33,3 %).

Bis die Kurz- und Langzeitergebnisse großer prospektiver, randomisierter Studien bekannt sind, kann es aufgrund der heterogenen Datenlage keine allgemeine Empfehlung für eine w&w-Strategie nach neoadjuvanter Radiochemotherapie und klinisch kompletter Remission beim Ösophaguskarzinom geben.

1.2 Magenkarzinom

1.2.1 Allgemeines

1.2.1.1 Siegelringzell-Karzinome

Siegelringzell-Karzinome gelten als aggressivere Tumoren als nicht siegelringzellige Karzinome. In einer Metaanalyse wurden 36 Studien mit 19.174 Patienten in der Siegelringzell-Gruppe und 55.942 Patienten in der Nicht-Siegelringzell-Gruppe miteinander verglichen (22). Patienten mit Siegelringzell-Karzinomen waren jünger (P < 0,001) und häufiger Frauen (P < 0,001), die Karzinome waren häufiger im oberen Drittel des Magens gelegen. Lymphknotenmetastasen kamen in beiden Tumor-Subtypen vergleichbar häufig vor, allerdings signifikant seltener bei siegelringzelligen Frühkarzinomen (P = 0,02). In frühen Tumorstadien war das Langzeitüberleben in beiden Gruppen vergleichbar, bei fortgeschrittenen Stadien war die Prognose der Patienten mit Siegelringzell-Karzinomen signifikant schlechter (P < 0,001).

Kommentar: Das Phänomen, dass Siegelringzell-Frühkarzinome sehr selten Lymphknotenmetastasen setzen, ist bekannt. Daher können sie mit gleicher Sicherheit endoskopisch reseziert werden, wenn sie die vorgegebenen Kriterien erfüllen.

1.2.2 OP-Technik

1.2.2.1 Evidenz in der minimal-invasiven onkologischen Chirurgie des Magens

K. Ludwig aus Rostock publizierte den umfassenden Übersichtsartikel, der die Situation bis 2020 sehr gut zusammenfasst **(23)**. In der Arbeit kommen die Autoren zu dem Schluss (Zitat): „Nach einer Suche auf EMBASE und PubMed wurden 197 qualitätsrelevante randomisierte (RCT) und nichtrandomisierte (Non-RCT) Studien identifiziert. Es erfolgte die Evaluierung für Früh- (EGC) und fortgeschrittene Karzinome (AGC). Ergebnisse und Diskussion: Für EGC und laparoskopische distale Resektionen (LDG) sowie totale Gastrektomien (LTG) wurden insgesamt 10 RCT und 6 Non-RCT mit insgesamt 4.329 Patienten

(laparoskopische 2.010 vs. offen 2.319) identifiziert. Bei einem hohen Evidenzniveau (1+, 1++) ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf Durchführbarkeit, intraoperativer Outcome, onkologische Qualität, Letalität und langfristiger onkologischer Outcome im Vergleich zur offenen Gastrektomie (OG). Patienten nach LDG und LTG zeigten eine signifikant schnellere frühpostoperative Erholung mit einer geringeren Gesamtmorbidität. Im Gegensatz dazu war die Operationszeit im Vergleich zu den entsprechenden offenen Resektionen signifikant länger.

Bei distalen AGC und LDG konnten über 6 RCT mit insgesamt 2.806 Patienten (LDG 1.410 vs. offene-DG 1.369) vergleichbare Ergebnisse auf einem ebenfalls hohen Evidenzniveau (1++) festgestellt werden. Die Evidenz für LTG bei AGC ist niedriger (2-, 2+). Derzeit sind 6 Non-RCT mit insgesamt 1.090 Patienten (LTG 539 vs. OTG 551) verfügbar, die zwar vergleichbare Ergebnisse zur LDG aufweisen, jedoch durch hochwertige RCT abzusichern wären. Die robotische Gastrektomie (RG) wird derzeit evaluiert. Nach ersten Studien scheint eine RG bei EGC gleichwertig zur LDG zu sein, allerdings ist die Evidenz derzeit gering (3 bis 2-)“.

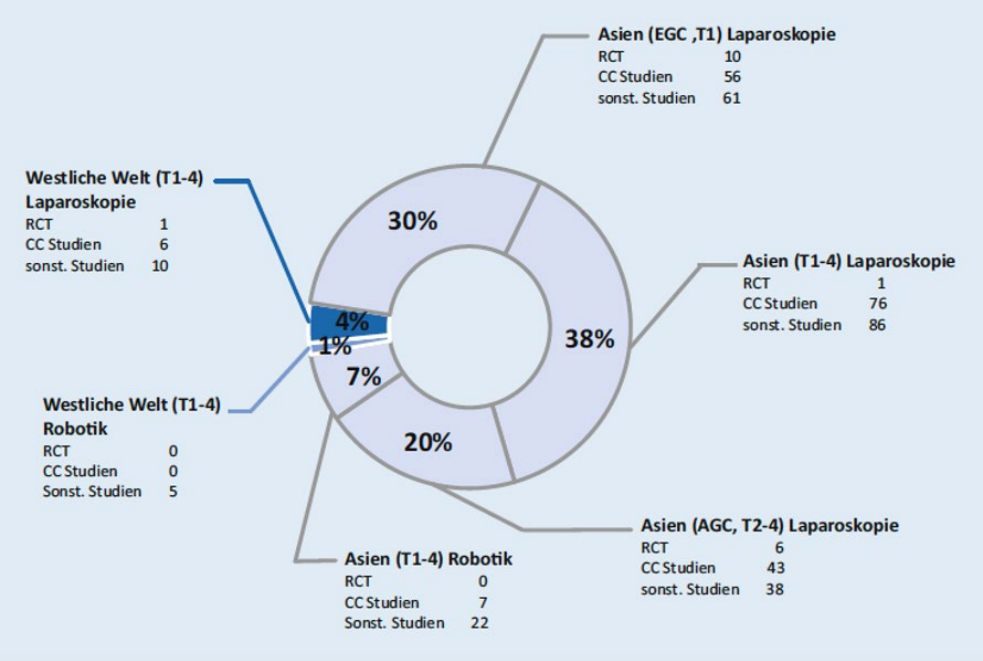


Abb. 4: Studienlandschaft zur minimal-invasiven Magenkarzinomchirurgie 2020, ohne Metaanalysen und Reviews. RCT prospektiv randomisiert kontrollierte Studien, CC Studien, Kohorten, kontrollierte Studien, EGC „early gastric cancer“/Magenfrühkarzinom, AGC „advanced gastric cancer“/fortgeschrittenes Magenkarzinom. K. Ludwig et al., Chirurg. 2021 Apr;92(4):304-315 **(23)**.

1.2.2.2 Aktuelle prospektiv randomisierte Studien

Mit Spannung erwartet wurden die Ergebnisse der europäischen, multizentrischen, prospektiv randomisierten Studie, in der die offene mit der minimalinvasiven (totalen) Gastrektomie verglichen wurde **(24).** Eingeschlossen waren Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren und neoadjuvanter Chemotherapie. Primärer Endpunkt war die onkologische Sicherheit, gemessen an der Anzahl resezierter und untersuchter Lymphknoten und der lokalen Radikalität.

Sekundäre Endpunkte waren postoperative Komplikationen, post-OP-Erholung und das 1-Jahres-Überleben.

Zwischen 2015 und 2018 wurden 96 Patienten in die Studie eingeschlossen: 49 wurden in die offene und 47 in die minimalinvasive Gruppe randomisiert. Die mediane Anzahl resezierter Lymphknoten lag bei 43 ± 17 in der offenen und bei 42 ± 16 in der minimalinvasiven Gruppe (P = n. s.). 48 Patienten in der offenen und 44 in der minimalinvasiven Gruppe hatten eine R0-Resektion (n. s.). Das 1-Jahres-Überleben lag bei 90,4 % bzw. 85,5 % (n. s.). Keine Unterschiede wurden auch in Bezug auf die postoperativen Komplikationen und die Erholung registriert.

Zeitlich parallel der oben zitierten Studie wurde in den Niederlanden eine weitere, prospektive randomisierte Studie durchgeführt, in der die offene mit der laparoskopischen Magenresektion (alle Formen der onkologischen Magenresektion) miteinander verglichen wurden **(25)**. In dieser sollte nachgewiesen werden (Hypothese), dass auch an einem westlichen Krankengut die Liegezeit nach minimalinvasiver Magenresektion kürzer sei als nach offener Magenresektion (primärer Endpunkt).

Randomisiert wurden 227 Patienten: in die laparoskopische (N = 115) bzw. die offene (N = 112) Gruppe. Auch in dieser Studie waren die Ergebnisse beider Gruppen in (fast) allen gemessenen Parametern vergleichbar: postoperative Komplikationen, Krankenhausletalität, 30-Tage-Wiederaufnahmerate, R0-Resektionsrate, Anzahl entnommener Lymphknoten, 1-Jahres-Überleben und Lebensqualität bis ein Jahr postoperativ. Der intraoperative Blutverlust war in der minimalinvasiven Gruppe signifikant geringer – bei insgesamt niedrigem, klinisch irrelevantem Blutverlust in beiden Gruppen. Die minimalinvasive Magenresektion dauerte länger. Der Krankenhausaufenthalt lag in beiden Gruppen bei sieben Tagen.

Kommentar: Anders als in den asiatischen Studien, in denen die minimalinvasive Resektion eine schnellere postoperative Rekonvaleszenz aufwies, war dieser Effekt in den ersten beiden prospektiv randomisierten Studien an einem westlichen Krankengut nicht nachweisbar. Das mag unterschiedliche Ursachen haben: Magenkarzinome sind bei uns viel seltener als in Asien und die Magenchirurgie ist (zumindest in Deutschland) nicht zentralisiert. Es bleibt also festzuhalten, dass im Westen beide Techniken bei entsprechender Erfahrung (!) empfohlen werden können.

Auch die Langzeitergebnisse der japanischen einarmigen Phase-II-Studie: „laparoskopische, radikale Gastrektomie bei fortgeschrittenen Karzinomen“ (KUGC04) wurden publiziert (26). Prospektiv eingeschlossen waren 73 Patienten, bei denen das 5-Jahres-progressionsfreie Überleben sowie das 5-Jahres-Gesamtüberleben mit den Ergebnissen früherer Studien verglichen wurde. Alle onkologischen Parameter waren denen früherer Studien in offener OP-Technik vergleichbar. Daraus schlossen die Autoren, die minimalinvasive Technik könne auch bei fortgeschrittenen Karzinomen sicher angewendet werden.

1.2.2.3 Omentektomie im Rahmen der minimalinvasiven Magenresektion?

Seit minimalinvasive Magenresektionen weltweit vermehrt durchgeführt werden, ist ein bisher obligatorischer Bestandteil der Operation – die Omentektomie – in die Diskussion geraten. Ein Grund ist sicherlich der operative zeitaufwendige Schritt sowie das laparoskopische umständlichere Handling des im Westen häufig fettreichen, schweren großen Netzes. So wurden 2021 die Kurzzeit-Ergebnisse einer Phase-II-Nicht-Unterlegenheitsstudie aus Japan vorgestellt, in der beim lokal fortgeschrittenen Magenkarzinom 251 Patienten in zwei Gruppen randomisiert waren: mit Omentektomie (Gruppe A; N = 125) und mit Netzerhalt (Gruppe B; N = 126) **(27)**. Alle Operationen waren offen erfolgt.

Nach Ausschluss der Patienten mit Peritonealkarzinose erfolgte die Auswertung. Die Operationszeit dauerte in der Gruppe A signifikant länger (225 min. vs. 204 min; P = 0,022). Die Morbidität war in beiden Gruppen mit < 10 % vergleichbar, zu einer perioperativen Letalität kam es in keiner Gruppe. Die Autoren schlossen daraus, dass die Morbidität durch die Omentektomie im Rahmen der Gastrektomie nicht erhöht würde.

Zu dieser Problematik wurde ein Review mit Metaanalyse, die Literatur bis April 2021 berücksichtigend, publiziert (28). Verglichen wurden Gesamtüberleben, rezidivfreies Überleben, Rezidivraten, Operationszeiten, geschätzter Blutverlust, Anzahl der gewonnenen Lymphknoten, Komplikationen und Dauer des Krankenhausaufenthaltes. Ausgewertet wurden neun Studien mit insgesamt 3.329 Patienten (1.069 in der Omentektomie- und 1.369 in der Nicht-Omentektomie-Gruppe). 8 Studien kamen aus Japan, eine aus den USA. Nur eine Studie war prospektiv randomisiert aufgelegt, die anderen retrospektive Kohortenstudien.

Zwar wies die Omentektomie-Gruppe ein geringeres 3-Jahres-Gesamtüberleben (P = 0,005) und 5-Jahres-Gesamtüberleben (P = 0,007) auf, dies hatte jedoch keinen Einfluss auf das 3-Jahres-rezidivfreie Überleben (P = n. s.) bzw. 5-Jahres-rezidivfreie Überleben. Auch die Rezidivrate war vom operativen Vorgehen nicht beeinflusst. Bezüglich der Komplikationsrate waren die Studien sehr heterogen: es schien, als ob die Omentektomie zu einem größeren Blutverlust und zu weniger gewonnenen Lymphknoten führte. Die OP-Zeit sowie die Komplikationsrate waren in beiden Gruppen vergleichbar.

Kommentar: Die bisher zur Fragestellung Omentektomie oder nicht vorliegenden Daten sind nicht überzeugend. Die prospektiv randomisierte Studie aus Japan untersuchte die Morbidität bei offenem Vorgehen – das Ergebnis war zu erwarten. Die Metaanalyse besteht überwiegend aus retrospektiven Kohortenstudien und ist deswegen auch nicht aussagekräftig genug, die bestehenden Empfehlungen zu widerlegen. Es bleibt bis zum Beweis des Gegenteils bei der Omentektomie im Rahmen der onkologischen Magenresektion.

1.2.2.4 Roux-Y oder BI-Rekonstruktion nach distaler Magenresektion?

In Japan wird die Billroth-I-Rekonstruktion deutlich häufiger – auch nach onkologischen Magenresektionen – durchgeführt als in der westlichen Welt. Es wundert deswegen nicht, dass eine japanische Arbeitsgruppe ein Cochrane-Review mit dem Ziel veröffentlichte, die Evidenz in Bezug auf Unterschiede beider Techniken zur Lebensqualität bzw. postoperativen Komplikationen zu evaluieren (29). Dazu wurden acht prospektiv randomisierte Studien mit 942

Teilnehmern ausgewertet. Zusammenfassend schlossen die Autoren, dass in Bezug auf Lebensqualität wenig bis keinen Unterschied zwischen beiden Rekonstruktionstechniken besteht. Mit sehr niedriger Evidenz mag ein Unterschied in Bezug auf galligen Reflux vorliegen (zugunsten Roux-Y). Mit ebenfalls unsicherer Evidenz könnte die Morbidität postoperativ nach BI-Rekonstruktion niedriger und der postoperative stationäre Aufenthalt kürzer sein.

Kommentar: Aus dem Cochrane-Review lässt sich keine Empfehlung ableiten. Die BI-Rekonstruktion ist ohnehin in der westlichen Welt nach onkologischen Resektionen sehr selten, meist verbieten das Resektionsausmaß und die anatomischen Gegebenheiten diese Technik.

1.2.2.5 Nicht durchtrennte Roux-Y vs. klassische BII-Rekonstruktion

Die klassische BII-Rekonstruktion hat trotz Braun'scher Fußpunktanastomose den Nachteil, Galle- und Pankreassekret in den Restmagen – mit teilweise erheblicher Gastritis und galligem bzw. alkalischem Reflux – zu leiten. Einige Autoren postulieren die Durchtrennung des Darmes für eine Rough-Y-Rekonstruktion als Nachteil, da die im Duodenum gebildeten Impulse für die Peristaltik, mit der Folge einer Stase im abführenden Schenkel, unterbrochen würden. 2005 publizierte Uyama die Technik der minimalinvasiven BII-Rekonstruktion mit verschlossenem, aber nicht durchtrenntem zuführenden jejunalen Schenkel (30). Diese Technik hat den theoretischen Vorteil, die Reizleitung nicht zu unterbrechen und trotzdem funktionell einer Roux-Y-Anastomose zu entsprechen. Eine chinesische Arbeitsgruppe veröffentlichte die Zwischenanalyse einer prospektiv randomisierten multizentrischen, zweiarmigen Studie, welche beide Techniken miteinander verglich **(31)**. 124 Patienten mit fortgeschrittenem distalen Magenkarzinom waren in zwei Gruppen randomisiert (je 62 Patienten). In der Gruppe mit verschlossenem zuführendem Schenkel war der Magensaft signifikant saurer als in der klassischen BII-Gruppe ($P < 0,0001$). Ebenso war eine gallige Reflux-Gastritis nach 3 und 6 Monaten in der klassischen Gruppe signifikant häufiger. In allen anderen perioperativen Parametern waren die Gruppen vergleichbar. Die Autoren propagieren als bevorzugte Technik den Verschluss ohne Durchtrennung der zuführenden Schlinge (zwischen Braun'scher Anastomose und Magen Anastomose) durch einen Stapler wegen des geringeren galligen Refluxes.

Kommentar: Die Technik ist theoretisch interessant, leicht durchführbar und von den Zwischenergebnissen der Studie überzeugend.

1.2.2.6 Welche Anastomose nach laparoskopischer (totaler) Gastrektomie?

Ein Grund, weswegen sich die laparoskopische (totale) Gastrektomie noch nicht durchgesetzt hat, ist die schwierige Anastomose im Hiatus ösophagei. Daher ist die Publikation aus Korea, in welcher die sekundären Endpunkte der KLASS-03-Studie berichtet wurden, von Interesse **(32)**. 3 Anastomosentechniken wurden miteinander verglichen: offene zirkuläre Ösophago-Jejunostomie (N = 45), minimalinvasive zirkuläre Ösophago-Jejunostomie (N = 64) und minimalinvasive Seit-zu-Seit-Ösophago-Jejunostomie (N = 51). Bei der offenen Technik wurde die Anastomose über einen subcostalen Schnitt angelegt, bei der laparoskopischen zirkulären Technik die Tabaksbeutelnaht intraabdominell genäht bzw. der Orvil (Andruckplatte) transoral eingebracht.

Die frühen Komplikationsraten unterschieden sich zwischen den Techniken nicht. Die offene Anastomosentechnik dauerte kürzer, dafür war der Schnitt länger. Ebenso wenig unterschieden sich die Langzeit-Komplikationsraten, allerdings war die Notwendigkeit einer Bougierung wegen Stenose in der minimalinvasiven zirkulären Technik am höchsten (10,9 % vs. 0 % offen und 2 % Seit-zu-Seit; P = 0,020).

Kommentar: Die laparoskopische, zirkuläre End-zu-Seit-Anastomose ist technisch am komplexesten anzulegen. Häufig wurde in der Studie auch statt des 25‘er Staplers ein 21‘er verwendet – allein das genügt als Erklärung für die höhere Stenoserate. Die Seit-zu-Seit-Anastomose ist auch in der offenen Technik eine gute Alternative bei hohen Anastomosen, bei denen der limitierte Raum oberhalb des Hiatus die Anlage einer zirkulären Anastomose manchmal sehr schwierig gestaltet.

1.2.2.7 Roboterassistierte Magenresektion

Die roboterassistierte Magenresektion verbreitet sich an Zentren zunehmend, ohne dass bisher Vorteile dieser Technik nachgewiesen wären. Im Gegenteil – die einzige prospektiv randomisierte Studie, in welcher die laparoskopische mit der roboterassistierten Magenresektion verglichen wurde, hatte vergleichbare Ergebnisse gezeigt (Kim HI et al. Ann Surg. 2016;263:103–109). Interessant sind deswegen die Kurzzeit-Ergebnisse einer weiteren, prospektiv randomisierten Studie, in der monozentrisch in einem high-volume-Zentrum die laparoskopische (LDG) mit der roboterassistierten (RDG), distalen Magenresektion verglichen wurde **(33)**. Eingeschlossen waren 283 Patienten (RDG: N = 142; LDG: N = 141). Primärer Endpunkt war das 3-Jahres-krankheitsfreie Überleben. Die vorliegende Studie berichtet über die perioperativen Kurzzeitergebnisse. Die Patienten in der RDG-Gruppe erholten sich schneller, hatten eine mildere Entzündungsreaktion sowie eine niedrigere postoperative Morbidität (9,2 % vs. 17,6 %; P = 0,039). Die Anzahl der resezierten Lymphknoten war in der roboterassistierten Gruppe höher (17,6 vs. 15,8; P = 0,018). Die schnellere Erholung der Patienten in der RDG-Gruppe ermöglichte einen früheren Beginn der adjuvanten Chemotherapie.

Eine koreanische Studie befasste sich mit der Lernkurve der roboterassistierten Magenresektion **(34)**. Die Daten wurden sekundär aus einer prospektiv randomisierten Studie erhoben: nur Operateure, die mehr als 60 konsekutive roboterassistierte Magenresektionen durchgeführt hatten, wurden für die Auswertung berücksichtigt. So konnten die Lernkurven von 5 Chirurgen bei 502 roboterassistierten Magenresektionen ausgewertet werden, die alle ausgewiesene Experten in der laparoskopischen Magenchirurgie waren, bevor sie mit der roboterassistierten Technik begonnen hatten. Endpunkte waren die Komplikationsraten (Clavien-Dindo ≥ 2) sowie die OP-Zeit/Operateur. Die statistische Berechnung sowie die grafische Darstellung erfolgten als kumulative Summenanalyse (CUSUM) sowie risikoadjustierte kumulative Summenanalyse (RA-CUSUM).

Auch laparoskopisch versierte Operateure brauchten 25 roboterassistierte Magenresektionen, um in dieser Technik Kompetenz zu entwickelt. Weitere 23 Fälle waren nötig, um die Kompetenz bis zur „Meisterschaft“ weiterzuentwickeln. Lernkurvenbedingte Nebenwirkungen waren intraoperative Blutungen und post-

operative abdominelle Schmerzen. Vorbestehende laparoskopische Expertise half, die Lernkurve zu verkürzen.

Kommentar: Es gibt eine große, koreanische prospektiv randomisierte Studie, in welcher sich keinen Vorteil der roboterassistierten gegenüber der klassischen, minimalinvasiven Magenresektion gezeigt hatte sowie die neue, chinesische Studie, die einen Vorteil beschreibt. Es bleibt abzuwarten, ob beide minimalinvasive Techniken wirklich zu messbaren Unterschieden führen werden, oder ob die roboterassistierte Magenchirurgie mit vergleichbaren Ergebnissen in beiden minimalinvasiven Techniken oder gar offen durchgeführt werden kann. Für jede der Techniken ist jedoch eine ausgewiesene Expertise notwendig, die gerade in Europa bei sinkender Inzidenz der Magenkarzinome nur durch eine Zentralisierung erreicht werden kann.

1.2.2.8 Proximale Gastrektomie

Die Frage, ob bei proximalem Magenkarzinom eine (totale) Gastrektomie oder eine proximale Gastrektomie in unterschiedlichen Rekonstruktionstechniken besser wäre, wird vor allem in asiatischen Ländern diskutiert. Im Chirurgie-Update 2021 hatte ich dies zu einem Schwerpunktthema gemacht. Bis dato gibt es nur eine prospektiv randomisierte und etliche nicht randomisierte Studien mit unterschiedlichen, teils widersprüchlichen Ergebnissen. Insgesamt schnitt in der einzigen prospektiv randomisierten Studie die Single-Tract- besser ab als die Double-Tract-Rekonstruktion (Li Z et al. World J Surg Oncol. 2019 Dec 6;17(1):209). 2021 kamen 5 Reviews mit Metaanalysen dazu, die an dieser Stelle der Vollständigkeit halber aufgeführt werden (35–39). Neue Erkenntnisse lassen sich aus diesen Publikationen nicht gewinnen, denn die eingeschlossenen Studien differieren und sind nicht von hoher Qualität. Allen gemeinsam scheint zu sein, dass die proximale Gastrektomie mit Double-Tract-Rekonstruktion eine Technik ist, die sicher angewendet werden kann. Ob diese bezüglich des funktionellen Ergebnisses (Reflux) oder des Ernährungsstatus überlegen ist, muss in weiteren, prospektiv randomisierten Studien ermittelt werden.

1.2.3 Multimodale Therapie

1.2.3.1 CRITICS-Studie

In die CRITICS-Studie wurden 788 Patienten zwischen 2007 und 2015 eingeschlossen, die entweder eine perioperative Chemotherapie oder eine präoperative Chemotherapie, kombiniert mit einer postoperativen Radiochemotherapie, erhalten hatten. An der multizentrischen, prospektiv randomisierten Studie nahmen Patienten aus vielen Zentren der Niederlande, Schweden und Dänemark teil. Es wurden jetzt die 6,7-Jahres-Langzeitergebnisse nach der per-Protokoll-Analyse vorgestellt **(40)**. Das 5-Jahres-Gesamtüberleben lag bei 57,9 % in der Chemotherapie-Gruppe versus 45,5 % in der RCTx-Gruppe (HR 1,62; P = 0,0004). Die Autoren schlossen, dass nach Adjustierung auf alle möglichen Cofaktoren die postoperative Chemotherapie gegenüber der Radiochemotherapie zu einem signifikanten Überlebensvorteil führte.

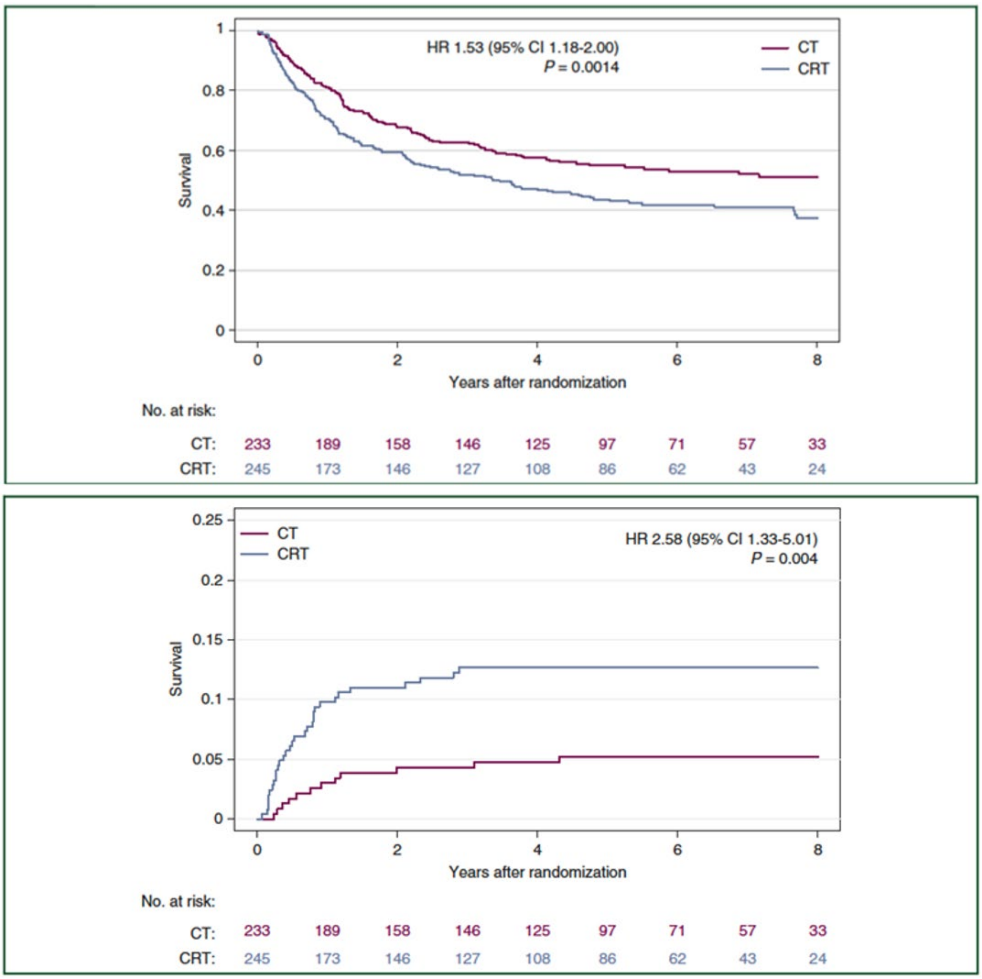


Abb. 5: Kaplan-Meier-Gesamtüberleben (oben) und Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von peritonealer Metastasierung bei Chemotherapie (CT) vs. Radiochemotherapie (CRT) in der PP-Analyse des CRITICS-Trials. De Steur WO et al., Ann Oncol. 2021 Mar;32(3):360-367 **(40).**

Kommentar: Die operative Qualität in dieser Studie war sehr gut, 88 % aller operierten Patienten hatten eine D2-Lymphadenektomie mit > 20 entnommenen Lymphknoten. Eine R0-Resektion wurde bei 82 % der Patienten erreicht. Der Maruyama-Index – wichtigster Qualitätsindikator der Lymphknoten-Dissektion beim Magenkarzinom in dieser Studie – lag bei 1 (= sehr gut). Der wesentliche Vorteil in der Chemotherapie-Gruppe bestand in dem geringeren Auftreten peritonealer Metastasen in den ersten zwei postoperativen Jahren.

1.2.3.2 Peritonealmetastasierung und HIPEC beim Magenkarzinom

Eine peritoneale Metastasierung ist beim Magenkarzinom relativ häufig. Wie häufig genau wurde in einer Publikation aus den Niederlanden untersucht (41). In einen systematischen Review wurden alle Studien, in denen die Inzidenz, Risikofaktoren und das Überleben von Patienten mit Magenkarzinomen und peritonealer Metastasierung untersucht waren, eingeschlossen. 17 Studien wurden ausgewertet. In den populationsbasierten Studien lag die peritoneale Metastasierungsrate zwischen 10 % und 21 %, in Kohortenstudien zwischen 2 % und 15 % und in chirurgische Kohortenstudien zwischen 13 % und 40 %.

Risikofaktoren für synchrone peritoneale Metastasen waren jugendliches Alter, nicht in der Kardia gelegene Karzinome, weibliches Geschlecht, siegelringzellige Karzinome, diffuse Karzinome, Linitis Plastika, T4-Karzinome sowie multiple Metastasenmanifestationen. Die Prognose beim Vorliegen peritonealer Metastasen ist schlecht, mit einem medianen Gesamtüberleben zwischen 2 und 9 Monaten.

Bei der Häufigkeit und der schlechten Prognose der peritonealen Metastasierung wundert es nicht, dass Anstrengungen unternommen werden, die Prognose dieser Patienten zu verbessern. Neben der systemischen Chemotherapie ist ein immer wieder untersuchter Ansatz die zytoreduktive Chirurgie – verbunden mit hyperthermer, intraperitonealer Chemotherapie (HIPEC). Zwei Phase-II-Studien wurden mit diesem Ansatz publiziert (42–43).

Eine der Studien kommt aus dem MD Anderson Cancer-Center in Texas (42). Im Rahmen einer prospektiven Phase-II-Studie wurden Magenkarzinom-Patienten mit begrenzter peritonealer Metastasierung oder positiver Zytologie zusätzlich zu der üblichen systemischen Chemotherapie gastrektomiert und zytoreduktiv mit anschließender HIPEC operiert. Der mediane Peritonealkarzinose-Index lag bei 2 (0–13); die 90-Tage-Morbidität bei 70 %, die Letalität bei 0 %; der mediane Krankenhausaufenthalt bei 13 Tagen (7–23). Nach einem medianen Follow-up von 33,5 Monaten lag vom Datum der Diagnose an das Gesamtüberleben bei 24 Monaten, das mediane Überleben bei 16,1 Monaten. Das 1-, 2-, und 3-Jahres-Gesamtüberleben vom Zeitpunkt der Diagnose an ergab 90 %, 50 % bzw. 28 %. Die Autoren sehen diese Ergebnisse optimistisch und sie sollten Anlass sein, größere Studien aufzulegen.

Eine weitere Studie kam aus China (43), in der prospektiv randomisiert nach der Gastrektomie ein Arm zusätzlich eine prophylaktische HIPEC erhielt, gefolgt von einer adjuvanten Chemotherapie. Die Kontrollgruppe erhielt nur die adjuvante Chemotherapie (SOX). 50 Patienten konnten ausgewertet werden (33 in der experimentellen und 17 in der Kontrollgruppe). Die Komplikationsraten sowie die Liegedauer unterschieden sich nicht – ebenso wenig wie das 3-Jahres-rezidivfreie Überleben.

In einem Review wurden zwei prospektiv randomisierte Studien zusammengefasst, die beide 2019 erschienen waren und die Rolle einer prophylaktischen HIPEC nach Magenresektion bei pT4-Karzinomen untersuchten **(44).** Auf die in einer Studie ebenfalls untersuchte Wirkung einer HIPEC bei kolorektalen Karzinomen, wird an dieser Stelle nicht eingegangen.

In beiden Studien (zusammen N = 116 Patienten) wurde bei lokal fortgeschrittenen Karzinomen eine positive Wirkung der HIPEC registriert. Das 3-Jahres-peritoneal-rezidivfreie Überleben lag in einer Studie bei 97 %, in der anderen bei 47 % und damit in beiden signifikant höher als in den jeweiligen Kontrollgruppen. Der erhebliche Unterschied zwischen den Studien ist nicht selbsterklärend, mag aber mit dem heterogenen Krankengut zusammenhängen. Die Autoren schlussfolgerten, dass durch die HIPEC bei lokal fortgeschrittenen Magenkarzinomen effektiv eine peritoneale Metastasierung verhindert oder verzögert werden kann, ohne die Komplikationsrate zu erhöhen.

In einer Übersichtsarbeit wird die Rolle der zytoreduktiven Chirurgie (CRS) und HIPEC in Japan bei unterschiedlichen Tumoren zusammengefasst **(45)**: Obwohl einige klinische Leitlinien die CRS mit HIPEC für ausgewählte Patienten

empfehlen, gibt es noch viele offene Fragen, die vor einer routinemäßigen Anwendung der Methodik geklärt werden sollten, um optimale Ergebnisse zu erreichen. Dazu gehört die Standardisierung der Methode selbst sowie die Patientenselektion.

Bezogen auf das Magenkarzinom werden zwei kleine, prospektiv randomisierte Studien zitiert, die bei nachgewiesener Peritonealkarzinose CRS mit CRS + HIPEC verglichen. Bei entsprechenden Komplikationsraten überlebten in beiden Studien die Patienten mit Kombinationstherapie signifikant länger. Ein Langzeitüberleben ließ sich übereinstimmend nur für die Patienten nachweisen, bei denen eine komplette Zytoreduktion erreicht werden konnte. In der Arbeit werden zwei weitere, allerdings retrospektive Studien zitiert, bei denen ein PCI < 7 ein unabhängiger Prognosefaktor für Langzeitüberleben war. Grundsätzlich sind zwei Szenarien denkbar: prophylaktische HIPEC bei Risikotumoren sowie therapeutische CRS mit HIPEC bei nachgewiesener Peritonealkarzinose. Im therapeutischen Setting wäre ein multimodaler Ansatz sinnvoll, der sowohl eine prätherapeutische Chemotherapie beinhaltet als auch eine strenge Patientenselektion (PCI < 7) und eine Kombination aus CRS mit HIPEC.

Kommentar: Beim Magenkarzinom scheint sowohl ein prophylaktischer Einsatz der HIPEC bei Risikopatienten im Rahmen eines multimodalen Konzeptes sinnvoll als auch ein therapeutischer Einsatz der CRS plus HIPEC bei limitierter peritonealer Metastasierung. Weitere Studien zur besseren Patientenselektion und Standardisierung der HIPEC sind notwendig, um in dieser eigentlich ausweglosen Situation möglicherweise doch einen therapeutischen Ansatz zu haben.

1.2.4 Oligometastasierung

In der laufenden RENAISSANCE-Studie (AIO-FLOT 5) wird überprüft, inwieweit limitiert metastasierte Magenkarzinome von einer zusätzlichen Operation (Primärtumor und Metastasen) gegenüber einer ausschließlichen Chemotherapie profitieren (46). Bis diese sicherlich sehr interessanten Ergebnisse vorliegen, müssen wir auf retrospektive Studien – wie den Review einer italienischen Arbeitsgruppe – zurückgreifen (47). In diesem wurden retrospektive und prospektive Studien der letzten 10 Jahre zusammengefasst, in denen perioperative Ergebnisse und Langzeitüberleben (1-, 3-, und 5-Jahre) nach Resektion von Lebermetastasen bei Magenkarzinomen berichtet wurden. So konnten die Ergebnisse von 40 Studien mit 1.573 Patienten gepoolt werden. Die postoperative Morbidität lag bei 24,7 %, die 30-Tagesletalität bei 1,6 %; das 1-, 3- und 5-Jahres Gesamtüberleben bei 72 %, 37 % und 26 %. Für das krankheitsfreie Überleben ergaben sich 44 %, 24 % und 22 %. Gut differenzierte Tumore, pT1-2- und pN0-1-Karzinome, R0-Resektionen, solitäre Metastasen, unilobuläre Metastasen, metachrone Metastasen sowie begleitende Chemotherapie korrelierten mit signifikant besserem Gesamt- und krankheits-freien Überleben.

Kommentar: Bis die Ergebnisse der RENAISSANCE-Studie vorliegen, ist im Rahmen eines multimodalen Konzeptes auch die Resektion von Lebermetastasen beim Magenkarzinom als Einzelfallentscheidung im Tumorboard möglich.

1.3 Reflux

1.3.1 Vergleich PPI-Einnahme und Fundoplikatio bei Reflux

In einem japanischen Review mit Metaanalyse wurden alle prospektiv randomisierten, klinischen Studien ausgewertet, in der die medikamentöse (PPI) mit der operativen Therapie (Fundoplikatio) verglichen wurden (48). Zehn Studien wurden eingeschlossen. Nach Fundoplikatio wurde von Patienten deutlich seltener über Sodbrennen berichtet als bei der medikamentösen Therapie, außerdem war der Druck im unteren Ösophagussphinkter postoperativ deutlich höher als bei PPI-Gabe. Mögliche Nebenwirkungen der Operation – wie Dysphagie oder Erbrechen – wurden nicht vermehrt registriert. Die Autoren schlussfolgerten: die Fundoplikatio ist deutlich effektiver als die PPI-Gabe um den Reflux zu verhindern ohne dass vermehrt Nebenwirkungen auftreten. Sie betonen ausdrücklich, dass präoperativ eine genaue Untersuchung, um eine korrekte OP-Indikation zu stellen, erfolgen muss.

1.3.2 Netz oder kein Netz für die Hiatusplastik bei Fundoplikatio?

Die wissenschaftliche Diskussion, ob die Hiatusplastik durch ein Netz verstärkt werden soll oder ob ein solches durch Arrosion des Ösophagus eher schadet, wird seit vielen Jahren geführt, hat aber bisher zu keinem eindeutigen Ergebnis und daraus abgeleiteter Empfehlung geführt. Von besonderem Interesse ist daher eine neue prospektiv randomisierte und doppelt verblindete Studie aus Schweden und Dänemark **(49)**. Patienten wurden in zwei Arme randomisiert: in einem wurde der Hiatus mit nicht resorbierbaren Einzelknopfnähten verschlossen (N = 77), in dem anderen (N = 82) spannungsfrei ein nicht resorbierbares Netz eingesetzt.

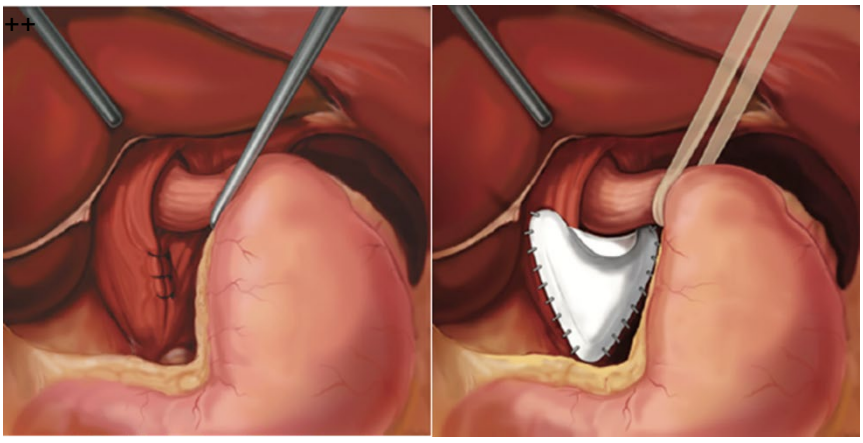


Abb. 6: Schematische Darstellung des OP-Situs: Links mit direkter Naht, rechts spannungsfrei mit CruraSoft-Netz. Analatos A et al. Br J Surg. 2020 Dec;107(13):1731-1740 **(49)**.

Ein Jahr postoperativ war es bei 6/64 Patienten der Gruppe mit Netz zu einem Rezidiv gekommen (9 %) und bei 2/64 in der Naht-Gruppe (3 %; P = n. s.). Keine Unterschiede zwischen den Gruppen bestanden bei den Refluxsymptomen, dem Gebrauch von PPIs und der Säure-Expositionszeit im unteren Ösophagus. Nach 3 Jahren lagen die Rezidivraten bei 13 % bzw. 10 % (P = n. s.). Die Dysphagie-Scores fielen in beiden Gruppen mit der Zeit ab, jedoch litten mehr Patienten nach Mesh-repair an Dysphagie für solide Speisen (P = 0,013). Die Lebensqualität war in beiden Gruppen vergleichbar.

Kommentar: Dieses Ergebnis überrascht, denn alle bis dato erschienene, prospektiv randomisierte Studien favorisierten eher die Mesh-Verstärkung zur Rezidiv-Prophylaxe. Natürlich gibt es verschiedenste Materialien – in dieser Studie wurde nur eines untersucht. Auch gibt es unterschiedliche OP-Techniken der Netz-Verstärkung. Aus Sorge um eine mögliche spätere Arrosion des Ösophagus wurde in diesem Fall keine zirkuläre, sondern eine dorsale Netzaugmentation durchgeführt. Zumindest in diesem Setting wurde dadurch keine Verbesserung erzielt. Anzumerken bleibt, dass die Arbeitsgruppe sehr erfahren in der Antireflux-Chirurgie und der Durchführung prospektiv randomisierter Studien ist.

1.3.3 Laparoskopische Re-Fundoplikatio

Laparoskopische Re-Fundoplicationes sind technisch schwierige, in Einzelserien erfreulicherweise seltene Eingriffe. Insofern ist der Review mit Metaanalyse einer brasilianischen Arbeitsgruppe verdienstvoll, in den 30 Studien mit 2.095 Re-Fundoplicationes eingeschlossen waren (50). Die Konversionsrate zum offenen Vorgehen lag bei 6,02 %, die Major-Morbidität bei 4,98 %. Das mediane Follow-up betrug 25 Monate (6–58). Die gepoolten Daten zeigten bei 78,5 % der reoperierten Patienten eine Verbesserung der Symptome und bei 80,65 % eine Verbesserung der Lebensqualität. Die Rezidivrate lag über alle Studien bei 10,71 %. Die Autoren schlussfolgerten, dass die laparoskopische Re-Fundoplikatio gut möglich sowie sicher und mit gutem Erfolg durchführbar ist.

1.4 Achalasie

1.4.1 Netzwerk-Metaanalyse aller RCTs

Eine englische Arbeitsgruppe führte eine Netzwerk-Metaanalyse aller prospektiv randomisierten Studien durch, die bis Juni 2020 publiziert waren und therapeutisch die heute gängigen Verfahren (POEM, Lap. Heller Myotomie [LHM] und endoskopische Ballondilatation [PD]) miteinander verglichen (51). So konnten die Daten von 9 randomisierten Studien mit 911 eingeschlossenen Patienten gepoolt werden. Insgesamt waren 372 Patienten in die LHM-Gruppe, 317 in die PD-Gruppe und 222 in die POEM-Gruppe randomisiert. Im Ranking (Risk-Ratio für Behandlungs-Erfolg) lag POEM an erster Stelle, gefolgt von LHM und PD. Allerdings bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Auch in Bezug auf die Raten schwerer Nebenwirkungen oder Komplikationen bestand kein signifikanter Unterschied.

Zu einem ähnlichen Ergebnis kam eine weitere Metaanalyse; diesmal von einer italienischen Arbeitsgruppe (52). Und damit nicht genug: eine weitere Metaanalyse 6 randomisierter Studien (LHM vs. PD) kam zu dem Schluss, es sei unrealistisch, Studien mit verschiedenen Erfolgskriterien (z. B. ist wiederholte Dilatation ein Misserfolg oder Teil des Therapie-Protokolls) in einer Metaanalyse zu bewerten (53).

1.4.2 Langzeitergebnisse LHM versus PD

Mindestens so wichtig wie die Kurzzeitergebnisse sind bei der Achalasie die Langzeitergebnisse der therapeutischen Interventionen. Von großem Interesse sind daher die > 10-Jahres-Ergebnisse einer skandinavischen prospektiv randomisierten Studie, in der die laparoskopische Heller Myotomie mit Fundoplikatio (LHM) und die pneumatische Dilatation (PD) verglichen wurden **(54)**. Ursprünglich waren 53 Patienten randomisiert, nach dem langen Beobachtungszeitraum von im Median 170 Monaten blieben 43 zur Überprüfung der Ergebnisse.

Nach einem medianen Follow-up von 60 Monaten wurden 10 Patienten in der PD-Gruppe (36 %) und 2 in der LHM-Gruppe (8 %) als Therapieversager klassifiziert. Die Kaplan-Meier-Analyse der kumulativen Inzidenz eines Therapieversagen erbrachte einen signifikanten Vorteil für die LHM (P = 0,036). Die Lebensqualität änderte sich im Langzeitverlauf beider Gruppen wenig, eine Reflux-Kontrolle (gemessen als PPI-Gebrauch im Verlauf) war in der LHM-Gruppe besser (P = 0,02). Die Autoren schlussfolgerten, dass nach mehr als einer Dekade Follow-up die laparoskopische Myotomie ihre Überlegenheit gegenüber der wiederholten pneumatischen Dilatation bei neu diagnostizierter Achalasie bewiesen hat.

	PD	LM	*p*-value
Failures at 3 years	9 (39)	1 (5)	0.008
Failures at 5 years	10 (43)	2 (10)	0.016
Failures at 10 years	13 (56)	4 (20)	0.036
1. Incomplete symptom control or relapse	8	3	–
2. Relapse requiring treatment within 3 months	0	0	–
3. A serious complication or side effect	2	0	–
4. Not satisfied and required treatment change (crossover)	3	1	–
5. Physician recommend changed treatment	0	0	–
Censured patients during the entire follow-up (%)	5 (21)	5 (25)	–
Total amount of dilatation after randomization	51	7	0.004

Abb. 7: Details der Langzeitergebnisse (PD = pneumatische Dilatation; LM = laparoskopische Heller Myotomie). Sediqi E et al., Lancet Gastroenterol Hepatol. 2021 Jan;6(1):30-38 **(54)**.

1.4.3 Myotomie bei sigmoidalem Megaösophagus

Üblicherweise wird bei einem sigmoidalen Megaösophagus eine Ösophagusresektion empfohlen. Dies auch, weil die Achalasie eine fortschreitende Erkrankung mit progredienter Dysphagie ist und im Langzeitverlauf das Risiko einer Karzinomentwicklung besteht. Auch ist wenig bekannt, inwieweit eine Myotomie in einem so fortgeschrittenen Stadium überhaupt zu einer Symptomverbesserung führen kann. Dieser Frage nachzugehen ist der Verdienst einer brasilianischen Arbeitsgruppe, die hierzu ein Review mit Metaanalyse erstellt hat (55). Nach entsprechender Literatursuche wurden 16 Publikationen (350 Patienten) identifiziert, die den Einschlusskriterien (Ösophagusdurchmesser > 6 cm, Myotomie als Ersteingriff) entsprachen. Das Alter der Patienten lag zwischen 36 und 61 Jahren, das Follow-up lag zwischen 16 und 109 Monaten. Die Wahrscheinlichkeit für ein gutes oder exzellentes Ergebnis nach Myotomie lag bei 76,2 %, die Re-Interventionsrate bei 12,8 % bei niedriger Morbidität und Letalität. Die Autoren konstatierten, die chirurgische Myotomie sei beim Megaösophagus eine Option die Ösophagusresektion zu vermeiden.

Kommentar: Die Achalasie ist ein seltenes Krankheitsbild und sollte schon deswegen in Zentren behandelt werden, in denen das entsprechende Know-how und eine gute Infrastruktur (interventionelle Endoskopie und Viszeralchirurgie) vorhanden sind. Eine exakte Diagnostik inklusive High-Resolution-Manometrie (HRM) ist Voraussetzung für eine erfolgreiche Therapie. Es ist inzwischen klar, dass die pneumatische Dilatation im Langzeitverlauf wiederholt durchgeführt werden muss, um die Dysphagie-Symptome unter Kontrolle zu halten. Bei manchen Patienten führt die PD auch nie zum Ziel. Erfolg oder Misserfolg liegen dabei im Auge des Betrachters: Endoskopiker/-innen werteten dies als Teil der Therapie, Chirurgen/-innen eher als Therapieversagen. POEM hat die Karten neu gemischt, allerdings ist diese endoskopische Myotomie mit einer höheren Refluxrate behaftet, die im Langzeitverlauf noch nicht bewertet werden kann.

1.5 GIST

Im Jahr 2021 wurden keine wesentlichen neuen, operativen Studien publiziert.

1.6 Literatur

1. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021 023OLI_S3_Plattenepithel_Adenokarzinom_Oesophagus_2021-11.pdf

2. Lorenz D, Bruns CJ, Buhr HJ. Stellungnahme der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft oberer Gastrointestinaltrakt (CAOGI) sowie der Qualitätskommission der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV) zu der geänderten Mindestmenge für die Ösophagusresektion [Statement of the surgical working group upper gastrointestinal tract (CAOGI) and the quality committee of the German Society for General and Visceral Surgery (DGAV) on the modified minimum caseload requirements for esophagus resection]. Chirurg. 2021 Nov;92(11):1021-1024.

3. Wolfson P, Ho KMA, Bassett P, Haidry R, Olivo A, Lovat L, Sami SS. Accuracy of clinical staging for T2N0 oesophageal cancer: systematic review and meta-analysis. Dis Esophagus. 2021 Aug 10;34(8):doab002.

4. van Vulpen JK, Hiensch AE, van Hillegersberg R, Ruurda JP, Backx FJG, Nieuwenhuijzen GAP, Kouwenhoven EA, Groenendijk RPR, van der Peet DL, Hazebroek EJ, Rosman C, Wijnhoven BPL, van Berge Henegouwen MI, van Laarhoven HWM, Siersema PD, May AM. Supervised exercise after oesophageal cancer surgery: the PERFECT multicentre randomized clinical trial. Br J Surg. 2021 Jul 23;108(7):786-796.

5. Nederlof N, Tilanus HW, de Vringer T, van Lanschot JJB, Willemsen SP, Hop WCJ, Wijnhoven BPL. A single blinded randomized controlled trial comparing semi-mechanical with hand-sewn cervical anastomosis after esophagectomy for cancer (SHARE-study). J Surg Oncol. 2020 Dec;122(8):1616-1623.

6. Abdelrahman M, Ariyarathenam A, Berrisford R, Humphreys L, Sanders G, Wheatley T, Chan DSY. Systematic review and meta-analysis of the influence of prophylactic pyloric balloon dilatation in the prevention of early delayed gastric emptying after oesophagectomy. Dis Esophagus. 2021 Sep 2:doab062. doi: 10.1093/dote/doab062.

7. Shen X, Zhuo ZG, Li G, Alai GH, Song TN, Xu ZJ, Yao P, Lin YD. Is the routine placement of a feeding jejunostomy during esophagectomy worthwhile? – a systematic review and meta-analysis. Ann Palliat Med. 2021 Apr;10(4):4232-4241.

8. Urbanski A, Babic B, Schröder W, Schiffmann L, Müller DT, Bruns CJ, Fuchs HF. Neue Techniken und Trainingsmethoden für die roboterassistierte Chirurgie und Kosten-Nutzen-Bewertung anhand der Ivor-Lewis-Ösophagektomie [New techniques and training methods for robot-assisted surgery and cost-benefit analysis of Ivor Lewis esophagectomy]. Chirurg. 2021 Feb;92(2):97-101.

9. Mederos MA, de Virgilio MJ, Shenoy R, Ye L, Toste PA, Mak SS, Booth MS, Begashaw MM, Wilson M, Gunnar W, Shekelle PG, Maggard-Gibbons M, Girgis MD. Comparison of Clinical Outcomes of Robot-Assisted, Video-Assisted, and Open Esophagectomy for Esophageal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Netw Open. 2021 Nov 1;4(11):e2129228.

10. Zheng C, Li XK, Zhang C, Zhou H, Ji SG, Zhong JH, Xu Y, Cong ZZ, Wang GM, Wu WJ, Shen Y. Comparison of short-term clinical outcomes between robot-assisted minimally invasive esophagectomy and video-assisted minimally invasive esophagectomy: a systematic review and meta-analysis. J Thorac Dis. 2021 Feb;13(2):708-719.

11. Li XK, Xu Y, Zhou H, Cong ZZ, Wu WJ, Qiang Y, Shen Y. Does robot-assisted minimally invasive oesophagectomy have superiority over thoraco-laparoscopic minimally invasive oesophagectomy in lymph node dissection? Dis Esophagus. 2021 Feb 10;34(2):doaa050.

12. Kamarajah SK, Griffiths EA, Phillips AW, Ruurda J, van Hillegersberg R, Hofstetter WL, Markar SR. Robotic Techniques in Esophagogastric Cancer Surgery: An Assessment of Short- and Long-Term Clinical Outcomes. Ann Surg Oncol. 2021 Dec 10. doi: 10.1245/s10434-021-11082-y.

13. Barbaro A, Eldredge TA, Shenfine J. Diagnosing anastomotic leak post-esophagectomy: a systematic review. Dis Esophagus. 2021 Feb 10;34(2):doaa076.

14. Tavares G, Tustumi F, Tristão LS, Bernardo WM. Endoscopic vacuum therapy for anastomotic leak in esophagectomy and total gastrectomy: a systematic review and meta-analysis. Dis Esophagus. 2021 May 22;34(5):doaa132.

15. Grigor EJM, Kaaki S, Fergusson DA, Maziak DE, Seely AJE. Interventions to prevent anastomotic leak after esophageal surgery: a systematic review and meta-analysis. BMC Surg. 2021 Jan 18;21(1):42.

16. Gujjuri RR, Kamarajah SK, Markar SR. Effect of anastomotic leaks on long-term survival after oesophagectomy for oesophageal cancer: systematic review and meta-analysis. Dis Esophagus. 2021 Mar 8;34(3):doaa085.

17. Eyck BM, van Lanschot JJB, Hulshof MCCM, van der Wilk BJ, Shapiro J, van Hagen P, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BPL, van Laarhoven HWM, Nieuwenhuijzen GAP, Hospers GAP, Bonenkamp JJ, Cuesta MA, Blaisse RJB, Busch OR, Creemers GM, Punt CJA, Plukker JTM, Verheul HMW, Spillenaar Bilgen EJ, van der Sangen MJC,

Rozema T, Ten Kate FJW, Beukema JC, Piet AHM, van Rij CM, Reinders JG, Tilanus HW, Steyerberg EW, van der Gaast A; CROSS Study Group. Ten-Year Outcome of Neoadjuvant Chemoradiotherapy Plus Surgery for Esophageal Cancer: The Randomized Controlled CROSS Trial. J Clin Oncol. 2021 Jun 20;39(18):1995-2004.

18. Donlon NE, Kammili A, Roopnarinesingh R, Davern M, Power R, King S, Chmelo J, Phillips AW, Donohoe CL, Ravi N, Lowery M, Mueller CL, Cools-Lartigue J, Ferri LE, Reynolds JV. FLOT-regimen Chemotherapy and Transthoracic en bloc Resection for Esophageal and Junctional Adenocarcinoma. Ann Surg. 2021 Nov 1;274(5):814-820.

19. Lee Y, Samarasinghe Y, Lee MH, Thiru L, Shargall Y, Finley C, Hanna W, Levine O, Juergens R, Agzarian J. Role of Adjuvant Therapy in Esophageal Cancer Patients After Neoadjuvant Therapy and Esophagectomy: A Systematic Review and Meta-analysis. Ann Surg. 2022 Jan 1;275(1):91-98.

20. van der Wilk BJ, Eyck BM, Hofstetter WL, Ajani JA, Piessen G, Castoro C, Alfieri R, Kim JH, Kim SB, Furlong H, Walsh TN, Nieboer D, Wijnhoven BPL, Lagarde SM, Lanschot JJBV. Chemoradiotherapy followed by Active Surveillance Versus Standard Esophagectomy for Esophageal Cancer: A Systematic Review and Individual Patient Data Meta-Analysis. Ann Surg. 2021 May 11. doi: 10.1097/SLA.0000000000004930.

21. van der Wilk BJ, Noordman BJ, Neijenhuis LKA, Nieboer D, Nieuwenhuijzen GAP, Sosef MN, Henegouwen MIVB, Lagarde SM, Spaander MCW, Valkema R, Biermann K, Wijnhoven BPL, van der Gaast A, van Lanschot JJB, Doukas M, Nikkessen S, Luyer M, Schoon EJ, Roef MJ, van Lijnschoten I, Oostenbrug LE, Riedl RG, Gisbertz SS, Krishnadath KK, Bennink RJ, Meijer SL; Collaborators:. Active Surveillance Versus Immediate Surgery in Clinically Complete Responders After Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Esophageal Cancer: A Multicenter Propensity Matched Study. Ann Surg. 2021 Dec 1;274(6):1009-1016.

22. Zhang C, Liu R, Zhang WH, Chen XZ, Liu K, Yang K, Chen XL, Zhao LY, Chen ZX, Zhou ZG, Hu JK. Difference Between Signet Ring Cell Gastric Cancers and Non-Signet Ring Cell Gastric Cancers: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Oncol. 2021 May 7;11:618477.

23. Ludwig K, Barz C, Scharlau U. Evidenz in der minimal-invasiven onkologischen Chirurgie des Magens [Evidence in minimally invasive oncological gastric surgery]. Chirurg. 2021 Apr;92(4):304-315.

24. van der Wielen N, Straatman J, Daams F, Rosati R, Parise P, Weitz J, Reissfelder C, Diez Del Val I, Loureiro C, Parada-González P, Pintos-Martínez E, Mateo Vallejo F, Medina Achirica C, Sánchez-Pernaute A, Ruano Campos A, Bonavina L, Asti ELG, Alonso Poza A, Gilsanz C, Nilsson M, Lindblad M, Gisbertz SS, van Berge Henegouwen MI, Fumagalli Romario U, De Pascale S, Akhtar K, Jaap Bonjer H, Cuesta MA, van der Peet DL. Open versus minimally invasive total gastrectomy after neoadjuvant chemotherapy: results of a European randomized trial. Gastric Cancer. 2021 Jan;24(1):258-271.

25. van der Veen A, Brenkman HJF, Seesing MFJ, Haverkamp L, Luyer MDP, Nieuwenhuijzen GAP, Stoot JHMB, Tegels JJW, Wijnhoven BPL, Lagarde SM, de Steur WO, Hartgrink HH, Kouwenhoven EA, Wassenaar EB, Draaisma WA, Gisbertz SS, van der Peet DL, May AM, Ruurda JP, van Hillegersberg R; LOGICA Study Group. Laparoscopic Versus Open Gastrectomy for Gastric Cancer (LOGICA): A Multicenter Randomized Clinical Trial. J Clin Oncol. 2021 Mar 20;39(9):978-989.

26. Hisamori S, Okabe H, Tsunoda S, Nishigori T, Ganeko R, Fukui Y, Okamura R, Maekawa H, Sakai Y, Obama K. Long-Term Outcomes of Laparoscopic Radical Gastrectomy for Highly Advanced Gastric Cancer: Final Report of a Prospective Phase II Trial (KUGC04). Ann Surg Oncol. 2021 Dec;28(13):8962-8972.

27. Murakami, H., Yamada, T., Taguri, M. et al. Short-Term Outcomes from a Randomized Screening Phase II Non-inferiority Trial Comparing Omentectomy and Omentum Preservation for Locally Advanced Gastric Cancer: the TOP-G Trial. World J Surg 45, 1803–1811 (2021).

28. Zhu A, Yin G, Liu X, Kong W, Zhang Y, Shan Y, Ying R, Zhang J, Zhou C. Efficiency of complete omentectomy in patients with resectable gastric cancer: a meta-analysis and systematic review. BMC Gastroenterol. 2021 Sep 14;21(1):346.

29. Nishizaki D, Ganeko R, Hoshino N, Hida K, Obama K, Furukawa TA, Sakai Y, Watanabe N. Roux-en-Y versus Billroth-I reconstruction after distal gastrectomy for gastric cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2021 Sep 15;9(9):CD012998.

30. Uyama I, Sakurai Y, Komori Y, Nakamura Y, Syoji M, Tonomura S, Yoshida I, Masui T, Inaba K, Ochiai M. Laparoscopyassisted uncut Roux-en-Y operation after distal gastrectomy for gastric cancer. Gastric Cancer. 2005;8:253-7.

31. Wang J, Wang Q, Dong J, Yang K, Ji S, Fan Y, Wang C, Ma Q, Wei Q, Ji G. Total Laparoscopic Uncut Roux-en-Y for Radical Distal Gastrectomy: An Interim Analysis of a Randomized, Controlled, Clinical Trial. Ann Surg Oncol. 2021 Jan;28(1):90-96.

32. Yang HK, Hyung WJ, Han SU, Lee YJ, Park JM, Cho GS, Kwon OK, Kong SH, Kim HI, Lee HJ, Kim W, Ryu SW, Jin SH, Oh SJ, Ryu KW, Kim MC, Ahn HS, Park YK, Kim YH, Hwang SH, Kim JW, Kim JJ. Comparison of surgical outcomes among different

methods of esophagojejunostomy in laparoscopic total gastrectomy for clinical stage I proximal gastric cancer: results of a single-arm multicenter phase II clinical trial in Korea, KLASS 03. Surg Endosc. 2021 Mar;35(3):1156-1163.

33. **Lu J, Zheng CH, Xu BB, Xie JW, Wang JB, Lin JX, Chen QY, Cao LL, Lin M, Tu RH, Huang ZN, Lin JL, Zheng HL, Huang CM, Li P. Assessment of Robotic Versus Laparoscopic Distal Gastrectomy for Gastric Cancer: A Randomized Controlled Trial. Ann Surg. 2021 May 1;273(5):858-867.**

34. **Kim MS, Kim WJ, Hyung WJ, Kim HI, Han SU, Kim YW, Ryu KW, Park S. Comprehensive Learning Curve of Robotic Surgery: Discovery From a Multicenter Prospective Trial of Robotic Gastrectomy. Ann Surg. 2021 May 1;273(5):949-956.**

35. Xiang R, Song W, Ren J, Lu W, Zhang H, Fu T. Proximal gastrectomy with double-tract reconstruction versus total gastrectomy for proximal early gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2021 Nov 12;100(45):e27818.

36. Zhao L, Ling R, Chen J, Shi A, Chai C, Ma F, Zhao D, Chen Y. Clinical Outcomes of Proximal Gastrectomy versus Total Gastrectomy for Proximal Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. Dig Surg. 2021;38(1):1-13.

37. Stegniy KV, Maslyantsev EV, Goncharuk RA, Krekoten AA, Kulakova TA, Dvoinikova ER. Double-tract reconstruction for oesofagocardial gastric cancer: A systematic review. Ann Med Surg (Lond). 2021 Jun 22;67:102496.

38. Stegniy KV, Maslyantsev EV, Goncharuk RA, Krekoten AA, Kulakova TA, Dvoinikova ER. Double-tract reconstruction for oesofagocardial gastric cancer: A systematic review. Ann Med Surg (Lond). 2021 Jun 22;67:102496.

39. Lee I, Oh Y, Park SH, Kwon Y, Park S. Postoperative nutritional outcomes and quality of life-related complications of proximal versus total gastrectomy for upper-third early gastric cancer: a meta-analysis. Sci Rep. 2020 Dec 8;10(1):21460.

40. **de Steur WO, van Amelsfoort RM, Hartgrink HH, Putter H, Meershoek-Klein Kranenbarg E, van Grieken NCT, van Sandick JW, Claassen YHM, Braak JPBM, Jansen EPM, Sikorska K, van Tinteren H, Walraven I, Lind P, Nordsmark M, van Berge Henegouwen MI, van Laarhoven HWM, Cats A, Verheij M, van de Velde CJH; CRITICS investigators. Adjuvant chemotherapy is superior to chemoradiation after D2 surgery for gastric cancer in the per-protocol analysis of the randomized CRITICS trial. Ann Oncol. 2021 Mar;32(3):360-367.**

41. Rijken A, Lurvink RJ, Luyer MDP, Nieuwenhuijzen GAP, van Erning FN, van Sandick JW, de Hingh IHJT. The Burden of Peritoneal Metastases from Gastric Cancer: A Systematic Review on the Incidence, Risk Factors and Survival. J Clin Med. 2021 Oct 23;10(21):4882.

42. Badgwell B, Ikoma N, Murphy MB, Wang X, Estrella J, Roy-Chowdhuri S, Das P, Minsky BD, Lano E, Song S, Mansfield P, Ajani J. A Phase II Trial of Cytoreduction, Gastrectomy, and Hyperthermic Intraperitoneal Perfusion with Chemotherapy for Patients with Gastric Cancer and Carcinomatosis or Positive Cytology. Ann Surg Oncol. 2021 Jan;28(1):258-264.

43. Fan B, Bu Z, Zhang J, Zong X, Ji X, Fu T, Jia Z, Zhang Y, Wu X. Phase II trial of prophylactic hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with locally advanced gastric cancer after curative surgery. BMC Cancer. 2021 Mar 2;21(1):216.

44. **Dominic JL, Kannan A, Tara A, Hakim Mohammed AR, Win M, Khorochkov A, Sultan W, Ahmed A, Kantamaneni K, Syzmanski MW, Singh R, Marquez RA, Asarian A, Thirunavukarasu P, Keckeisen G. Prophylactic hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for the prevention and control of peritoneal metastasis in patients with gastrointestinal malignancies: a systematic review of randomized controlled trials. EXCLI J. 2021 Aug 19;20:1328-1345.**

45. **Kitai T. The role of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the treatment of peritoneal carcinomatosis: a systematic review including evidence from Japan. Surg Today. 2021 Jul;51(7):1085-1098.**

46. Al-Batran SE, Goetze TO, Mueller DW, Vogel A, Winkler M, Lorenzen S, Novotny A, Pauligk C, Homann N, Jungbluth T, Reissfelder C, Caca K, Retter S, Horndasch E, Gumpp J, Bolling C, Fuchs KH, Blau W, Padberg W, Pohl M, Wunsch A, Michl P, Mannes F, Schwarzbach M, Schmalenberg H, Hohaus M, Scholz C, Benckert C, Knorrenschild JR, Kanngießer V, Zander T, Alakus H, Hofheinz RD, Roedel C, Shah MA, Sasako M, Lorenz D, Izbicki J, Bechstein WO, Lang H, Moenig SP. The RENAISSANCE (AIO-FLOT5) trial: effect of chemotherapy alone vs. chemotherapy followed by surgical resection on survival and quality of life in patients with limited-metastatic adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction - a phase III trial of the German AIO/CAO-V/CAOGI. BMC Cancer. 2017 Dec 28;17(1):893.

47. Marte G, Tufo A, Steccanella F, Marra E, Federico P, Petrillo A, Maida P. Efficacy of Surgery for the Treatment of Gastric Cancer Liver Metastases: A Systematic Review of the Literature and Meta-Analysis of Prognostic Factors. J Clin Med. 2021 Mar 9;10(5):1141.

48. Tristão LS, Tustumi F, Tavares G, Bernardo WM. Fundoplication versus oral proton pump inhibitors for gastroesophageal reflux disease: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. Esophagus. 2021 Apr;18(2):173-180.

49. Analatos A, Håkanson BS, Lundell L, Lindblad M, Thorell A. Tension-free mesh versus suture-alone cruroplasty in antireflux surgery: a randomized, double-blind clinical trial. Br J Surg. 2020 Dec;107(13):1731-1740.

50. Schlottmann F, Laxague F, Angeramo CA, Sadava EE, Herbella FAM, Patti MG. Outcomes of Laparoscopic Redo Fundoplication in Patients With Failed Antireflux Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. Ann Surg. 2021 Jul 1;274(1):78-85.

51. Mundre P, Black CJ, Mohammed N, Ford AC. Efficacy of surgical or endoscopic treatment of idiopathic achalasia: a systematic review and network meta-analysis. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2021 Jan;6(1):30-38.

52. Facciorusso A, Singh S, Abbas Fehmi SM, Annese V, Lipham J, Yadlapati R. Comparative efficacy of first-line therapeutic interventions for achalasia: a systematic review and network meta-analysis. Surg Endosc. 2021 Aug;35(8):4305-4314.

53. de Heer J, Desai M, Boeckxstaens G, Zaninotto G, Fuchs KH, Sharma P, Schachschal G, Mann O, Rösch T, Werner Y. Pneumatic balloon dilatation versus laparoscopic Heller myotomy for achalasia: a failed attempt at meta-analysis. Surg Endosc. 2021 Feb;35(2):602-611.

54. Sediqi E, Tsoposidis A, Wallenius V, Axelsson H, Persson J, Johnsson E, Lundell L, Kostic S. Laparoscopic Heller myotomy or pneumatic dilatation in achalasia: results of a prospective, randomized study with at least a decade of follow-up. Surg Endosc. 2021 Apr;35(4):1618-1625.

55. Orlandini MF, Serafim MCA, Datrino LN, Tavares G, Tristão LS, Dos Santos CL, Bernardo WM, Tustumi F. Myotomy in sigmoid megaesophagus: is it applicable? A systematic review and meta-analysis. Dis Esophagus. 2021 Oct 11;34(10):doab053.

2 HOT TOPIC: GASTROINTESTINALE ONKOLOGIE

2.1 Ösophagus
2.1.1 Epidemiologie und Prävention des Ösophaguskarzinoms
2.1.2 Risikogruppen für eine Karzinomentwicklung
2.1.2.1 Barrett Ösophagus
2.1.3 Diagnostik des Ösophaguskarzinoms
2.1.4 Therapie des Ösophaguskarzinoms
2.1.4.1 Operation und Endoskopie
2.1.4.2 (Neo)adjuvante Therapie
2.1.4.3 Definitive Radiochemotherapie
2.1.5 Palliative Therapie

2.2 Magen
2.2.1 Epidemiologie und Prävention des Magenkarzinoms
2.2.2 Risikogruppen für eine Karzinomentwicklung
2.2.3 Diagnostik des Magenkarzinoms
2.2.4 Therapie des Magenkarzinoms
2.2.4.1 (Neo)adjuvante und perioperative Therapie
2.2.4.2 Palliative Therapie

2.3 Kolorektum
2.3.1 Adenome und Polypen
2.3.2 Hereditäre Syndrome
2.3.3 Prävention und Epidemiologie
2.3.3.1 Prävention
2.3.3.2 Epidemiologie
2.3.4 Screening
2.3.5 Risikogruppen
2.3.5.1 Positive Familienanamnese
2.3.5.2 Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen
2.3.6 Diagnostik
2.3.7 (Neo)adjuvante Therapie
2.3.7.1 Adjuvante Therapie des Kolonkarzinoms
2.3.7.2 Neoadjuvante Therapie des Rektumkarzinoms
2.3.7.3 Adjuvante Chemotherapie nach Lebermetastasenchirurgie
2.3.8 Palliative Therapie
2.3.9 Nachsorge

2.4 Pankreaskarzinom
2.4.1 Epidemiologie und Risikofaktoren
2.4.2 Perioperative und (neo)adjuvante Therapie
2.4.3 Palliative Therapie

2.5 Hepatozelluläres Karzinom
2.5.1 Diagnostik und Überwachung
2.5.2 Prävention
2.5.3 Therapie

2.6 Gallengangs- und Gallenblasenkarzinom
2.6.1 Überwachung und Diagnostik
2.6.2 Kurative Therapie

2.6.3 Palliative Therapie
2.6.4 Molekular definierte Therapieansätze

2.7 Literatur

Die Präsentation basiert auf den Beiträgen des Gastro Update 2022 und speziell für das Chirurgie Update 2022 ausgesuchten Arbeiten. Danken möchte ich meinen Kollegen P. Layer (Hamburg) und C. Trautwein (Aachen) für die Überlassung ihrer Literatur und ihrer Texte.

Interessenkonflikte

Der Autor erklärt, dass er sich bei der Erstellung des Beitrages nicht von wirtschaftlichen Interessen leiten ließ. Er legt die folgenden potenziellen Interessenkonflikte offen:

Forschungsunterstützung: Deutsche Krebsgesellschaft/Deutsche Krebshilfe für die S3-Leitlinie Ösophaguskarzinom

Vortragstätigkeit: Falk Foundation, med update GmbH, Promedicis GmbH

Aktienbesitz: Fresenius Med. Care

Abkürzungen:

ADR	Adenom-Detektionsrate
BEV	Bevacizumab
BSC	Best Supportive Care
CET	Cetuximab
CI	Konfidenzintervall
CPS	Kombinierter positiver Score (Anzahl der PD-L1 positiven Tumorzellen/Lymphozyten/Makrophagen dividiert durch die Anzahl vitaler Tumorzellen multipliziert mit 100)
CR	Komplette Remission
CRM	Circumferentieller Absetzungsrand
ctDNA	Zirkulierende Tumor-DNA
DFS	Krankheitsfreies Überleben
EO KRK	„early onset“ kolorektales Karzinom
EAC	Ösophageales Adenokarzinom
FIT	Fäkaler immunochemischer Test
FOBT	Fäkaler okkulter Stuhlbluttest
GEJ	Gastro-ösophagealer Übergang („junction“)
HGD	Hochgradige Dysplasie
HGIEN	Hochgradige intraepitheliale Neoplasie
HP	Hyperplastischer Polyp
HR	Hazard Ratio
ICI	Immuncheckpointinhibition
ITT	Intention to treat
KRK	Kolorektales Karzinom
LGD	Niedriggradige Dysplasie
LGIEN	Niedriggradige intraepitheliale Neoplasie
LR	Lokalrezidiv
LSBE	Langstreckiger Barrett Ösophagus
OR	Odds Ratio
OS	Gesamtüberleben
MAP	MUTYH-assoziierte Polyposis
MSI	Mikrosatelliteninstabilität
NS	Nicht signifikant
RFS	Rezidivfreies Überleben
RR	Remissionsrate
PD	Tumorprogress (progressive disease)
PFS	Progressionsfreies Überleben
PR	Partielle Remission
RCT	Radiochemotherapie
SCC	Plattenepithelkarzinom
SSA/P	Sessil serratiertes Adenom/Polyp
SSBE	Kurzstreckiger Barrett Ösophagus
SD	Wachstumsstillstand
SEMS	Selbst-expandierender Metallstent
SP	Serratierte Polypen
TME	Totale mesorektale Exzision
TRG	Tumorregressionsgrad
TSA	Traditionell serratiertes Adenom
ÜLR	Überlebensrate

2.1 Ösophagus

2.1.1 Epidemiologie und Prävention des Ösophaguskarzinoms

Alkoholkonsum und Risiko eines gastrointestinalen Karzinoms

In einer retrospektiven Studie aus dem Datenregister des National Health Insurance Systems in Südkorea (Screening 1.1.2009–31.12.2010) wurden 11.737.467 Teilnehmer mit einem Alter von 54,6 J. bis zum 31.12.2017 verfolgt bezüglich Auftretens eines Karzinoms im Gastrointestinaltrakt in Abhängigkeit vom Alkoholkonsum (medianes Follow-up 6,4 J.) (1). Es wurde der wöchentliche Alkoholkonsum (Nicht-Trinker 0 g/Wo; geringe Trinker 0–104 g/Wo., moderate Trinker 105–209 g/Wo. und schwere Trinker > 210 g/Wo.), die Häufigkeit des Trinkens und die Menge pro Alkoholkonsum registriert. Nicht-Trinker stellten 40,3 % des Kollektivs dar. 319.202 Personen (2,7 %) entwickelten ein GI-Karzinom. Mit der wöchentlichen Alkoholmenge stieg das GI-Karzinomrisiko an: geringer Alkoholkonsum aHR (adjustierte Hazard Ratio) 1,04; moderater Konsum aHR 1,14; schwerer Konsum aHR 1,28. Das Karzinomrisiko stieg linear mit der Trinkhäufigkeit an für Personen, die täglich tranken (aHR 1,39). Bei vergleichbarem wöchentlichem Alkoholkonsum stieg das Karzinomrisiko mit einer höheren Trinkfrequenz an und fiel mit einem höheren Alkoholgenuss pro Anlass ab. Das Ösophaguskarzinom wies insgesamt die ausgeprägteste Risikoerhöhung auf **(Tab. 1)**.

Alkoholaufnahme		**ÖCA**	**MCA**	**KRCA**	**LCA**	**PCA**
Tage pro Woche						
Nicht	0	1,0	1,0	1,0	1,0	**1,0**
Gering	1–2	**1,16**	**1,02**	**1,12**	**0,88**	**1,04**
	3–4	**1,91**	**1,17**	**1,23**	1,02	**1,10**
	5–7	**1,71**	1,02	1,08	1,05	0,91
Moderat	1–2	**1,50**	**1,07**	**1,20**	**0,91**	**1,07**
	3–4	**2,61**	**1,17**	**1,30**	**1,10**	**1,15**
	5–7	**2,60**	**1,11**	**1,31**	**1,20**	**1,12**
Schwer	1–2	**1,72**	1,02	**1,14**	**0,90**	0,94
	3–4	**2,33**	**1,12**	**1,23**	**1,11**	**1,07**
	5–7	**3,72**	**1,27**	**1,45**	**1,49**	**1,22**

Tab. 1: Karzinomrisiko bei Männern (aHR, signifikante Unterschiede fett gedruckt) in Abhängigkeit vom Alkoholkonsummuster (ÖCA: Ösophaguskarzinom; MCA: Magenkarzinom; KRCA: kolorektales Karzinom; LCA: Leberzellkarzinom; PCA: Pankreaskarzinom). Nach: Yoo JE, et al., JAMA Network Open. 2021;4(8):e2120382. (1)

Kommentar: In dieser koreanischen Population wurde das GI-Karzinomrisiko stärker durch die Häufigkeit des Alkoholkonsums als durch die Alkoholmenge pro Okkasion beeinflusst. Die Beobachtungen lassen vermuten, dass wieder-

holter und regelmäßiger Alkoholkonsum selbst kleinerer Mengen einen größeren karzinogenen Effekt als der Konsum größerer Alkoholmengen in niedriger Frequenz haben. Alkohol stellt besonders für das Ösophaguskarzinom einen Risikofaktor dar.

2.1.2 Risikogruppen für eine Karzinomentwicklung

2.1.2.1 Barrett Ösophagus

Entstehen alle Adenokarzinome des Ösophagus aus einem Barrett Ösophagus?

Mit Hilfe eines Computermodells berechnen die Autoren (2) die Konversion des normalen Plattenepithelkarzinoms in ein Barrett Epithel und bis hin zur Entwicklung eines Adenokarzinoms („multistage clonal expansion model"). Als Eingaben werden die Prävalenz der Refluxerkrankung und die alters- und geschlechtsspezifisch adaptierten Inzidenzangaben für AC aus dem SEER-Datenregister benötigt. Das Modell berechnet, dass ungefähr 2,2 Millionen US-Einwohner im Jahr 2010 einen Barrett-Ösophagus haben (1,6 % der Bevölkerung über 40 J.), dass die Barrett-Prävalenz bei 7,9–9,3 % der Männer mit GERD-Symptomen im Alter von 45–55 J. liegt und dass sich im Jahr 2010 die Anzahl der neuen AC auf 9.970 Fälle beläuft. Diese berechnete Zahl deckt sich mit der Anzahl der in den USA jährlich auftretenden AC.

Kommentar: Der Abgleich der berechneten und tatsächlich beobachteten jährlichen AC-Fälle in den USA legt nahe, dass sich über 90 % der AC im Ösophagus aus einem Barrett-Epithel entwickeln.

2.1.3 Diagnostik des Ösophaguskarzinoms

Nichts wesentlich Neues.

2.1.4 Therapie des Ösophaguskarzinoms

Die Kapitel „Kurativ intendierte Therapie" und „Palliativtherapie" der S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus" sind überarbeitet worden und stehen jetzt als Version 3.0 zur Verfügung **(3)**. Die wesentlichen neuen Empfehlungen lauten:

Empfehlung 8.13: Die Ösophagektomie und die Rekonstruktion des Ösophagus sollten minimal invasiv oder in Kombination mit offenen Verfahren (Hybrid-Technik) ausgeführt werden, wenn keine Kontraindikationen gegen diesen Zugang bestehen.

Empfehlung 8.29: Selbstexpandierende Metallstents (SEMS) sollten aufgrund einer erhöhten Komplikationsrate bei geplanter neoadjuvanter Radiochemotherapie oder als „Bridge to Surgery" nicht eingesetzt werden.

Empfehlung 9.11: Bei einliegendem selbstexpandierender Metallstent (SEMS) sollte eine perkutane Radiotherapie vermieden werden, da dies mit einer erhöhten Komplikationsrate einhergeht.

Nach Publikation der Version 3.0 der Leitlinie wurde ein **Addendum zur adjuvanten Therapie** des Ösophaguskarzinoms verabschiedet:

„Wenn nach neoadjuvanter Radiochemotherapie und R0-Resektion eines Plattenepithelkarzinoms im Ösophagus oder eines Adenokarzinoms im Ösophagus bzw. im gastroösophagealen Übergang im Resektat histologisch noch ein Resttumorbefund nachgewiesen werden kann (≥ ypT1 oder ≥ ypN1), sollte eine adjuvante Immuntherapie mit Nivolumab über 1 Jahr durchgeführt werden.“ Empfehlungsgrad B, Level of Evidence 2.

Aktuell wird ein zusätzliches Addendum zum Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren in der Palliation vorbereitet. Die den Ergänzungen zugrunde liegenden Arbeiten finden sich im Kapitel 2.1.4.2 und 2.1.5.

2.1.4.1 Operation und Endoskopie

Tumorzell-Reimplantation bei der endoskopischen Resektion von Barrett-Frühkarzinomen?

Die Arbeitsgruppe um Thomas Rösch **(4)** untersucht die Hypothese, ob nach endoskopischer Resektion eine Reimplantation von Tumorzellen bei der Resektion Ursache für ein frühes Rezidiv sein kann. Diese Hypothese wurde aufgrund eines frühen Tumorrezidivs bei 2 von 7 Pat. getestet, bei denen eine cirkumferentielle (n = 6) oder eine fast cirkumferentielle (n = 1) en-bloc R0-Resektion eines T1-Tumors im Ösophagus durchgeführt worden war. In der Folge wurden die Gerätekanäle und eingesetzten Materialien bei 22 Endoskopien von Pat. mit Ösophaguskarzinom mittels 2 Methoden (zytologische Analyse, Zellvitalitätstest) untersucht. Zusätzlich wurden Kulturen von 2 Adenokarzinomzelllinien in unterschiedlichen Triamcinolon-Konzentrationen (0,625–10 mg/ml) angelegt und das Zellwachstum bestimmt.

Ein Tumorrezidiv wurde in 2 Fällen 1 und 7 Mo. nach kurativer endoskopischer Resektion beobachtet. In der Operation zeigten sich T2-Karzinome mit Lymphknotenmetastasen, ein Pat. verstarb. Bei der zytologischen Analyse der Gerätekanäle/Materialien fanden sich verdächtige/neoplastische Zellen bei 4/10 oberflächlichen und bei 5/5 fortgeschrittenen Tumoren. Bei 2/7 weiteren fortgeschrittenen Karzinomen fanden sich vitale Zellen bei 2 Kanalspülungen. In den Zellkulturen führte die Triamcinoloninkubation zu einem verstärkten Tumorwachstum.

Kommentar: Die Autoren diskutieren, dass eine Tumorzellkontamination der Endoskope und des Instrumentariums eine mögliche Ursache für ein Lokalrezidiv nach endoskopischer R0-Resektion eines Ösophaguskarzinoms darstellen könnte. Eine lokale Cortisoninjektion könnte darüber hinaus zu einer Stimulation des Tumorwachstums führen. Im Gastro Update 2020 (5) wurde eine provokante niederländische Arbeit intensiv diskutiert, in der Daten vorgelegt wurden, dass metachrone Karzinome durch Tumorzellverschleppung während einer Koloskopie mit Polypektomie/Biopsieentnahme entstehen könnten.

Langzeitergebnisse nach endoskopischer Resektion plus RFA bei Barrett-Neoplasien

Die endoskopische Therapie für Barrett-Neoplasien ist in den Niederlanden in 9 Zentren zentralisiert. Die Daten werden seit 2008 prospektiv in einer zentralen

Datenbank gesammelt (6). Pat. mit LGD/HGD oder Frühkarzinom (m- oder sm1-Infiltration, G1/2, L0, R0 in der vertikalen Richtung) werden mittels endoskopischer Resektion sichtbarer Läsionen und zusätzlich RFA des verbliebenen Barrett-Epithels in dreimonatigen Intervallen bis zur kompletten Eradikation des Barrett-Epithels behandelt (CE-BE). Daten bis zum 31.12.2018 wurden analysiert (n = 1.384).

Bei 62 % der Pat. wurde eine ER sichtbarer Läsionen vor der RFA durchgeführt (bei LGD in 17 %; bei HGD in 53 %, bei AC in 99 %). Eine CE-BE wurde in 94 % der Pat. erreicht. Während des Follow-ups von 43 Mo. im Median entwickelten 38 Pat. eine makroskopisch sichtbare Dysplasie, was einem jährlichen Risiko von 1 % entspricht.

Kommentar: In der deutschen S3-Leitlinie **(3)** wird empfohlen, dass „Nach erfolgreicher Resektion von Neoplasien im Barrett-Ösophagus die nicht neoplastische Barrett-Mukosa thermisch abladiert werden soll, um die Rate an metachronen Neoplasien zu senken." Diese holländische multizentrische Registerstudie mit einem standardisierten Therapieprotokoll bestätigt die Leitlinienempfehlung und deckt sich mit den früheren unizentrischen Erfahrungen der Wiesbadener Arbeitsgruppe um C. Ell.

Ergebnisse der MIRO-Studie: Vergleich der offenen Ösophagektomie und Magenhochzug vs. laparoskopische Gastrolyse und Ösophagektomie per Thorakotomie (Hybrid-Verfahren)

Die MIRO-Studie **(7)** mit dem Vergleich offene Ösophagektomie und Magenhochzug (n = 103) vs. laparoskopische Gastrolyse und Ösophagektomie per Thorakotomie rechts (Hybrid-Verfahren, HMIE) (n = 102) ergab signifikant geringere Raten bezüglich:

- postoperativer Morbidität,
- postoperativer pulmonaler Komplikationen und
- des postoperativen Clavien-Dindo-Scores II–IV zugunsten der Hybrid-Technik.

Die 5-Jahresraten des Gesamt- bzw. tumorfreien Überlebens waren mit 59 % vs. 47 % (HR 0,71; 95 %-CI: 0,48–1,06) bzw. 52 % vs. 44 % (HR 0,81, 95 %-CI: 0,55–1,17) für die Hybrid-Gruppe höher, aber ohne statistische Signifikanz.

Kommentar: Diese wichtige Arbeit wird im chirurgischen Teil des Gastro Updates ausführlicher besprochen. Sie unterstützt die S3-Empfehlung **(3)**, dass „die Ösophagektomie und die Rekonstruktion des Ösophagus minimal invasiv oder in Kombination mit offenen Verfahren (Hybrid-Technik) ausgeführt werden sollten, wenn keine Kontraindikationen gegen diesen Zugang bestehen."

2.1.4.2 (Neo)adjuvante Therapie

Versorgungssituation in der Provinz Ontario, Kanada

Aus Ontario, Kanada wird über die Diagnostik und die Therapie des Ösophaguskarzinoms mit Hilfe des Ontario Cancer-Registry berichtet **(8)**. In dieser Provinz ist die Behandlung des Ösophaguskarzinoms den thorax-

chirurgischen Zentren (20 Ösophagektomie/Jahr für Level 1 und 7/Jahr für Level 2) in Kombination mit einem onkologischen Zentrum zugewiesen. An 15 Kliniken wurden Ösophagektomien durchgeführt. In diese Kohortenstudie wurden 10.364 Pat. (Alter 68,3 J., 76 % Männer) aufgenommen, bei denen vom 1.1.2010–31.12.2018 ein Ösophaguskarzinom diagnostiziert wurde. In diesem Zeitraum betrug die Einwohnerzahl der Provinz Ontario circa 13,7 Mio. Die Karzinominzidenz stieg in diesem Zeitraum als Folge einer 30%igen Zunahme von Adenokarzinomen an (gesamt: 68 % AC, 22 % SCC). Der Diagnosezeitraum ab Erstkontakt (Hausarztkontakte ausgeschlossen) belief sich auf 93 Tage (56–159). Als diagnostische und therapeutische Maßnahmen wurden durchgeführt:

– RÖ-Thorax in 74 %. In 50 % stellte dieser die erste diagnostische Maßnahme dar

– Biopsie in 98 %

– CT in 93 %

– EUS in 12 % (Klinikvariabilität von 3–83 %)

– PET-CT in 45 % (selbst bei 32 % der Pat. im Stadium IV)

– Endoskopische Resektion (ER) in 8 % der Pat. mit Stadium 0-I

– Stadium 0-I 6 %; Stadium II 10 %; Stadium III 17 %, Stadium IV 23 % (keine Stadieninformation in 42 %)

– Endoskopische Resektion (ER) in 8 % der Pat. mit Stadium 0-I. Bei 21 % der Pat. mit ER wurde danach eine Ösophagektomie durchgeführt

– Nur 27 % der Pat. wurden einem Thoraxchirurgen, Onkologen und Strahlentherapeuten gemeinsam vorgestellt

– 15 % der Pat. sahen keinen Spezialisten

– Alleinige Strahlentherapie bei 19 %; RCT bei 19 %; neoadjuvante RCT + OP bei 18 %; alleinige Chemotherapie bei 8 %; OP ohne (neo)adjuvante Therapie bei 6 %

– Insgesamt bei 3.047 Pat. (29 %) wurde eine Ösophagektomie durchgeführt. Dieser Prozentsatz stieg auf 65 % im Stadium 0–III an

– Die Kombination mit einer neoadjuvanten Therapie führte zu einem besseren Überleben (med. OS mit neoadjuv. Therapie 36 Mo., OS mit alleiniger OP 27 Mo., OS mit adjuvanter Therapie 36 Mo.)

– Zwischen den Krankenhäusern bestand eine erhebliche Variabilität bezüglich der eingesetzten Therapien (Ösophagektomie: 5–39 %; neoadjuv. Therapie + OP: 33–93 %; OP + adjuv. Therapie: 0–34 %)

– Die perioperative 30-Tages-Mortalität betrug insgesamt 3 % (war abhängig vom Krankenhausvolumen (niedriges Volumen OR 3,66; mittleres Volumen: OR 2,07 im Vergleich zu Krankenhäusern mit hohem Volumen). Die 90-Tages-Mortalität lag bei 7 %

– Nach Ösophagektomie lag die 3-J.-OS bei 47 % und die 5-J.-OS-Rate bei 34 %

– Das mediane OS für die Gesamtpopulation lag bei 10,8 Mo. (Stadium I 53 Mo., II: 25 Mo., III: 17 Mo., IV: 6 Mo.)

Kommentar: Diese Registerstudie – auch wenn die Daten teilweise nicht vollständig sind – zeigt eine erhebliche Variabilität in der Diagnostik und Therapie des Ösophaguskarzinoms auf. Dies ist umso verwunderlicher, da die Therapie an ausgewählten thoraxchirurgischen Kliniken ablief und in Ontario schon seit 2010 eine Leitlinie des Cancer Care Ontario zur Therapie des Ösophaguskarzinoms existiert (9). Die in Ontario gewählte Zuweisung führt aber noch zu geringen Operationszahlen pro Jahr. Insgesamt zeigt diese Versorgungsstudie eindeutig, dass die Diagnostik und Therapie des Ösophaguskarzinoms standardisiert werden muss – wie in der S3-Leitlinie der DGVS (3) geschehen.

Operation vs. Radiochemotherapie beim T1bN0M0-Plattenepithelkarzinom

Beim T1bN0M0-Plattenepithelkarzinom der Speiseröhre stellt die Chirurgie den Standard dar. Diese Studie **(10)** sollte die Nichtunterlegenheit der definitiven RCT (n = 159 Pat.) im Vergleich zur Chirurgie (n = 209) bei T1bN0M0 SCC analysieren. Klinisch definierte T1bN0M0 SCC (mittels Endoskopie und Lugol Färbung bzw. EUS) wurden innerhalb von 6 Jahren in diese prospektive, nichtrandomisierte Studie aufgenommen. Pat. in der RCT Gruppe waren älter (65 vs. 62 J.) und die Tumore waren etwas länger als in der OP-Gruppe. Der primäre Endpunkt war das Gesamtüberleben, das mittels Propensity Scoring ermittelt wurde. Die Operation bestand aus einer Ösophagektomie mit 2- oder 3-Feld-Lymphknotendissektion. Die RCT bestand aus 2 Behandlungen mit 5-FU an den Tagen 1–4 und Cisplatin an Tag 1 alle 4 Wochen mit gleichzeitiger Bestrahlung mit 60 Gy.

Das 5-J.-OS betrug 86,5 % in der Operationsgruppe und 85,5 % in der RCT Gruppe (HR 1,05). Die Ansprechrate in der RCT-Gruppe lag bei 87,3 %. Die 5-J.-PFS-Rate betrug 81,7 % in der Operationsgruppe und 71,6 % in der RCT-Gruppe. Rezidive traten häufiger nach RCT auf (30,2 % vs. 15,2 %), 69 % (33/48) davon waren regional. Behandlungsbedingte Todesfälle traten bei 2 Patienten in der chirurgischen Gruppe und bei keinem in der CRT-Gruppe auf.

Kommentar: Die Autoren schlussfolgern aus diesen Ergebnissen, dass die definitive RCT der Operation nicht unterlegen ist und für die Therapie von T1bN0M0 SCC in Betracht gezogen werden sollte. Diese Studie enthielt initial auch eine randomisierte Komponente, die aber wegen extrem schlechter Rekrutierung geschlossen werden musste. In einem begleitenden Editorial (11) wird darauf hingewiesen, dass die Strahlendosis mit 60 Gy höher als normal war. Das Design der Studie erlaubt nur, beide Therapieoptionen bei T1bN0M0 SCC in Betracht zu ziehen. Auf der einen Seite ist das geringfügig bessere Überleben und die niedrigere Rezidivrate nach Operation zu berücksichtigen, die aber mit einem Funktionsverlust eines luminalen Organs verknüpft ist.

Radiochemotherapie vs. perioperative Chemotherapie beim Adenokarzinom: Neo-AEGIS-Studie

Beim lokal fortgeschrittenen Adenokarzinom des Ösophagus und des gastroösophagealen Übergangs stehen als zusätzliche Therapiemaßnahmen zur Operation die neoadjuvante RCT oder die perioperative Chemotherapie zur Verfügung. Welche dieser beiden Methoden bevorzugt eingesetzt werden soll, ist aufgrund der vorhandenen Studien noch nicht zu entscheiden. In der Neo-AEGIS (Neoadjuvant trial in Adenocarcinoma of the Esophagus and Esophago-Gastric Junction International-Study) **(12)** wurde der neoadjuvante Ansatz nach dem CROSS-Schema (n = 178; Carboplatin/Paclitaxel, 41,4 Gy Strahlendosis) mit dem perioperativen Ansatz (MAGIC (ECF/ECX/EOF/EOX) vor 2018 (n = 157), FLOT (n = 27) als Alternative seit 2019) bei 377 Pat. (davon 362 auswertbar) mit einem Adenokarzinom cT2-3 N0-3 M0 randomisiert verglichen. 24 Zentren nahmen teil. Es handelt sich um eine Nicht-Unterlegenheitsstudie. Das mittlere Alter lag bei 64 J. (35–83), 90 % der Pat. waren männlich. 84 % wiesen ein cT3- und 58 % ein cN1-Karzinom auf. Bei der 2. Zwischenanalyse bei 60 % der geplanten Ereignisse waren 143 Pat. verstorben (70x CROSS, 73x MAGIC/FLOT) mit einer 3-J.-OS-Rate von 56 % vs. 57 % (HR 1,02 (95 %-CI: 0,74–1,42). Somit bestand keine Unterlegenheit des perioperativen Vorgehens – auch wenn die lokalen Reaktionen nach RCT ausgeprägter waren (Tab. 2). Deshalb wurde die Studienrekrutierung vorzeitig geschlossen.

	MAGIC/FLOT	**CROSS**
R0-Resektion	82 %	95 %
ypN0	44,5 %	60,1 %
Tumorregression Grad 1/2	12,1 %	41,7 %
pCR	5 %	16 %
Neutropenie Gr. 3/4	14 %	3 %

Tab. 2: Lokale onkologische Effektivität und Nebenwirkungen unter perioperativer Chemotherapie nach MAGIC/FLOT bzw. RCT nach dem CROSS-Protokoll. Reynolds JV, et al., J Clin Oncol 2021;39 (15_suppl):4004. **(12)**

Kommentar: Diese bisher nur in Abstraktform vorliegende Studie unterstützt somit die Empfehlung der deutschen Leitlinie **(3)**, dass beim lokal fortgeschrittenen Adenokarzinom des Ösophagus und des gastroösophagealen Übergangs sowohl die neoadjuvante RCT als auch die perioperative Chemotherapie in Kombination mit der operativen Resektion eingesetzt werden kann.

Langzeitergebnisse der CROSS-Studie: RCT plus OP vs. OP alleine

In der im Jahr 2012 publizierten niederländischen CROSS-Studie wurden von 2004–2008 366 Pat. entweder mit einem trimodalen Vorgehen (5 wöchentliche Kurse mit Carboplatin/Paclitaxel, simultane RT mit 41,4 Gy, gefolgt von OP) oder mit alleiniger OP behandelt **(13)**. Nachsorgedaten liegen bis 2018 vor, das mediane Follow-up beträgt 147 Mo. Das trimodale Vorgehen verbesserte die Überlebenschancen um 30 % (HR 0,70). Der absolute Überlebensgewinn für das gesamte Studienkollektiv nach 10 Jahren betrug 13 Prozentpunkte (Gesamt: 38 vs. 25 %; SCC: 46 vs. 23 %; AC: 36 vs. 26 %) **(Abb. 1)**. Das Risiko,

an einem Ösophaguskarzinom zu versterben, wurde um 40 % reduziert, während das Risiko an einer anderen Ursache zu versterben, in beiden Therapiegruppen vergleichbar war. Isolierte lokoregionale Rezidive traten bei 8 % nach RCT und bei 18 % nach alleiniger OP auf. Circa 85 % der Rezidive traten in den ersten 3 Jahren auf. Lokale Rezidive + Fernmetastasen entwickelten sich bei 13 % nach RCT und bei 22 % nach alleiniger OP. Alleinige Fernmetastasen traten in beiden Gruppen mit vergleichbarer Häufigkeit auf (27 vs. 28 %).

Kommentar: Die CROSS-Studie hat schon bei ihrer Publikation im Jahr 2012 erneut demonstriert, dass die trimodale Therapie zu einem Überlebensbenefit im Vergleich zur alleinigen Operation führt. Diese nun vorgelegte Langzeitanalyse bestätigt, dass diese positiven Effekte auch über eine Nachbeobachtungszeit von mehr als 10 Jahren bestehen bleiben.

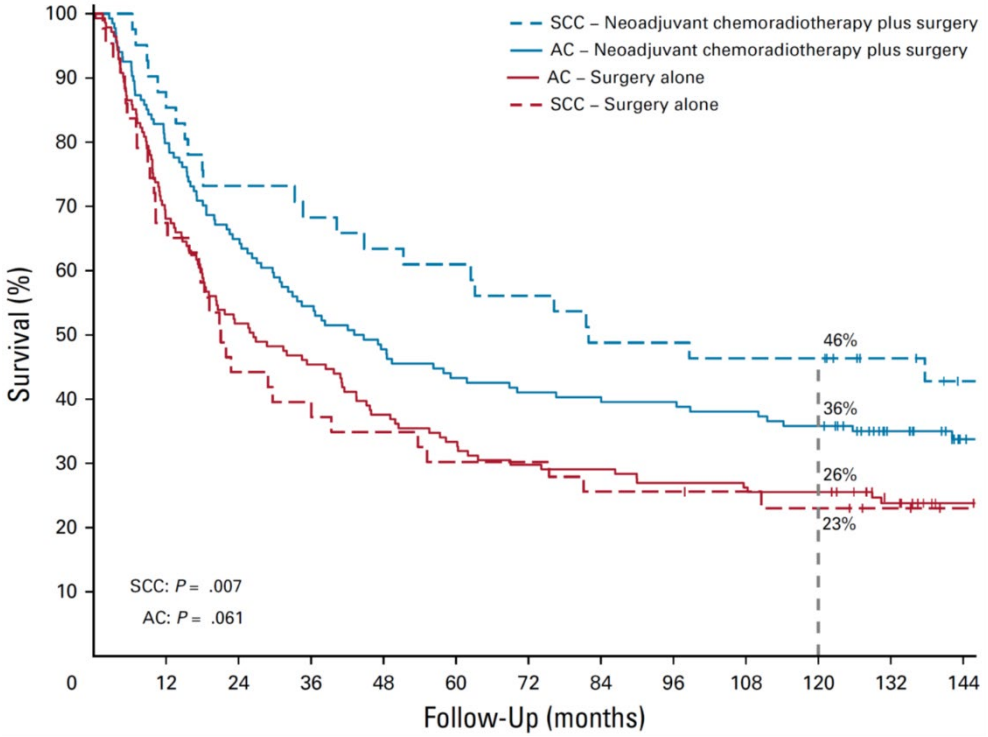


Abb. 1: Gesamtüberleben nach trimodaler Therapie bzw. alleiniger Operation für SCC und AC des Ösophagus in der CROSS-Studie. Nach neoadjuvanter RCT plus OP ist ein signifikanter Überlebensvorteil gegenüber alleiniger Operation zu verzeichnen. Diese Unterschiede sind bei SCC deutlicher als beim AC. Eyck BM, et al., J Clin Oncol DOI https://doi.org/10. 1200/JCO.20.03614). **(13)**

NEOCRTEC-Studie: RCT plus OP vs. OP alleine beim Plattenepithelkarzinom

Der Stellenwert der neoadjuvanten Radiochemotherapie (Vinorelbin 25 mg/m^2 Tag 1 und 8 plus Cisplatin 75 mg/m^2 Tag 1 oder Cisplatin 25 mg/m^2 Tag 1–4; 2 Zyklen alle 3 Wo. plus simultane Radiotherapie 40,0 Gy, 20 Fraktionen) im Vergleich zur alleinigen Operation mit 2-Feld-Lymphadenektomie wurde auch in der NEOCRTEC5010-Studie **(14)** randomisiert an 8 chinesischen Zentren untersucht. 451 Pat. (mittl. Alter: 56,5 J.; 81,4 % Männer) mit einem SCC des Ösophagus T1-4N1M0/T4N0M0 wurden vom 1.6.2007–31.12.2014 eingeschlossen. Ein klinisches Stadium IIB lag bei 16,2 % und ein Stadium III bei

83,8 % der Pat. vor. Die Mehrzahl der Tumoren befanden sich im mittleren Ösophagusdrittel (70,5 %). Die Operation wurde sowohl offen als auch minimal-invasiv durchgeführt. OS war das primäre Zielkriterium. Als Stagingmethoden wurden CT des Halses/Thorax/Oberbauch, ÖGD, EUS, Hals-Sonographie und Bronchoskopie bei V. a. bronchiale Infiltration eingesetzt. Ein PET und Knochenszintigraphie waren optional.

185/224 Pat. (82,6 %) wurden nach RCT operiert, bei 182 Pat. (98,4 %) wurde eine R0-Resektion erzielt. In der OP-Gruppe betrug die R0-Resektionsrate 91,2 % (p = 0,002). Die postoperative Mortalität lag bei nur 0,9 %. Nach einem medianen Follow-up von 53,5 Mo. wies die RCT-Gruppe (n = 224) ein signifikant verbessertes OS auf gegenüber der alleinigen OP (n = 227) (5-J.-ÜLR 59,9 % vs. 49,1 %, HR 0,74; p = 0,03: 10-J.-ÜLR 45 vs. 40 %) (medianes OS 100,1 vs. 66,5 Mo.) **(Abb. 2)**. Dieser positive Effekt zeigte sich auch in der 5-J.-DFS-Rate: 63,6 vs. 43,0 % (HR 0,60; p < 0,001).

Kommentar: Auch diese multizentrische Studie bestätigt den Einsatz der neoadjuvanten RCT im Vergleich zur alleinigen Operation als überlegenes Therapieverfahren, in diesem Fall für das SCC. Im Vergleich zu der CROSS-Studie ist das mediane Alter mit 56,5 J. etwas niedriger. Möglicherweise erklärt dies die Unterschiede in der postoperativen Mortalität (0,9 vs. 3,9 %). In der CROSS-Studie lag die 5-J.-ÜLR für das SCC nach RCT bei ca. 55 % und nach alleiniger OP bei ca. 30 % und die 10-J.-ÜLR bei 46 bzw. 23 %. Die Ergebnisse mit alleiniger OP sind in der NEOCRTEC-Studie also besser als in der CROSS-Studie, aber vergleichbar zu anderen asiatischen Studien. Ob das eingesetzte Chemotherapie Protokoll mit Vinorelbin und Cisplatin auch bei europäischen Pat. ähnlich gute Ergebnisse erzielen würde, ist aktuell nicht zu beantworten.

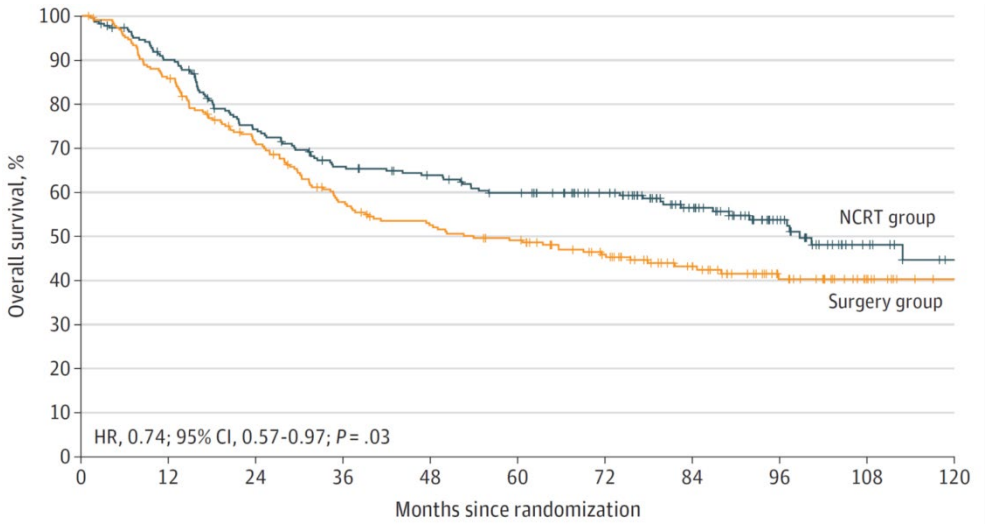


Abb. 2: Gesamtüberleben bei Pat. mit lokoregional fortgeschrittenenem SCC des Ösophagus nach RCT + OP bzw. alleiniger OP. Yang H, et al., JAMA Surg. 2021;156:721-729. **(14)**

Ungewöhnlicher Studienansatz: Neoadjuvante Radiochemotherapie (RCT) vs. neoadjuvante Chemotherapie (CT) beim Plattenepithelkarzinom – gefolgt von minimal invasiver Ösophagektomie

In dieser chinesischen Studie (15) wurden 132 Pat. in die RCT-Gruppe und 132 Pat in die CT-Gruppe mit einem SCC T3/4a N0/N1 M0 randomisiert. Die

Chemotherapie bestand aus Paclitaxel und Cisplatin, entweder simultan zur RT oder 2 Zyklen in der CT-Gruppe. Die Dosis der RT betrug 40 Gy. Ungefähr 6 Wo. nach Abschluss der neoadjuvanten Vorbehandlung erfolgte die minimal invasive Operation (Thoracoskopie und Laparoskopie) mit 3 Feld-Lymphadenektomie. Das OS nach 3 Jahren war der primäre Endpunkt.

Die postoperative Morbidität betrug 47,4 % in der RCT- und 42,6 % in der CT-Gruppe (p = NS). Auch im Schweregrad der Komplikationen waren die beiden Gruppen vergleichbar. Die postoperative 90-Tage-Mortalität lag mit 3,5 % für die RCT und mit 2,8 % für die CT niedrig. In beiden Gruppen waren die R0-Resektionsraten vergleichbar: 97,3 vs. 96,2 %. Die zusätzliche RT führte jedoch zu einer höheren pCR (35,7 vs. 3,8 % (p < 0,001)) und zu einer höheren Rate an ypN0 (66,1 vs. 46,2 %; p = 0,03). Die 1-J.-ÜLR belief sich auf 87,1 % (RCT) vs. 82,6 % (CT) (p = 0,30). Die Rezidivrate und die durch Tumorprogress verursachten Todesfälle konnten auch durch die RT gesenkt werden: 6,8 vs. 14,4 %. Die Rate der nicht-tumorbedingten Todesfälle unterschied sich nicht signifikant (6,1 % vs. 3.0 %; p = 0,24).

Kommentar: Diese Studie stellt die erste Studie dar, in der die neoadjuvante Radiochemotherapie mit der neoadjuvanten Chemotherapie beim Plattenepithelkarzinom verglichen wird. Den Studienansatz finde ich ungewöhnlich, da die Chemotherapie im palliativen Bereich beim SCC nur eine begrenzte Wirkung hat und deshalb eine präoperative neoadjuvante Chemotherapie auch keinen Benefit beim SCC erwarten lässt. Dies zeigt auch diese Studie: die onkologischen Parameter zeigen eine Überlegenheit der RCT gegenüber der CT. Daten zum primären Endpunkt liegen noch nicht vor, es wird nur das 1-J.-OS und nicht das 3-J.-OS angegeben. Hervorzuheben bleibt, dass sowohl der abdominelle als auch der thorakale Eingriff minimal invasiv erfolgte.

Adjuvante Therapie mit Nivolumab nach Radiochemotherapie plus Operation: CheckMate-577-Studie

Adjuvante Therapiemaßnahmen, zumal nach multimodaler Therapie, wurden bei Patienten mit Ösophaguskarzinom bisher kaum durchgeführt. Dies hat sich durch die Einführung der Immuntherapie geändert. Die internationale Phase-III-Studie CheckMate 577 hat untersucht, ob eine einfache Checkpoint-Blockade mit Nivolumab das Rezidivrisiko nach präoperativer Radiochemotherapie und R0-Resektion für solche Patienten verbessert, bei denen keine pathologisch komplette Remission erzielt wurde **(16)**. In diese Studie wurden Patienten mit einem Stadium-II/III-Ösophaguskarzinom oder Karzinom des gastroösophagealen Übergangs (71 % Adenokarzinome, 29 % Plattenepithelkarzinome) aufgenommen. Wenn nach neoadjuvanter RCT und OP im Resektat noch ein Tumorbefund ≥ ypT1 oder ≥ ypN1 vorhanden war, wurden die Patienten randomisiert in den Nivolumab-Arm (n = 532; 240 mg alle 2 Wochen x 8, dann 480 mg alle 4 Wochen, Gesamttherapiedauer 1 Jahr) oder den Placebo-Arm (n = 262). Die Studie zeigt, dass eine adjuvante Immuntherapie über 12 Monate durchführbar ist (mediane Therapiedauer 10,1 Monate) und dass die Lebensqualität der Patienten gegenüber Placebo nicht negativ beeinflusst wird. Der primäre Endpunkt wurde im Verlauf der Studie (vor Auswertung) von der Kombination aus krankheitsfreiem und Gesamtüberleben auf das krankheitsfreie Überleben verändert (DFS: Ereignisse Rezidiv oder Tod). Die Auswertung ergab eine signifikante Verlängerung des DFS von median 11,0 Monate mit Placebo auf 22,4 Monate mit Nivolumab (p < 0,001, HR = 0,69; CI 0,56–0,86). Nivolumab reduzierte vor allem den Anteil an Fernrezidiven (29 % vs. 39 %). Patienten mit

Karzinomen beider Histologien profitieren signifikant (HR = 0,61 für Plattenepithelkarzinome, HR = 0,75 für Adenokarzinome) **(Abb. 3)**. Das Ergebnis unterschied sich nicht zwischen PD-L1 positiven (72 % der Patienten) oder negativen Tumoren, wobei für die Studie abweichend von anderen Studien beim oberen GI-Trakt nur die Tumorzellen berücksichtigt wurden (TPS-score ≥ 1 % oder < 1 %).

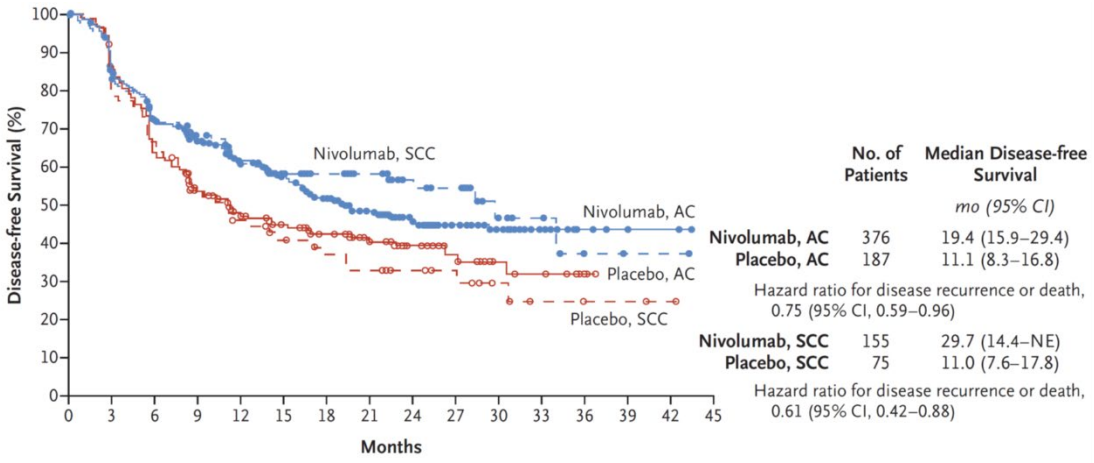


Abb. 3: Krankeitsfreies Überleben nach zusätzlicher adjuvanter Therapie mit Nivolumab für AC und SCC mit residueller Erkrankung im Resektat nach neoadjuvanter RCT und R0-Resektion des Ösophagus- Kelly, RJ, et al., N Engl J Med 2021;384:1191-1203. **(16)**

Das DFS im Kontrollarm erscheint mit median 11 Monaten ungewöhnlich kurz. In einer ebenfalls 2021 als Abstract publizierten Registerstudie aus den Niederlanden beträgt das DFS für Patienten ohne pCR nach Radiochemotherapie und OP median immerhin 19,2 Monate (17). Das ungünstige DFS in der CheckMate-577-Studie könnte am hohen Anteil von Hochrisikopatienten mit fehlendem Downsizing (ypT3-4) oder anhaltend positiven Lymphknoten (ypN+) liegen, der bei nahezu 60 % lag. Diese Angaben fehlen in der vorläufigen Publikation der niederländischen Studie, was eine Vergleichbarkeit erschwert.

Kommentar: Diese multizentrische Studie zeigt erstmals seit Jahren der therapeutischen Stagnation einen zusätzlichen wichtigen therapeutischen Fortschritt. Aufgrund der **Ergebnisse** der Checkmate-577-Studie hat die EMA Nivolumab für die adjuvante Therapie eines Karzinoms des Ösophagus und GEJ mit residueller Erkrankung im Resektat nach neoadjuvanter RCT und R0-Resektion zugelassen. Einschränkend muss allerdings angemerkt werden, dass Daten zum Überleben noch fehlen.

2.1.4.3 Definitive Radiochemotherapie

50,4 Gy reichen bei der definitiven Radiochemotherapie aus

In der niederländischen ARTDECO-Studie **(18)** wurden randomisiert 50,4 Gy (SD; 1,8 Gy/Fraktion) mit 61,6 Gy (HD; 1,8 Gy/Fraktion plus Boost auf den Tumor mit 0,4 Gy/Fraktion) in Kombination mit wöchentlich Carboplatin und Paclitaxel verglichen (n = 260 Pat.). Der primäre Studienendpunkt war das lokale progressionsfreie Überleben (LPFS), sekundäre Studienendpunkte das lokoregionale progressionsfreie Überleben (LRPFS), das Gesamtüberleben (OS) und die Toxizität. Plattenepithelkarzinome (61,9 %) und Adenokarzinome

(38,2 %) des Ösophagus und des ösophagogastralen Übergangs wurden aufgrund medizinischer Inoperabilität, technischer Irresektabilität oder Patientenpräferenz in die Studie eingeschlossen (T1-4N0-3M0 oder M1 in supraclaviculären Lymphknoten). Das Staging schloss auch ein PET-CT ein. Nach einem medianen Follow-up von 50 Mo. zeigten sich folgende onkologische Ergebnisse **(Tab. 3)**:

	SD 50,4 Gy			**HD 61,6 Gy**			**p**
	Gesamt	**SCC**	**AC**	**Gesamt**	**SCC**	**AC**	
3-J.-LPFS	71 %			73 %			0,62
		75 %	61 %		79 %	61 %	0,59
3-J.-LRPFS	53 %			59 %			0,24
		58 %	42 %		64 %	49 %	0,26
3-J.-PFS	33,1 %			25,4 %			0,31
3-J.-OS	42 %			39 %			0,22
Grad-4/5-Toxizität	13 %/3 %			14 %/8 %			NS

Tab. 3: Onkologische Ergebnisse der ARTDECO-Studie zur definitiven Radiochemotherapie mit Vergleich der 50,4 Gy Standarddosis (SD) mit 61,6 Gy (HD) in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel. Hulshof M et al., J Clin Oncol 2021;39: 2816-2824. **(18)**

Aus den Ergebnissen lässt sich schlussfolgern, dass eine Erhöhung der Strahlendosis von 50,4 auf 61,6 Gy nicht zu einer Verbesserung der lokalen Kontrolle bzw. des Überlebens führt, so dass eine Dosis von 50,4 Gy von den Autoren weiterhin als Standarddosis angesehen wird.

Kommentar: Aus den Ergebnissen lässt sich schlussfolgern, dass eine Erhöhung der Strahlendosis von 50,4 auf 61,6 Gy nicht zu einer Verbesserung der lokalen Kontrolle bzw. des Überlebens führt, so dass eine Dosis von 50,4 Gy die Standarddosis bei der definitiven Radiochemotherapie darstellt. Dies erleichtert auch die Durchführung einer eventuell im Verlauf notwendigen Salvage-Operation.

2.1.5 Palliative Therapie

Palliative Radiotherapie plus Stenting: Die „Radiotherapy after Oesophageal Cancer Stenting (ROCS)"-Studie

Zur raschen Behebung der Dysphagie beim fortgeschrittenen Ösophaguskarzinom wird häufig eine SEMS-Implantation vorgenommen. Eine randomisierte Studie aus Großbritannien **(19)** (65 % AC, 35 % SCC) untersuchte die Effektivität einer zusätzlichen adjuvanten Radiotherapie (RT; 20 Gy in 5 Fraktionen oder 30 Gy in 10 Fraktionen) nach SEMS-Implantation (2 Gruppen:

Stent (n = 102) vs. Stent + Radiotherapie (n = 97)). Der primäre Endpunkt war definiert als Unterschied im Anteil der Patienten mit Dysphagieverschlechterung (Abfall von > 11 Punkten im QLQ-OG25 oder ein Dysphagie-relevantes Ereignis oder Tod innerhalb von 12 Wo.). 220 Pat. aus 23 Zentren wurden zwischen dem 16.12.2013 und dem 24.8.2018 randomisiert, die ITT-Population umfasste 199 Pat. Insgesamt wurden 1.252 Pat. für diese Studie gescreent.

Die adjuvante Radiotherapie verminderte die Verschlechterung der Dysphagie nicht (49 % in der Stentgruppe vs. 45 % in der Stent-/RT-Gruppe). Das mediane OS betrug 19,7 vs. 18,9 Wo. (p = NS). Die mediane Zeit bis zur ersten Blutung lag bei 49,0 vs. 65,9 Wo. (p = 0,038). Unterschiede in Bezug auf das Auftreten von Stentkomplikationen bestanden zwischen den beiden Gruppen nicht. Die zusätzliche RT war verständlicherweise teurer als die alleinige Stentversorgung.

Kommentar: Die Autoren schlussfolgern aus ihren Daten, dass die adjuvante RT nach Stentimplantation keinen zusätzlichen Benefit bringt und deshalb nicht routinemäßig eingesetzt werden sollte – dies passiert nach klinischen Erfahrungen ja auch nicht.

Nur wenn ein hohes Risiko einer Tumorblutung bestehen sollte, könnte eine adjuvante RT eingesetzt werden. Nur: wer kann aber verlässlich ein hohes Risiko einer Tumorblutung nach Stentimplantation vorhersagen? Vor dem Hintergrund der kurzen Überlebenszeit dieses Kollektivs muss auch noch an die Therapiedauer von 1–2 Wo. gedacht werden.

Erstlinientherapie mit Immunchemotherapie plus Chemotherapie: ESCORT 1-st-Studie

In einer chinesischen Studie mit 60 Krankenhäusern (20) wurde die Kombination aus 200 mg Camrelizumab – ein anti-PD-1-Antikörper – plus Chemotherapie (bis zu 6 Zyklen Paclitaxel (175 mg/m^2 alle 3 Wo.) und Cisplatin (75 mg/m^2 alle 3 Wo.)) doppelblind und randomisiert getestet vs. Placebo + Chemotherapie. Die Therapie wurde alle 3 Wo. gegeben. Eingeschlossen wurden 596 Pat. (med. Alter 62 J.) mit einem bisher nicht vorbehandelten, fortgeschrittenen oder metastasierten SCC des Ösophagus. Nach einem medianen Follow-up von 10,8 Mo. betrug das OS in der Camrelizumab-Gruppe 15,3 Mo. vs. 12,0 Mo. in der Placebogruppe (HR 0,70). Das PFS lag bei 6,9 vs. 5,6 Mo. (HR 0,56). Die Effekte waren unabhängig von der PD-L1-Expression. Toxizitäten ≥ Grad 3 traten in 63,4 % der Camrelizumab-Gruppe vs. 67,7 % in der Placebogruppe auf.

Kommentar: Die palliative Chemotherapie des fortgeschrittenen oder metastasierten SCC des Ösophagus liefert bisher keine überzeugenden Ergebnisse. Die Kombination aus Immuncheckpointinhibition + Chemotherapie verbessert die onkologischen Parameter im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie – hier allerdings an einem Patientenkollektiv, das ausschließlich aus China stammt. Auf diese Tatsache wird auch in einem begleitenden Editorial (21) hingewiesen.

Immuntherapie + Chemotherapie vs. Immuntherapie: Keynote-590-Studie

Die Keynote-590-Studie wurde zwischenzeitlich publiziert **(22)**. In dieser Studie wurde Pembrolizumab (200 mg alle 3 Wo., bis zu 35 Zyklen) in Kombination mit Chemotherapie (5-FU + Cisplatin, bis zu 6 Zyklen) vs. Chemotherapie allein in der Erstlinientherapie von metastasierten Tumoren des Ösophagus oder des GEJ eingesetzt (SCC (73 %) und EAC). 749 Pat. wurden randomisiert. Die

Therapie war unabhängig vom PD-L1-Status. Primäre Endpunkte waren das OS bei Pat. mit SCC und einem PD-L1 kombiniertem positivem Score (CPS) ≥ 10 und das OS bei allen Pat. mit SCC.

Nach einem Follow-up von 22,6 Mo. waren die Ergebnisse für das OS (jeweils Kombination vs. alleinige Chemotherapie): alle SCC 12,6 vs. 9,8 Mo. (p = 0,0006); SCC mit einem PD-L1 CPS ≥ 10 13,9 vs. 8,8 Mo. (p < 0,0001), alle Pat. 12,4 vs. 9,8 Mo. (p < 0,0001). In der Untergruppe der Adenokarzinome betrug das OS 11,6 vs. 9,9 Mo. Die Ergebnisse für das PFS waren (jeweils Kombination vs. alleinige Chemotherapie): alle SCC 6,3 vs. 5,8 Mo. (p < 0,0001); alle Pat. 6,3 vs. 5,8 Mo. (p < 0,0001).

Kommentar: Als Folge dieser Ergebnisse erteilte die EMA Pembrolizumab in Kombination mit einer Chemotherapie aus Platin und einem Fluoropyrimidin die Zulassung für die Erstlinientherapie von Pat. mit einem lokal irresektablen oder metastasierten Ösophaguskarzinom oder mit einem HER-2 negativen gastroösophagealen Übergangskarzinom mit einem PD-L1 CPS ≥ 10 im Tumor.

Zweitlinientherapie

Aufgrund der Ergebnisse der ATTRACTION-3-Studie (s. Gastro Update 2020; Kato K, et al. Lancet Oncol. 2019;20:1506) erteilte die EMA die Zulassung für Nivolumab als Monotherapie zur Behandlung des nicht-resezierbaren fortgeschrittenen, rezidivierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus bei Erwachsenen nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie. In der ATTRACTION-3-Studie erhöhte der PD-1-Inhibitor Nivolumab nach Versagen einer Platin- und 5-FU-basierten Chemotherapie das OS signifikant von 8,4 Monate in der Zweitlinien-Chemotherapiegruppe (Paclitaxel oder Docetaxel) auf 10,9 Monate.

Zweitlinientherapie: Immuntherapie mit Pembrolizumab vs. Chemotherapie (Keynote-181-Studie)

In diese Phase-III-Studie (23) wurden 628 Pat. mit vorbehandeltem fortgeschrittenem/metastasiertem SCC oder AC des Ösophagus einer Behandlung mit Pembrolizumab (200 mg alle 3 Wo. über bis zu 2 Jahren) oder einer Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Irinotecan nach Wahl des Prüfarztes) zugewiesen. Primäre Endpunkte waren das OS bei Patienten mit PD-L1 Combined Positive-Score (CPS) ≥ 10, bei Patienten mit SCC und bei allen Patienten.

Das OS unter Pembrolizumab war im Vergleich zur Chemotherapie bei Patienten mit CPS ≥ 10 verlängert (Median 9,3 vs. 6,7 Mo.; HR 0,69; p = 0,0074). Die 12-Mo.-OS-Rate betrug 43 % mit Pembrolizumab gegenüber 20 % mit Chemotherapie. Das mediane OS betrug 8,2 Mo. gegenüber 7,1 Mo. (HR 0,78; p = 0,0095) bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom und 7,1 Mo. gegenüber 7,1 Mo. (HR 0,89, p = 0,0560) bei allen Patienten. Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse Grad 3-5 traten bei 18,2 % der Pat. mit Pembrolizumab gegenüber 40,9 % der Pat. mit Chemotherapie auf.

2.2 Magen

2.2.1 Epidemiologie und Prävention des Magenkarzinoms

Protonenpumpeninhibitor-Therapie und Magenkarzinomrisiko

Mit Hilfe der UK Clinical Practice Research Datalink (24) wird der Frage nachgegangen, ob die Einnahme von PPI im Vergleich zu H2-Blockern zu einem erhöhten Magenkarzinomrisiko führen kann. Vom 1.1.1990–30.4.2018 wurden 973.281 Pat. mit PPI-Einnahme und 193.306 Pat. mit Einnahme von H2 Blockern identifiziert. Nach einem medianen Follow-up von 5 Jahren zeigte sich, dass das Magenkarzinomrisiko unter PPI-Einnahme im Vergleich zu H2-Blocker-Einnahme um 45 % anstieg (HR 1,45). Das Risiko stieg mit der Dauer der Einnahme und der Dosis an. In absoluten Zahlen lag das Risiko jedoch niedrig: die „Number needed to harm“ nach 5 bzw. 10 J. lag bei 2.121 und 1.191. In einer Propensity Score-Studie aus Südkorea (25) ergab sich jedoch kein höheres Magenkarzinomrisko bei PPI-Anwendern im Vergleich zu H2RA-Anwendern.

In einer Studie aus Südkorea (26) wird die Assoziation zwischen Karzinomrisiko und PPI-Einnahme – auch nach HP Eradikation – in einem Hochrisikogebiet mit Daten aus dem „Korean National Health Insurance“-Register 2002–2013 analysiert. Es wurden die Gruppen PPI und nicht-PPI miteinander gematcht verglichen (n = 11.741). Nach einem medianen Verlauf von 4,3 Jahren war das Magenkarzinomrisiko um den Faktor 2,37 erhöht (PPI ≥ 30 Tage vs. Nicht-PPI). Die Karzinominzidenz zeigte einen zunehmenden Trend mit der Dauer der PPI-Einnahme. Auch nach HP-Eradikation wurde eine erhöhte Karzinominzidenz bei PPI-Einnahme ≥ 180 Tage beobachtet (HR 2,22).

In einer weiteren retrospektiven Studie aus Hongkong (27) wird das Auftreten eines Magenkarzinoms bei Personen mit Koronarintervention (n = 13.476) analysiert, die eine PPI-Therapie zur Blutungsprophylaxe einnahmen. Es wurde das Auftreten eines Magenkarzinoms nach > 1 Jahr nach Intervention berechnet. Ein Magenkarzinom entwickelte sich bei 17 Personen mit PPI (0,25 %) und bei 7 ohne PPI (0,10 %) nach einem medianen Follow-up von 7,1 Jahren (HR 3,55). Die „Number needed to harm“ betrug 476. Das Risiko stieg mit der Dauer der PPI-Therapie an.

Kommentar: Diese Studien stützen somit die im Update 2019 aus Hongkong berichtete Assoziation (Cheung KS, et al. Gut 2018;67:28–35), dass eine längere PPI-Therapie das Karzinomrisiko zu erhöhen vermag – selbst nach einer HP-Eradikationstherapie. Das absolute Risiko ist allerdings nur gering erhöht. Es wird davon ausgegangen, dass die Magenatrophie als Risikofaktor für die Karzinomentstehung durch eine Langzeit-PPI-Therapie verschlechtert werden kann. Eine Langzeit-PPI-Therapie sollte deshalb immer kritisch in ihrer Indikation hinterfragt werden.

2.2.2 Risikogruppen für eine Karzinomentwicklung

Helicobacter pylori und Magenkarzinomrisiko: Langzeitstudien

In einer kolumbianischen Studie (28) wird die Effektivität einer zweiwöchigen HP Eradikation ± Antioxidantientherapie über 6 Jahre (Betacarotin, Ascorbinsäure)

bei 800 Erwachsenen mit präkanzerösen Magenläsionen (multifokale atrophische Gastritis (MAG), intestinale Metaplasie (IM) oder Dysplasie) untersucht. Verglichen wurde die HP-Eradikation mit einer Placebotherapie. Nach den ersten 6 Jahren wurde eine HP-Eradikation auch den bisher nicht behandelten Personen angeboten. Magenbiopsien wurden zum Zeitpunkt 0, 3, 6, 12, 16 und 20 Jahre entnommen. 356 Personen wiesen ein Follow-up von 20 J. auf.

Die Eradikationstherapie führte zu einer Reduktion des Correa-Scores um 41 % (OR 0,59). Ein negativer HP-Status hatte einen günstigen Effekt auf den Correa-Score. Personen mit MAG am Anfang (39 %) entwickelten in höherem Maße eine Progression zu fortgeschritteneren Veränderungen als Personen mit IM (25 %) oder Dysplasie (13 %). Eine IM veränderte sich in 55 % der Personen im Verlauf nicht, eine Dysplasie bildete sich in 53 % der Fälle zurück. Bei Personen, bei denen zum Zeitpunkt 0 eine IM vorlag, betrug die Inzidenz für niedrig/hochgradige Dysplasie pro 100 Personenjahre 1,09 und für Magenkarzinom 0,14. Der inkomplette Typ der IM besaß dabei ein höheres Magenkarzinomrisiko als der komplette Typ der IM. Personen mit einer Corpus IM wiesen im Vergleich zur Antrum IM ein um den Faktor 2,1 erhöhtes Magenkarzinomrisiko auf.

Auch in einer Studie aus Singapur (29) stellte die IM einen signifikanten Risikofaktor für die Entwicklung eines Magenkarzinoms dar.

In einer taiwanesischen Langzeitstudie (30) auf den Matsu Inseln von 2004–2018 führte die HP-Eradikation zu einer Verminderung der HP-Prävalenzraten von 64,2 auf 15,0 % sowie der Raten an atrophischer Gastritis und intestinaler Metaplasie. Verglichen mit einem historischen Kontrollzeitraum von 1995–2003 sank die Magenkarzinominzidenz und die -mortalität um 53 % ($p < 0,001$) und 25 % ($p = 0,18$). Eine signifikante Reduktion der Mortalität wird sich möglicherweise mit längerer Nachbeobachtung zeigen.

2.2.3 Diagnostik des Magenkarzinoms

Wertigkeit des PET/CTs und der Laparoskopie beim lokal fortgeschrittenen Magenkarzinom

Diese multizentrische niederländische Observationsstudie **(31)** untersucht die Wertigkeit des FDG-PET/CT und der Laparoskopie im Staging des lokal fortgeschrittenen Magenkarzinoms (≥ cT3 und/oder N+, M0 Kategorie nach CT-Kriterien). 394 Pat. mit einem mittl. Alter von 67,6 J. wurden eingeschlossen, 382 erhielten ein PET/CT und 357 eine Laparoskopie. Bei 65 Pat. (16 %) änderte sich die Therapieindikation von „kurativ“ zu „palliativ“. Im PET/CT wurden Fernmetastasen bei 12 Pat. (3 %) und Peritoneal- oder andere nicht-resektable Metastasen bei der Laparoskopie bei 73 Pat. (19 %) entdeckt, bei 7 Pat. ergaben beide Modalitäten die gleiche Information. Positive Befunde bei der Laparoskopie korrelierten mit der Tumorkategorie (T4 39 % vs. 17 % bei cT3 ($p = 0,001$)) und dem diffusen Typ (diffuser vs. intestinaler Typ: 21 % vs. 14 %; $p = 0,006$). Die Sensitivität/Spezifität des PET/CT lag bei 33/97 % für die Detektion von Fernmetastasen. Zusätzliche Befunde im PET/CT wurden bei 83 Pat. detektiert, was zu zusätzlichen Untersuchungen bei 65 Pat. führte. Komplikationen bei der Laparoskopie traten bei 3 Pat. auf. Die Verzögerung durch die zusätzlichen beiden diagnostischen Methoden belief sich auf 19 Tage im Mittel.

Kommentar: Die Autoren ziehen aus den Ergebnissen die Schlussfolgerung, dass die Staging-Laparoskopie ein wichtiges Diagnostikum im Staging des Magenkarzinoms ist, nicht jedoch die PET/CT. Dies entspricht auch den Empfehlungen der S3-Leitlinie „Magenkarzinom“ (32).

2.2.4 Therapie des Magenkarzinoms

2.2.4.1 (Neo)adjuvante und perioperative Therapie

Die perioperative Therapie beim Magenkarzinom setzt sich aus einem prä- und einem postoperativen Chemotherapieblock zusammen. Im Durchschnitt erhält aber circa nur die Hälfte der operierten Pat. eine postoperative Chemotherapie (postC), so dass der zusätzliche onkologische Effekt der postC unklar ist. Ziel der Studie (33) war es zu überprüfen, ob eine präoperative Chemosensitivität mit dem postoperativen Überleben assoziiert war. Dazu wurden Pat. mit einem Stadium II und III Magenkarzinom, die vor der kurativ intendierten Magenresektion eine präoperative Chemotherapie erhalten hatten, aus der National Cancer Database analysiert. Die präoperative Chemosensitivität wurde definiert als „sehr sensitiv“ (ypT0N0), „sensitiv“ (pTNM < cTNM, ypT0N0 ausgeschlossen) und „refraktär“ (pTNM ≥ cTNM).

2.382 Pat. wurden in die Studie aufgenommen. Der Großteil der Pat. (1.524 Pat.; 64 %) erhielt keine postC. 1.483 Tumore (62 %) waren refraktär, 31 % sensitiv (n = 727) und sehr sensitiv 7 % (n = 172). Patienten mit höherem Alter (OR 0,99; 95 %-CI: 0,97–1,00), Komorbidität (OR, 0,71; 95 %-CI: 0,57–0,90), längerer Zeit zwischen Chemotherapiebeginn und Operation (OR, 0,99; 95 %-CI: 0,97–1,00), geringerer Empfindlichkeit gegenüber präoperativer Chemotherapie (sehr empfindlich vs. refraktär OR, 0. 58; 95 %-CI: 0,37–0,89; empfindlich vs. refraktär OR, 0,96; 95 %-CI: 0,76–1,20), und ein längerer chirurgischer Krankenhausaufenthalt (OR, 0,95; 95 %-CI: 0,93–0,97) hatten eine signifikant geringere Wahrscheinlichkeit, eine postC zu erhalten. Die postC war in der gesamten Gruppe nicht mit einem verbesserten Überleben verbunden (HR 0,88; 95 %-CI: 0,75–1,02). Patienten mit refraktärer Erkrankung hatten das schlechteste Überleben im Vergleich zu Patienten mit empfindlicher Erkrankung (HR, 0,39; 95 %-CI: 0,32–0,46) und solchen mit sehr empfindlicher Erkrankung (HR, 0,12; 95 %-CI: 0,07–0,20). Die präoperative Chemosensitivität war signifikant mit dem Überlebensvorteil der PC verbunden (P für Interaktion = 0,03). PostC war signifikant mit einer längeren Überlebenszeit bei Patienten mit empfindlicher Erkrankung verbunden (5-Jahres-Überlebensrate, 73,8 % in der postC-Gruppe gegenüber 65,0 % in der Gruppe ohne postC; HR, 0,64; 95 %-CI: 0,46–0,91), aber nicht bei denen mit sehr empfindlicher Erkrankung (5-Jahres-Überlebensrate, 80,0 % in der postC-Gruppe gegenüber 90,8 % in der Gruppe ohne postC; HR, 2,45; 95 %-CI: 0,81–7,43) und bei Patienten mit refraktärer Erkrankung (5-Jahres-Überlebensrate, 41,8 % in der postC-Gruppe gegenüber 40,7 % in der Gruppe ohne PC; HR, 0,93; 95 %-CI: 0,79–1,10).

Eine adjuvante Chemotherapie nach D2-Gastrektomie ist in Asien Standard bei resektablem lokal fortgeschrittenem Magenkarzinom (LAGC). Auf der Grundlage positiver Ergebnisse für die perioperative Chemotherapie in europäischen Phase-III-Studien wurde in der koreanischen Phase-III-Studie PRODIGY **(34)** untersucht, ob die neoadjuvante Behandlung mit Docetaxel, Oxaliplatin und S-1 (DOS) gefolgt von einer Operation und adjuvantem S-1 die Ergebnisse im Vergleich zur Standardbehandlung bei koreanischen Patienten mit resezier-

barem LAGC des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (T2-3N+ oder T4 jedes N) verbessern könnte.

266 Pat. wurden entweder einer D2-Operation mit anschließender adjuvanter S-1-Behandlung (40–60 mg oral zweimal täglich an den Tagen 1–28 alle 6 Wochen für acht Zyklen; SC-Gruppe) oder einer neoadjuvanten DOS-Behandlung (Docetaxel 50 mg/m^2, Oxaliplatin 100 mg/m^2 intravenös an Tag 1, S-1 40 mg/m^2 oral zweimal täglich an den Tagen 1–14 alle 3 Wochen für drei Zyklen) vor der D2-Operation zugewiesen, gefolgt von adjuvanter S-1-Behandlung (CSC-Gruppe). Das primäre Ziel war das progressionsfreie Überleben (PFS) mit CSC im Vergleich zu SC.

Nach einer medianen Nachbeobachtung von 38,6 Mo. verbesserte CSC das PFS gegenüber SC (HR 0,70; Log-Rank p = 0,023). Die Behandlungen waren gut verträglich. Zwei unerwünschte Ereignisse des Grades 5 (febrile Neutropenie und Dyspnoe) traten während der neoadjuvanten Behandlung auf.

Kommentar: Diese Studie hat gezeigt, dass die neoadjuvante DOS-Chemotherapie als Teil der perioperativen Chemotherapie bei koreanischen Patienten mit LAGC wirksam und verträglich ist. Das Konzept der perioperativen Chemotherapie ist also auch in Asien wirksam.

In einer chinesischen Studie **(35)** wurde die Wirksamkeit von perioperativem bzw. postoperativem S-1 und Oxaliplatin (SOX) im Vergleich zu postoperativem Capecitabin und Oxaliplatin (CapOx) bei Patienten (n = 1022) mit lokal fortgeschrittenem Adenokarzinom des Magens oder des EGJ nach D2-Gastrektomie (cT4a N+ M0 oder cT4b jedes N M0) untersucht. Es bestanden 3 Therapiegruppen:

1. adjuvant CapOx (acht postoperative Zyklen) (n = 345)

2. adjuvant SOX (acht postoperative Zyklen mit Oxaliplatin am ersten Tag eines jeden 21-Tage-Zyklus plus oralem S-1 40–60 mg zweimal täglich) (n = 340)

3. perioperativ SOX (drei Zyklen präoperativ und fünf Zyklen postoperativ, gefolgt von drei Zyklen S-1-Monotherapie) (n = 337)

Das 3-J.-DFS betrug 51,1 % in Gruppe 1, 56,5 % in Gruppe 2 und 59,4 % in Gruppe 3 (HR 0,77 (p = 0,028) für perioperatives SOX im Vergleich zu adjuvantem CapOx und 0,86 (p = 0,17) für adjuvantes SOX im Vergleich zu adjuvantem CapOx).

Kommentar: Auch diese Studie stellt eine Bestätigung des perioperativen Therapieansatzes dar.

Postoperative Chemotherapie vs. postoperative Radiochemotherapie: CRITICS-Studie

In einer randomisierten Phase-III-Studie (36) an 56 Kliniken in den NL, Schweden und Dänemark wurden 788 Patienten mit resektablen Adenokarzinomen des Magens oder des ösophagogastralen Übergangs (Ib-IVa) vor Therapiebeginn in eine Gruppe mit perioperativer Chemotherapie (CT) und eine Gruppe mit präoperativer Chemotherapie und postoperativer Radiochemotherapie (RCT) randomisiert. Die Chirurgie sah eine radikale Resektion des Primärtumors und mindestens eine D1-Lymphknotendissektion vor. Die post-

operative Therapie startete 4–12 Wochen nach der Operation. In der Chemotherapiegruppe wurden jeweils 3 Zyklen mit Epirubicin, Cis- oder Oxaliplatin und Capecitabin im Abstand von 3 Wochen appliziert. Die Chemoradiotherapiegruppe erhielt postoperativ eine Bestrahlung mit 45 Gy in 25 Fraktionen á 1,8 Gy über 5 Wochen kombiniert mit Cisplatin und Capecitabin. In die aktuelle Analyse wurden nur die per Protokoll behandelten Pat. aufgenommen. Eine früher schon durchgeführte Intention-to-treat-Analyse hatte keinen Unterschied im Überleben gezeigt (CT: 43 Monate; RCT: 37 (HR 1,01; 0,84–1,22; p = 0,90)).

Von den 788 Patienten begannen 478 die postoperative Behandlung gemäß dem Protokoll, 233 (59 %) Patienten in der CT-Gruppe und 245 (62 %) Patienten in der RCT-Gruppe. Die Patienten- und Tumormerkmale zwischen den Gruppen vor Beginn der postoperativen Behandlung waren nicht unterschiedlich. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 6,7 Jahren seit Beginn der postoperativen Behandlung betrug das 5-Jahres-Gesamtüberleben 57,9 % (95 %-CI: 51,4–64,3 %) in der CT-Gruppe gegenüber 45,5 % (95 %-CI: 39,2–51,8 %) in der CRT-Gruppe (bereinigte HR CRT vs. CT: 1,62 (1,24–2,12), p = 0,0004).

Kommentar: Die Per-Protokoll-Analyse der CRITICS-Studie zeigte, dass die postoperative CT-Gruppe ein signifikant besseres 5-Jahres-Gesamtüberleben hatte als die RCT-Gruppe. Dies ist ein weiteres Argument für die Durchführung einer perioperativen Chemotherapie. Eine Intensivierung der postoperativen Behandlung mittels Radiotherapie bringt keine Vorteile.

2.2.4.2 Palliative Therapie

Nivolumab plus Chemotherapie als Erstlinientherapie: CheckMate-649-Studie

In die CheckMate-649-Studie **(37)** wurden nicht-vorbehandelte Pat. (n = 1.581) mit einem HER-2 negativen Adenokarzinom des Magens (70 %)/GEJ (16 %)/Ösophagus (13 %) unabhängig vom PD-L1-Status aufgenommen. Sie wurden in 3 Gruppen randomisiert: **Gruppe 1** (n = 789): Nivolumab 360 mg alle 3 Wo. oder 240 mg alle 2 Wo. plus Chemotherapie (XELOX alle 3 Wo. oder FOLFOX alle 2 Wo.); **Gruppe 2**: Nivolumab plus Ipilimumab; **Gruppe 3** (n = 792): alleinige Chemotherapie. Im Verlauf der Studie wurde die Primärpopulation auf Patienten geändert, deren Tumore einen CPS ≥ 5 aufwiesen. Der primäre Endpunkt für den Vergleich Gruppe 1 und 3 waren das OS oder das DFS bei Pat. mit einem CPS ≥ 5 im Tumor. Die PD-L1-Immunhistochemie wurde in 2 Zentrallaboratorien mit dem 28–8 pharmDx Assay (Dako) gemessen. CPS wurde definiert als Anzahl der PD-L1-positiven Tumorzellen/Lymphozyten/Makrophagen dividiert durch die Anzahl vitaler Tumorzellen multipliziert mit 100.

In der Publikation werden die Daten für die Gruppe 1 und 3 übermittelt. 473 Pat. (60 %) in Gruppe 1 und 482 Pat. (61 %) in Gruppe 3 hatten Tumore mit einem PD-L1 CPS ≥ 5. Nach einem medianen Follow-up von 11–13 Mo. war das OS in Gruppe 1 hochsignifikant besser als in Gruppe 3 (HR 0,71; 98,4 %-CI: 0,59–0,86 %) (med. OS 14,4 vs. 11,1 Mo.) **(Abb. 4)**, dies galt auch für das PFS (HR 0,68) für Tumoren mit einem CPS ≥ 5. Auch bei einem CPS ≥ 1 zeigten sich signifikante Verbesserungen im OS und im PFS, dies galt letztendlich auch für alle randomisierten Pat. Grad 3 und 4. Toxizitäten wurden bei 59 % der Gruppe 1 und bei 44 % der Gruppe 3 beobachtet.

Kommentar: Die EMA sprach im September 2021 eine Zulassung von Nivolumab in Kombination mit einer Platin-/Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie zur Erstlinientherapie bei Pat. mit einem HER-2 negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinom des Magens/GEJ/ Ösophagus mit einem PD-L1 CPS ≥ 5 aus.

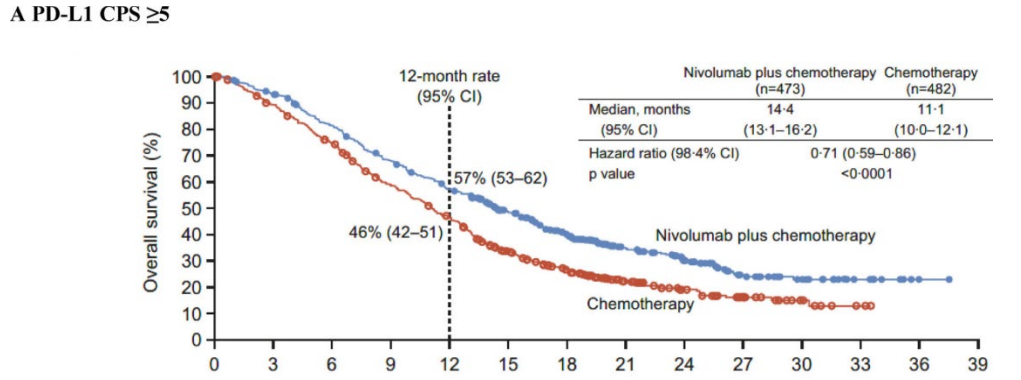


Abb. 4: Gesamtüberleben Nivolumab plus Chemotherapie vs. alleinige Chemotherapie in der CheckMate-649-Studie für Pat. mit einem PD-L1 CPS ≥ 5. Janjigian YY, et al., Lancet. 2021; 398: 27–40. **(37)**

2.3 Kolorektum

2.3.1 Adenome und Polypen

Reduzierte Überwachung nach Polypektomie von Niedrigrisiko-Adenomen: Evaluation der britischen Post-Polypektomie Überwachungsempfehlungen von 2020

In der aktuell gültigen britischen Leitlinie zur Überwachung nach Polypektomie **(38)** wird empfohlen, dass eine koloskopische Kontrolle nach 3 Jahren durchgeführt wird bei Hochrisikopatienten, die wie folgt definiert sind:

– ≥ 2 neoplastische Polypen, von denen 1 fortgeschritten ist (≥ 10 mm oder mit HGD, serratierter Polyp ≥ 10 mm oder mit Dysplasie)

– ≥ 5 neoplastische Polypen

– oder ein einzelner nicht-gestielter Polyp ≥ 20 mm

Pat., deren Polypen diese „Hochrisiko"-charakteristika nicht aufweisen, sollen als „Niedrigrisiko"-Patienten an dem normalen Screeningprogramm teilnehmen.

In einer Kohorte von 21.318 Pat. mit Polypektomie überwiegend von 2000–2017 wird retrospektiv analysiert, ob diese neuen Empfehlungen adäquat sind. Pat., bei denen die Koloskopie inkomplett war oder sich durch eine schlechte Vorbereitung auszeichnete, wurden von der Studie ausgeschlossen. 11.604 Pat. nahmen an Kontrollen teil, 9.714 Pat. nicht. 368 KRK (1,73 %) traten in dieser Kohorte im Verlauf auf (medianes Follow-up 10,1 J.). Karzinomrisikofaktoren

umfassten ein Alter ≥ 55 J., ≥ 2 neoplastische Polypen, Adenome mit tubulovillöser, villöser oder unbekannter Histologie, HGD und proximale Polypenlokalisation. Im Vergleich zur Normalbevölkerung war die KRK-Inzidenz ohne Überwachung höher bei Adenomen mit HGD (SIR 1,74) und bei ≥ 2 neoplastischen Polypen, von denen 1 fortgeschritten war (SIR 1,39). Für „Niedrigrisiko"-Patienten (71 %) und „Hochrisiko"-Patienten (29 %) betrug die SIR ohne Überwachung 0,75 (0,63–0,88) bzw. 1,30 (1,03–1,62). Für „Hochrisiko"-Patienten reduzierte sich die SIR auf 1,22 (0,91–1,60) nach der ersten Kontroll-Koloskopie.

Kommentar: Aus diesen Beobachtungen schlussfolgern die Autoren, dass die im Umfang reduzierten Überwachungsempfehlungen nach Polypektomie von 2020 adäquat sind und dass „Niedrigrisiko"-Patienten mittels nicht-invasivem Screening (FIT alle 2 Jahre für Personen 60–74 J.) geführt werden können. Sie gehen von einer Reduktion der Überwachungskoloskopien nach Polypektomie durch die Änderungen der Überwachung von circa 80 % aus.

Überwachungsintervalle nach Polypektomie: Metaanalyse

In den USA werden als Niedrigrisiko-Adenom (NRA) 1–2 tubuläre Adenome < 10 mm und mit LGD definiert. Aktuell wird hier eine gegenüber früher schon im Intervall verlängerte Kontrollkoloskopie nach 7–10 Jahren empfohlen. Bei Hochrisiko-Adenom (HRA; Adenome mit villöser Histologie, HGD oder ≥ 10 mm oder ≥ 3 Adenome) soll eine Kontrolle nach 3 Jahren erfolgen.

In dieser Metaanalyse **(39)** werden die Inzidenz und die Mortalität eines metachronen KRK bei Patienten ohne Adenom, mit einem NRA und einem HRA in der Indexkoloskopie analysiert. Eingeschlossen wurden 12 Kohortenstudien (4 davon prospektiv) mit 510.019 Pat. (mittl. Alter 59,2 J.; mittl. Follow-up 8,5 J.). Die KRK-Inzidenz/10.000 Personenjahre war geringfügig höher für Personen mit einem NRA verglichen zu Personen ohne Adenom (4,5 vs. 3,4; OR 1,26, 95 %-CI: 1,06–1,51), aber signifikant höher für Personen mit einem HRA (13,8 vs. 3,4; OR 2,92; 95 %-CI: 2,31–3,69), auch verglichen zu Personen mit einem NRA (13,81 vs. 4,5; OR, 2,35; 95 %-CI: 1,72–3,20). Allerdings war die KRK-Mortalität zwischen den Gruppen „NRA" und „kein Adenom" nicht unterschiedlich (OR 1,15; 95 %-CI: 0,76–1,74), aber bei Personen mit einem HRA verglichen zu NRA signifikant erhöht (OR 2,48; 95 %-CI: 1,30–4,75): Dies galt noch stärker im Vergleich der HRA mit der Gruppe „kein Adenom" (OR 2,69; 95 %-CI: 1,87–3,87).

Kommentar: Auch im Gastro Update 2021 wurden schon 3 große Kohortenstudien mit vergleichbaren Ergebnissen vorgestellt. In dieser aktuellen Metaanalyse ist das Risiko, an einem KRK zu versterben, zwischen den Gruppen „NRA" und „kein Adenom" nicht unterschiedlich. Vergleichbar zu der oben referierten britischen Studie schlussfolgern die Autoren dieser Metaanalyse, dass die Nachsorge nach Entfernung eines Niedrigrisiko-Adenoms in der Indexkoloskopie genauso wie bei Personen ohne Adenom sein sollte.

2.3.2 Hereditäre Syndrome

FAP und HNPCC

Eine internationale Kohortenstudie (40) untersuchte das Auftreten von duodenalen Adenomen und Karzinomen bei der autosomal rezessiv vererbten MUTYH-assoziierten Polyposis (MAP). In einer Kohorte von 394 Pat. wurde

mindestens eine ÖGD durchgeführt, bei der im Median 3 duodenale Adenome diagnostiziert wurden. Verlaufsendoskopien (n = 575) erfolgten bei 220 Pat. Dabei entwickelten 38 von 183 initial Adenom-freien Pat. ein Adenom. Insgesamt wurde bei 95 der 394 Pat. ein Adenom gefunden (24,1 %). In Europa traten Polypen besonders bei dem Y179C- und G396D-Genotyp auf. Im Vergleich zur klassischen FAP mit 65–90 % duodenaler Polypen treten duodenale Polypen somit bei der MAP weniger häufig auf. Die Spigelman-Einteilung der duodenalen Polypen hilft bei der Risikostratifizierung bei der MAP jedoch nicht: die duodenalen Karzinome bei der MAP wiesen keine Spigelman-Klassifikation IV auf.

Zur Reduktion von Polypen bei der FAP werden in einer randomisierten japanischen Studie (41) 4 Gruppen randomisiert untersucht:

1. Acetylsalicylsäure 100 mg/d plus Mesalazin 2 g/d

2. Acetylsalicylsäure plus Mesalazin-Placebo

3. Acetylsalicylsäure-Placebo plus Mesalazin

Vor dem Beginn der Intervention wurden alle Polypen ≥ 5 mm endoskopisch entfernt. Die Behandlung wurde bis 1 Wo. vor einer erneuten Koloskopie nach 8 Mo. fortgesetzt. 102 Pat. im Alter von 16–70 J. wurden entweder Acetylsalicylsäure oder Acetylsalicylsäure-Placebo (n = 52) oder Mesalazin oder Mesalazin-Placebo (n = 50) zugewiesen. 50 % der Pat. unter Acetylsalicylsäure-Placebo entwickelten zum Zeitpunkt 8 Mo. kolorektale Polypen ≥ 5 mm im Vergleich zu 30 % der Pat. unter Acetylsalicylsäure (OR 0,37; 95 %-CI: 0,16–0,86). Die Prozentsätze beliefen sich auf 42 % unter Mesalazin-Placebo und 38 % unter Mesalazin (OR 0,87; 95 %-CI: 0,38–2,00).

Kommentar: Ein erster Hinweis darauf, dass niedrig dosiertes Aspirin das Wiederauftreten von kolorektalen Adenomen bei der FAP zu verhindern vermag. Sollte dieses Ergebnis durch eine Studie mit größerer Fallzahl bestätigt werden, könnte die Einnahme von niedrigdosiertem Aspirin eine neue Präventionsmöglichkeit bei der FAP darstellen.

2.3.3 Prävention und Epidemiologie

2.3.3.1 Prävention

Eine gesunde Lebensweise reduziert das KRK-Risiko

Eine „Umbrella meta-analysis“ von Metaanalysen, in die nur prospektive Observationsstudien aufgenommen wurden (42), untersucht die Assoziation von diätetischen Faktoren und der Inzidenz des KRK. Die Evidenz wurde graduiert in „überzeugend, hoch suggestiv, suggestiv, schwach und nicht signifikant“. Die Suche in MEDLINE, Embase und der Cochrane Library ergab 45 einzuschließende Metaanalysen mit 109 untersuchten Assoziationen. Die primäre Analyse ergab 4,6 % überzeugende, 1,8 % hoch suggestive, 9,2 % suggestive, 16,5 % schwache Assoziationen. Der Verzehr von rotem Fleisch (hoch vs. niedrig) und Alkoholgenuss (≥ 4 Drinks/d vs. keinen oder gelegentliche Drinks) erhöhte die KRK-Inzidenz. Eine protektive Wirkung hatten der hohe Verzehr von Ballaststoffen, Calcium und Joghurt.

Kommentar: Eine ausführliche Metaanalyse, die die bisherigen Empfehlungen stützt!

2.3.3.2 Epidemiologie

Erhöhen PPIs die Inzidenz kolorektaler Karzinome?

Wie schon im Kapitel Magenkarzinom (vgl. 2.2.1) untersucht die gleiche Autorengruppe (43) mit Hilfe des United Kingdom Clinical Practice Research-Datenregisters, ob die Einnahme von PPIs oder von H2-Blockern die Inzidenz des KRK beeinflusst. Die Kohorte umfasste 1.293.749 und 292.387 Personen, die im Zeitraum 1990–2018 mit einer PPI oder H2-Blocker-Therapie begannen; das Follow-up lief bis 2019 (Median: 4,9 J.). Insgesamt führte die Einnahme von PPIs nicht zu einer Erhöhung der KRK-Inzidenz verglichen mit Einnahme von H2-Blockern (HR 1,02). Mit zunehmender Dauer der Einnahme erhöhte sich jedoch das KRK-Risiko: < 2 Jahre HR 0,93 (95 %-CI: 0,83–1,04); 2–4 Jahre HR 1,45 (95 %-CI: 1,28–1,60); ≥ 4 Jahre HR 1,60 (95 %-CI: 1,42–1,80). Ähnliche Verläufe wurden in Abhängigkeit von der kumulativen Dosis berechnet. Die „Number needed to harm“ nach 5 bzw. 10 J. Follow-up betrug 5.343 bzw. 792.

Eine Fall-Kontroll-Studie der Kaiser Permanente-Gruppe (44) untersuchte einen möglichen Einfluss einer PPI-Einnahme mit Hilfe von 10 gematchten Kontrollen pro Tumorpatient (Magenkarzinom: 1.233; KRK: 18.595; Leberzellkarzinom: 2.329; Pankreaskarzinom: 567). Die Einnahme von PPIs ≥ 2 Jahre führte nicht zu einer Inzidenzerhöhung bei den unterschiedlichen Tumorarten (HR Magen: 1,05; Kolorektum: 1,05; Leber 1,14; Pankreas: 1,22) im Vergleich zu den gematchten Kontrollen ohne PPI-Einnahme. Untersuchungen mit einer PPI-Einnahme > 10 Jahre erbrachten keine konsistenten Ergebnisse, so dass in dieser Subgruppe weitere Analysen erforderlich sind.

Kommentar: Man hätte sich in der Studie aus Großbritannien eine dritte Gruppe ohne Einnahme von PPI oder H2-Blockern zusätzlich gewünscht. Die Studie lässt eine Erhöhung der KRK-Inzidenz unter langfristiger PPI-Therapie vermuten. Eine Metaanalyse (45) von 3 Kohorten- und von 6 Fall-Kontroll-Studien mit 1.036.438 Personen ergab keine statistisch zu belegende Assoziation, wenn nach „Einnahme“ oder „Nicht-Einnahme“ analysiert wurde (OR 1,26; p = 0,166). Wenn PPIs jedoch länger als 5 Jahre genommen wurden, ergab sich ein gering erhöhtes Risiko (OR 1,19; 95 %-CI: 1,09–1,31; p < 0,001). Die Autoren weisen jedoch darauf hin, dass die zu niedrige Qualität der in die Metaanalyse eingegangenen Studien eine definitive Aussage nicht zulässt.

Kolorektales Karzinom bei jüngeren Patienten unter 50 Jahre

In den westlichen Industriestaaten steigt die Inzidenz des KRKs bei Patienten unter 50 J. an. In den USA ist jeder 7. Patient mit KRK unter 50 J. („early onset colorectal cancer“; EO KRK) zum Zeitpunkt der Diagnose (46). Im Zeitraum 1992–2016 stieg die Inzidenz des KRK in der Altersgruppe 20–49 Jahre um fast 45 % an. Auffallenderweise stieg in dieser Altersgruppe auch die KRK-Mortalität an, während sie bei älteren Pat. sank. Life-style-Faktoren wie westliche Diät, Inaktivität, Übergewicht und das metabolische Syndrom scheinen das Risiko, an einem „early-onset colorectal cancer“ zu erkranken, zu erhöhen.

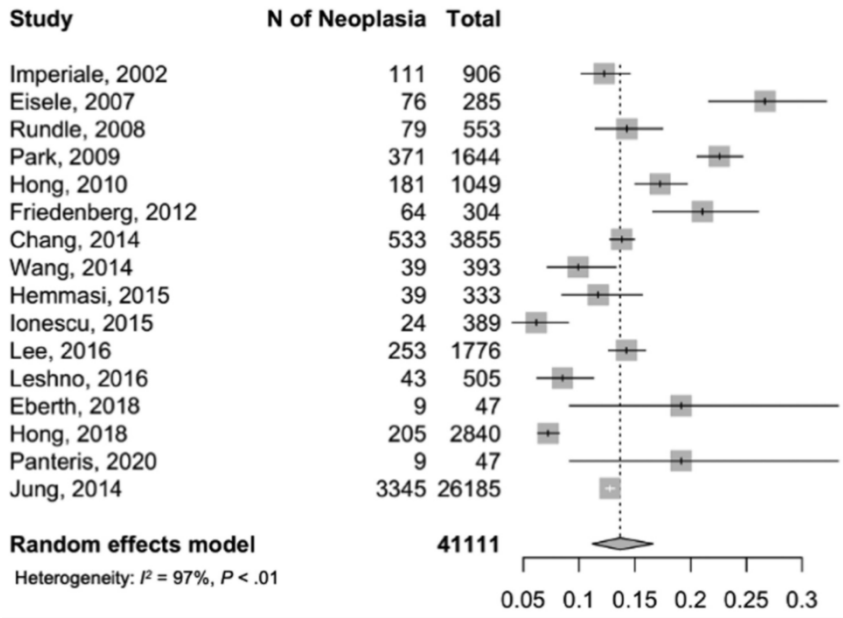


Abb. 5: Prävalenz der kolorektalen Neoplasien bei unter 50-Jährigen. Es fällt bei einem Mittelwert von 13,7 % eine erhebliche Schwankungsbreite der Ergebnisse auf. Kolb JM, et al., Gastroenterology 2021;161:1145–1155). (49)

Diese in der Metaanalyse geäußerte Vermutung wird durch die Ergebnisse einer amerikanischen Studie (Nurses' Health Study II (1991–2015), n = 95.464) unterstützt (47). Der Verzehr von zuckergesüßten Soft-Getränken war ein eindeutiger Risikofaktor für die Entstehung eines EO KRK. Der Verzehr von Softdrinks mit Zuckerersatzstoffen führte nicht zu einer Erhöhung des KRK-Risikos. In einer anderen amerikanischen Studie (48) stellt das metabolische Syndrom einen Risikofaktor für das EO KRK dar (HR 1,25). Dies betraf das proximale und das distale KRK, jedoch nicht das Rektumkarzinom.

In einer anderen Metaanalyse aus 17 Studien (49) wird die Prävalenz der kolorektalen Neoplasien in einer Koloskopie bei Pat. unter 50 Jahre ohne Risikofaktoren (n = 51.811) im Vergleich zur Altersgruppe 50–59 J. berechnet. Bei Pat. unter 50 J. fanden sich in 13,7 % kolorektale Neoplasien **(Abb. 5)**, in 2,2 % fortgeschrittene Neoplasien und in 0,05 % ein KRK. Das männliche Geschlecht stellte einen Risikofaktor für EO-Neoplasien dar (Männer: 13,4 %; Frauen 8,6 %). Die Rate an EO-Neoplasien war am höchsten in den USA mit 15,6 %, gefolgt von Europa mit 14,9 %, Ostasien mit 13,4 % und dem Mittleren Osten mit 9,8 %. Kolorektale Neoplasien fanden sich bei 17,8 % der 45–49-Jährigen und bei 24,8 % der 50–59-Jährigen (p = 0,04). Eine amerikanische Studie aus Connecticut **(Abb. 6)** demonstriert auch die unterschiedlichen KRK-Inzidenzraten zwischen der Altersgruppe 25–49 J. und 50–84 J. (50).

Kommentar: Aus dieser Metaanalyse ziehen die Autoren den Schluss, dass es diskutiert werden sollte, dass Screening auf die Altersgruppe der 45–49-Jährigen auszudehnen. Entsprechend hat sich schon die American Cancer Society positioniert. Allerdings weisen die Autoren auch darauf hin, dass weitere Studien – auch mit größeren Fallzahlen – erforderlich sind, bevor endgültige Schlussfolgerungen gezogen werden können. Dies wird unterstützt durch die nicht unbeträchtliche Heterogenität der Neoplasieprävalenz in den herangezogenen Studien **(s. Abb. 5).**

2.3.4 Screening

Reduktion des kolorektalen Karzinoms in Deutschland

Die Arbeitsgruppe um Brenner (51) untersuchte die KRK-Inzidenz von 2000–2016 und die Mortalität von 2000–2018. Die altersstandardisierte KRK-Inzidenz ging bei Männern um 22,4 % und bei Frauen um 25,5 % zurück. Die Mortalität sank bei Männern um 35,8 % und bei Frauen um 40,5 %. Trotz der demografischen Entwicklung verminderte sich die Zahl der Neuerkrankungen und der Todesfälle von 60.400 auf 58.000/Jahr bzw. von 28.700 auf 24.200/Jahr. Der Inzidenzrückgang war in der Altersgruppe ab 55 J. am stärksten ausgebildet. Die Inzidenz proximaler Karzinome blieb bei Männern konstant, bei Frauen reduzierte sie sich nur um 7,0 %. Dahingegen verminderte sich die Inzidenz von Karzinomen im distalen Kolon und im Rektum bei Männern um 34,5 % bzw. 26,2 % und bei Frauen um 41,0 % bzw. 27,9 %. Bei den proximalen Tumoren wurde jedoch eine erhebliche Verschiebung der Inzidenz hin zu früheren Stadien beobachtet (Anstieg Stadium I von 12 auf 19 %).

Kommentar: In der Diskussion führen die Autoren die positiven Entwicklungen vor allem auf die Vorsorgekoloskopie zurück. Aber auch andere Faktoren wie diagnostische Koloskopie und Stuhlbluttest werden hier sicherlich einen Beitrag geleistet haben.

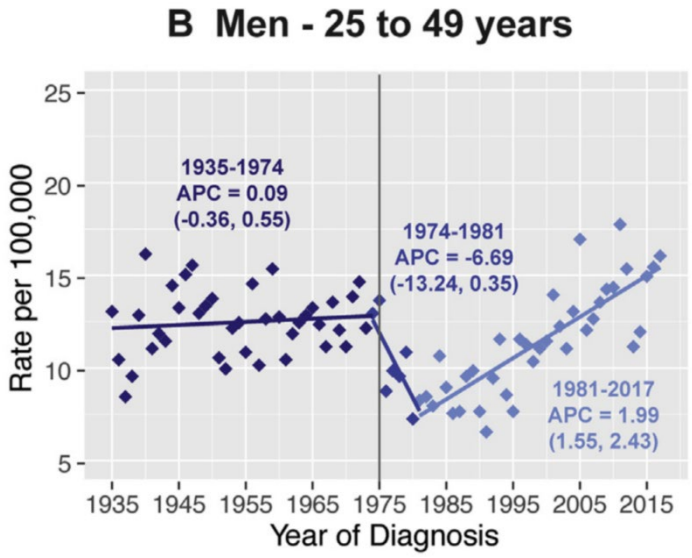


Abb. 6: Inzidenzraten kolorektaler Karzinome in der männlichen Altersgruppe 25–49 Jahre in Abhängigkeit vom Diagnosejahr. Seit 1981 steigen die Raten in dem Connecticut-Tumorregister signifikant an. APC = jährliche prozentuale Änderung. Kehm RD, et al., Gastroenterology 2021;161:1060-1062. (50)

Niedriges Neoplasierisiko nach negativer Koloskopie: Langzeituntersuchungen

Die Gruppe um Brenner **(52)** untersucht, ob bei Personen ohne Risikofaktoren das Screeningintervall nach einer negativen Koloskopie über das 10 Jahresintervall hinaus verlängert werden könnte. Dazu greifen sie auf ein gut charakterisiertes Kollektiv von 2.456 Personen mit negativer Koloskopie aus der KolosSal-Studie (“Effektivität der Früherkennungs-Koloskopie: Eine Saarland-weite Studie”) zu. Die mediane Zeit seit der letzten Koloskopie betrug 10 Jahre.

Diese Personen werden verglichen mit 12.033 Personen mit erstmaliger Koloskopie. Innerhalb von 20 Jahren nach negativer Koloskopie lag die Prävalenz einer fortgeschrittenen Neoplasie bei 5,5 % verglichen mit 12,6 % bei den Personen ohne vorangegangene Koloskopie (Prävalenzrate 0,45). Die Prävalenz zeigte geringe Variationen im Zeitverlauf nach negativer erster Koloskopie. Selbst nach einem Zeitraum von ≥ 20 Jahren lag die Prävalenz fortgeschrittener Neoplasien nach negativer Koloskopie mit 7,4 % noch um 41 % niedriger verglichen mit Personen ohne vorangegangene Koloskopie. Die Prävalenz des KRK lag bei 0,4 % nach negativer Koloskopie und bei 1,5 % ohne vorangegangene Koloskopie.

In der schwedischen ESPRESSO-Kohortenstudie **(53)** aus dem Zeitraum 1965–2016 wurden 88.798 Personen mit normaler Mukosa bei der ersten Koloskopie mit 424.150 gematchten Referenzpersonen verglichen. In der normalen Gruppe bzw. in der Referenzgruppe betrug die 20-J.-KRK-Inzidenz 3,03 bzw. 4,53 (HR 0,62) und die 20-J.-KRK-Mortalität 0,89 bzw. 1,54 % (HR 0,56). Über den gesamten Beobachtungszeitraum war eine niedrigere Karzinominzidenz und -mortalität zu beobachten. Die Autoren schlussfolgern, dass die Ergebnisse nahelegen, das Screeningintervall nach normaler Indexkoloskopie über die aktuell gültigen 10 Jahre hinaus zu verlängern.

Kommentar: Diese aktuelle Auswertung der saarländischen Studie bestätigt eine Metaanalyse der Brenner-Gruppe aus 28 Studien, in der die Rate an fortgeschrittenen Neoplasien innerhalb von 10 Jahren nach einer negativen Koloskopie bei ungefähr 3 % liegt. Dieser Prozentsatz wurde auch in der schwedischen Studie beobachtet.

Interessant wird es sein zu sehen, wie sich bezüglich des Kontrollintervalls nach normaler Indexkoloskopie ohne Personenrisikofaktoren die in Überarbeitung befindliche deutsche S3-Leitlinie positionieren wird.

Screeningstrategien: Sigmoidoskopie vs. wiederholter FIT

Eine norwegische Studie **(54)** untersucht randomisiert die Screening-Effektivität einer einmaligen Sigmoidoskopie (n = 69.195) vs. zweijährliche Durchführung eines FITs (n = 70.096) im Zeitraum von 2012–2019. Eingeschlossen wurden Personen mit einem Alter von 50–74 Jahren, die per Brief zur Studie eingeladen wurden. Eine Koloskopie wurde empfohlen, wenn bei der Sigmoidoskopie ein Polyp ≥ 10 mm, ≥ 3 Adenome, ein fortgeschrittenes Adenom oder ein KRK gefunden wurden bzw. bei einem positivem FIT (> 15 µg Hämoglobin/g Stuhl; OC-Sensor Diana). Die Daten wurden berechnet nach Randomisierung in beiden Gruppen und 2 durchgeführten FIT-Runden bzw. teilweiser Durchführung der 3. Runde. Die Einladung zur Studie erfolgte ohne Berücksichtigung der Tatsache, ob früher eine Koloskopie durchgeführt worden war.

Die Teilnehmerrate für die Sigmoidoskopie betrug 52 %, für den 1. FIT 58 % und kumulativ 68 % für 3 FIT-Runden. In der 1. FIT-Runde fiel der Test in 8,1 % positiv aus, die kumulativen Positivitätsraten für FIT 1 + 2 sowie FIT 1–3 betrugen 13,0 % sowie 16,2 %. 6.945 Teilnehmer der FIT-Gruppe wurden koloskopiert (9,9 %). In der Sigmoidoskopie-Gruppe wurde 9,4 % der Teilnehmer eine Koloskopie empfohlen, dieser Empfehlung folgten 97,6 %.

Im Vergleich zur Sigmoidoskopie war die KRK-Detektionsrate vergleichbar hoch in der 1. FIT-Runde (0,25 % vs. 0,27 %), aber höher nach 3 FIT-Runden (0,49 %

vs. 0,27 %; HR 1,87). Die Verteilung Stadium I/II vs. III/IV war vergleichbar. Fortgeschrittene Adenome wurden mittels Sigmoidoskopie häufiger entdeckt als mit dem 1. FIT (2,4 % vs. 1,4 %), wurden aber nach 3 FIT-Runden häufiger entdeckt (2,7 % vs. 2,4 %, HR 1,14). In den FIT-Gruppen war der Prozentsatz der fortgeschrittenen Adenome und Karzinome mit proximaler Lokalisation in den FIT-Gruppen höher als in der Sigmoidoskopie-Gruppe. Schwerwiegende Nebenwirkungen traten in der Sigmoidoskopie-Gruppe und in der FIT-Gruppe in vergleichbarer Häufigkeit auf (33 vs. 47; p = 0,13).

Kommentar: Das Screening mittels Sigmoidoskopie ist in der Lage, die kolorektale Karzinommortalität um 22–31 % und die Inzidenz um 18–26 % zu senken. Metaanalysen zeigen, dass der FOBT die Mortalität um 14 % verringert. Nach der noch begrenzten Datenlage ist auch der FIT in der Lage, die KRK-Inzidenz und -Mortalität zu senken.

Diese wichtige Arbeit wird durch ein Editorial begleitet (55). Informationen aus der norwegischen Studie zur Karzinommortalität und -inzidenz werden leider erst nach längerer Nachbeobachtung vorliegen. Die Ergebnisse dieser Studie zur Adenom- und Karzinomdetektion stimmen aber mit den Ergebnissen der im Gastro Update 2019 vorgestellten italienischen Studie aus Venetien überein (Zorzi M, et al., Gut 2018;67:2124–2130). Die repetitive Durchführung eines FIT kann somit als Alternative zur Screening-Koloskopie durchgeführt werden, wenn die vorhandenen Ressourcen die Nachfrage nach Koloskopien nicht bewältigen können, die Zahl der durchzuführenden Koloskopien durch die Bedingungen während der Coronapandemie reduziert werden müssen oder Patienten nach alternativen Screeningverfahren nachfragen.

2.3.5 Risikogruppen

2.3.5.1 Positive Familienanamnese

Mit Hilfe des ESPRESSO-Registers (Epidemiology Strengthened by histoPathology Reports in Sweden) wird das Risiko berechnet, in Abhängigkeit vom Vorhandensein von Polypen bei erstgradigen Verwandten (FDR) ein KRK zu entwickeln (56). In diese Studie gingen 68.060 Patienten mit einem KRK und 333.753 gematchte Kontrollen ein. Die adjustierten Ergebnisse werden in Tabelle 4 zusammengefasst:

Eine besonders starke Assoziation für ein „early onset“ KRK bestand bei ≥ 2 erstgradigen Verwandten (HR 3,34). Bei ≥ 2 erstgradigen Verwandten mit Polypen und einem KRK stieg das KRK-Risiko weiter an (HR 5,0).

2.3.5.2 Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen

Überwachungsstrategien bei CED – AGA Experten Review

Die AGA hat einen Experten Review publiziert (57), der die Diagnostik und Überwachung bei CED zusammenfasst. Im Wesentlichen entsprechen die Aussagen den deutschen Empfehlungen. Die wichtigsten Empfehlungen seien hier dargestellt:

1. Präkanzeröse kolorektale Läsionen bei CED sollten entweder als polypoid (2,5 mm groß), nicht polypoid (< 2,5 mm) oder unsichtbar (entdeckt bei nicht

gezielter Biopsie) unter Verwendung einer modifizierten Paris-Klassifikation beschrieben werden. Die älteren Begriffe Dysplasie-assoziierte Läsion oder Masse, adenomartige Masse und flache Dysplasie (wenn sie sich auf Dysplasie beziehen, die in nicht gezielten Biopsien entdeckt wird) sollten aufgegeben werden.

2. Das erste Koloskopie-Screening auf Dysplasien sollte 8–10 Jahre nach der Diagnose der Krankheit bei allen Menschen mit CED und unmittelbar nach der Diagnose einer PSC durchgeführt werden. Staging-Biopsien sollten aus mehreren Kolonsegmenten entnommen werden, um die histologische Krankheitsaktivität und -ausmaß zu beurteilen und künftige Überwachungsintervalle zu bestimmen.

3. Gezielte Biopsien sollten durchgeführt werden, wenn die Schleimhautbefunde verdächtig auf Dysplasie sind oder sich unerklärlicherweise von der umgebenden Schleimhaut unterscheiden. Die endoskopische Resektion ist der Biopsie vorzuziehen, wenn die Läsionen klar abgegrenzt sind und keine Anzeichen von invasivem Krebs oder submuköser Fibrose aufweisen. Schleimhautbiopsien um eine resezierte Läsion herum sind nicht erforderlich, es sei denn, es bestehen Bedenken hinsichtlich der Vollständigkeit der Resektion.

Parameter	Fälle	Kontrollen	HR
Keine Polypen bei FDR	62.318 91,6 %	314.893 94,3 %	1,00 (Ref.)
Polypen bei FDR	8,4 %	5,7 %	1,40
1 Polyp bei FDR	7,7 %	5,3 %	1,38
≥ 2 Polypen bei FDR	0,8 %	0,4 %	1,70
Alter ≥ 70 J. < 50 J.	 3,6 % 0,6 %	 2,5 % 0,4 %	 1,52 2,00
Fortgeschrittene Polypen bei FDR	3,2 %	1,9 %	1,44
Serratierte Polypen bei FDR	0,2 %	0,1 %	1,27
Tubuläre Adenome bei FDR	3,6 %	2,3 %	1,39
Villöse Adenome bei FDR	0,4 %	0,2 %	1,40

Tab. 4: Risiko, in Abhängigkeit vom Vorhandensein von Polypen bei erstgradigen Verwandten (FDR) ein KRK zu entwickeln. Song M, et al., BMJ 2021;373:n877. (56)

4. Die virtuelle Chromoendoskopie ist eine geeignete Alternative zur Farbstoffspray-Chromoendoskopie zum Nachweis von Dysplasien bei Personen mit CED, wenn eine hochauflösende Endoskopie verwendet wird.

5. Ausgedehnte, nicht gezielte Biopsien (etwa 4 Biopsien in angemessenen Abständen alle 10 cm) sollten aus der flachen kolorektalen Schleimhaut in zuvor von einer Kolitis betroffenen Bereichen entnommen werden, wenn die Weißlicht-Endoskopie ohne Sprühchromoendoskopie oder virtuelle Chromo-

endoskopie verwendet wird. Zusätzliche Biopsien sollten aus Bereichen mit früherer Dysplasie oder schlechter Sichtbarkeit der Schleimhaut entnommen werden. Nicht gezielte Biopsien sind nicht routinemäßig erforderlich, wenn die Chromoendoskopie oder virtuelle Chromoendoskopie unter Verwendung eines hochauflösenden Endoskops durchgeführt wird, sollten aber jedoch in Betracht gezogen werden, wenn eine Dysplasie oder eine primär sklerosierende Cholangitis in der Vorgeschichte vorliegt.

6. Nach einer negativen Screening-Koloskopie sollte alle 1–5 Jahre (hier ist die deutsche Leitlinie spezifischer!) eine Überwachungskoloskopie durchgeführt werden auf der Grundlage von Risikofaktoren für Darmkrebs unter Berücksichtigung der aktuellen und früheren Belastung durch Entzündungen des Dickdarms, Darmkrebs in der Familienanamnese, primär sklerosierende Cholangitis, kolorektale Dysplasien in der Vorgeschichte sowie Häufigkeit und Qualität der vorangegangenen Überwachungsuntersuchungen.

2.3.6 Diagnostik

Einflussfaktoren auf das Intervall zwischen Diagnose eines Karzinoms und Beginn der Behandlung

Mit Hilfe des SEER-Datenregisters (National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology, and End Results) werden Einflussfaktoren untersucht (58), die die Länge des Intervalls zwischen Diagnose eines KRK und Beginn der Therapie (= DTI) beeinflussen können. Eingeschlossen wurden 330.988 Personen mit einem Alter von 20–79 J. und der histologischen Diagnose eines KRK vom 1.1.2000–31.12.2016. Es wurden 2 Intervalle gebildet: < 1 Monat und ≥ 1 Monat. Das durchschnittliche DTI lag bei 0,6 Monaten. Es bestand eine signifikante Interaktion zwischen DTI und Rasse bzw. sozioökonomischem Status (SÖS) ($p < 0,001$). Innerhalb jedes SÖS-Status wiesen rassische/ethnische Minoritäten ein verlängertes DTI als Weiße auf.

Verlängertes Intervall bzw. Nicht-Durchführung einer Koloskopie nach positivem FIT erhöht das Mortalitätsrisiko

Aus der Arbeitsgruppe aus Venetien **(59)** stammt eine Arbeit, in der die kumulative 10-Jahres-KRK-Inzidenz und -Mortalität von FIT positiven Personen (> 20 µg Hb/g Stuhl, Alter 50–69 J.) untersucht wird, die eine Koloskopie durchführen ließen (Gruppe 1; n = 88.013) bzw. diese nicht durchführten (Gruppe 2; n = 23.410). Der Anteil von KRK, die innerhalb eines Jahres nach dem positiven FIT diagnostiziert wurden, war in Gruppe 1 hochsignifikant höher (90,1 vs. 62,9 %). In Gruppe 1 lag die 10-J.-KRK-Inzidenz bzw. -Mortalität bei 44,7/1.000 vs. 54,3/1.000 in Gruppe 2 bzw. bei 6,8/1.000 vs. 16,0/1.000 **(Abb. 7)**. Das Risiko, an einem KRK zu versterben, stieg somit um 103 % in Gruppe 2 an (HR, 2,03; 95 %-CI: 1,68–2,44).

In einer Studie der Veterans Administration (60) mit 204.733 Teilnehmern im Alter von 50–75 J. (natürlich mit 97 % Männern) zeigte sich, dass bei Personen, bei denen eine Koloskopie 13–15 Mo. nach einem positiven Stuhltest durchgeführt wurde, gegenüber einer Koloskopie 1–3 Mo. nach positivem Stuhltest ein um den Faktor 1,13 erhöhtes Karzinomrisiko vorlag. Dieses Risiko stieg mit zunehmendem Intervall weiter an (16–18 Mo. HR 1,25; 19–21 Mo. HR 1,28; 22–24 Mo. HR 1,26). Auch das Mortalitätsrisiko erhöhte sich bis zu einem Faktor

von 1,52. Der Anteil von Stadium-III/IV-Karzinomen stieg ab dem 16. Monat nach positivem FOBT/FIT an.

Kommentar: In der Studie der Veterans Administration werden leider sowohl FOBT- als auch FIT-Teste berücksichtigt. Eine Metaanalyse (61) weist den Zusammenhang zwischen Intervall bis zur Koloskopie und Tumorinzidenz nach einem positiven FIT nach. Eine schon 2020 referierte Arbeit (Lee YC, et al., Clin Gastroenterol Hepatol 2019;17:1332–1340) entspricht in der Tendenz diesen Aussagen. Ein zunehmendes Intervall (> 6 Mo.) zwischen positivem FIT-Test und Koloskopie führte in der damaligen Arbeit zur Tumorprogression. Daraus zogen die Autoren in der 2020 vorgestellten Studie die Schlussfolgerung, dass die Indikation „positiver FIT" bei der Terminierung einer Koloskopie bevorzugt zu berücksichtigen ist (am besten Termin innerhalb von 3–6 Mo.) – genau wie die Autoren der Metaanalyse. Dies wäre alleine aus juristischen Gründen auch anzuraten.

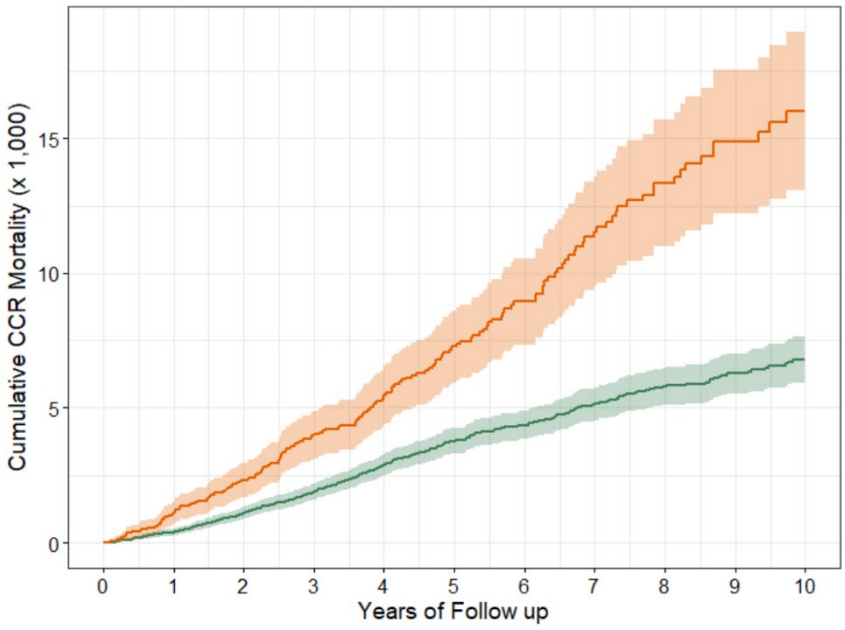


Abb. 7: Kumulative KRK-Mortalität bei Personen, die nach einem positivem FIT eine Koloskopie durchführten (untere Kurve) bzw. nicht durchführten (obere Kurve). Zorzi M, et al., Gut doi:10.1136/ gutjnl-2020-322192. **(59)**

2.3.7 (Neo)adjuvante Therapie

2.3.7.1 Adjuvante Therapie des Kolonkarzinoms

Dauer der adjuvanten Chemotherapie: Langzeitdaten der IDEA-Studie (3 vs. 6 Monate)

Zur Dauer der adjuvanten Chemotherapie wurde 2019 die planmäßig gepoolte Analyse von 6 randomisierten Phase-III-Studien (SCOT, TOSCA, Alliance/SWOG 80.702, IDEA France, ACHIEVE, HORG; n = 12.834 Pat.) der IDEA („International Duration Evaluation of Adjuvant Therapy") publiziert. Mit einem medianen Follow-up von 72 Mo. werden jetzt die Langzeitdaten vorgestellt (62). Die Studie war darauf ausgelegt, die Nicht-Unterlegenheit einer

3-monatigen vs. 6-monatigen adjuvanten FOLFOX/CAPOX-Chemotherapie zu zeigen. Die Nicht-Unterlegenheit wurde angenommen, wenn das 95 % Konfidenzintervall (CI) der Hazard Ratio (HR) unter 1,12 lag. 39,5 % der Pat. erhielten CAPOX. Es muss betont werden, dass keine Randomisation zwischen einer CAPOX- oder FOLFOX-Therapie stattfand. Der primäre Endpunkt war das 3-Jahre-krankheitsfreie-Überleben (DFS).

Eine Grad-3/4-Neurotoxizität trat signifikant seltener nach 3 als nach 6 Monaten Therapie auf (FOLFOX: 3 % vs. 16 %; CAPOX: 3 % vs. 9 %). Beim Vergleich drei vs. sechs Monate Therapie lag die 5-J.-OS-Rate bei 82,4 % und 82,8 % (HR 1,02; p = 0,058). Die 5-J.-OS-Rate betrug 82,1 % gegenüber 81,2 % (HR 0,96) für CAPOX und 82,6 % und 83,8 % (HR 1,07) für FOLFOX. Aktualisierte Ergebnisse zum krankheitsfreien Überleben bestätigten frühere Ergebnisse

Kommentar: Auch wenn aus statistischen Gründen die Nicht-Unterlegenheit der 3 Monatstherapie für das Gesamtüberleben nicht belegt werden konnte, muss der minimale Unterschied von 0,4 Prozentpunkten im Gesamtüberleben in den klinischen Kontext (u. a. auch geringere Toxizität, erhöhte Compliance) gerückt werden. Die Ergebnisse der IDEA-Studie haben deshalb dazu geführt, dass die Dt. Leitlinie (63) um zwei Empfehlungen ergänzt wurde:

– „In der adjuvanten Situation soll die akkumulierende (Neuro-)Toxizität engmaschig gegen den therapeutischen Nutzen abgewogen werden. Bei niedrigem Rezidivrisiko (T1–3 N1) sollte deshalb eine 3-monatige oxaliplatinhaltige Therapie nach dem CAPOX/XELOX-Schema durchgeführt werden."

– „Bei Patienten mit hohem Risiko (T4 oder N2-Stadium) sollte weiterhin eine Oxaliplatin-basierte Therapie (FOLFOX oder CAPOX/XELOX-Schema) über 6 Monate geplant werden."

2.3.7.2 Neoadjuvante Therapie des Rektumkarzinoms

Total neoadjuvante Therapie (TNT)

Unter einer TNT versteht man die Ergänzung der präoperativen Radio(chemo)therapie um eine zusätzliche Chemotherapie, die entweder vor der R(C)T als Induktionstherapie oder nach der R(C)T als Konsolidierungstherapie gegeben wird.

Die **PRODIGE-23-Studie (64)** wurde an 35 Krankenhäusern in Frankreich durchgeführt. In ihr wurde die Rolle von neoadjuvantem mFOLFIRINOX als Induktionschemotherapie vor der präoperativen RCT bei lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinomen untersucht (cT3 oder cT4, M0-Rektumkarzinome unterhalb von 15 cm ab ano, WHO PS ≤ 1). Primärer Endpunkt war das 3-J.-DFS. Im Standardarm A erhielten die Pat. (n = 230) eine präoperative RCT (50 Gy + Capecitabin), OP, dann eine adjuvante Chemotherapie mit Capecitabin über 6 Mo.; im experimentellen Arm B (n = 231) 6 Zyklen mFOLFORINOX, dann eine präoperative RCT (50 Gy + Capecitabin), Operation und anschließend 3 Mo. adjuvante Chemotherapie mit mFOLFOX6 oder Capecitabin. Das mediane Follow-up liegt bei 46,5 Mo. Das DFS war der primäre Endpunkt.

Neutropenie (17 %) und Diarrhoe (11 %) waren die häufigsten Grad-¾-Nebenwirkungen unter der neoadjuvanten Chemotherapie. Die ypT0N0-Rate

lag bei 11,7 vs. 27,5 % in Arm A/B (p < 0,001). Das 3-J.-DFS war signifikant erhöht im Arm B (HR 0,69, p = 0,034, 68,5 % vs. 75,7 %) ebenso wie das 3-J.-MFS (71,7 vs. 78,8 % (p < 0,02)). Auch das 3-J.-OS war in Arm B erhöht (87,7 vs. 90,8 % (HR 0,65, p = 0,077)).

Die **RAPIDO-Studie** (Rectal Cancer And Preoperative Induction Therapy followed by Dedicated Operation), an der 54 Zentren teilnahmen, wurde jetzt voll publiziert **(65)**. In die Studie wurden 920 Pat. mit lokoregional fortgeschrittenen Rektumkarzinomen aufgenommen (definiert im MRT durch: cT4a/b; extramurale Veneninvasion, cN2, infiltrierte mesorektale Faszie oder vergrößerte laterale Lymphknoten). Verglichen wurden 2 Therapiearme: Experimenteller Arm TNT (n = 462; RT mit 5 x 5 Gy gefolgt von 4,5 Mo. FOLFOX (9 Zyklen) oder CAPOX (6 Zyklen) und totaler mesorektaler Exzision (TME) in Wo. 22–24) vs. Standardarm (n = 450) mit Capecitabin-basierter RCT (25–28 x 1,8–2,0 Gy) gefolgt von TME in Wo. 14–16 und optionaler postoperativer adjuvanter Chemotherapie mit FOLFOX (12 Zyklen) oder CAPOX (8 Zyklen) über 24 Wo. Der primäre Endpunkt war das „Disease-related treatment failure“ (DrTF), definiert als Auftreten von Fernmetastasen, Lokalrezidiv, kolorektales Zweitkarzinom oder therapieassoziiertem Tod. 901 Pat. begannen die Therapie, bei 826 Pat. erfolgte eine Operation. Eine adjuvante Chemotherapie wurde bei 187 von 400 resezierten Pat. durchgeführt.

Nach einem medianen Follow-up von 4,6 J. (3,5–5,5) betrug die DrTF nach 3 J. 23,7 % in der experimentellen Gruppe vs. 30,4 % in der Standardgruppe (p = 0,02). In beiden Armen erreichten 90,5 % der Pat. eine R0-Resektion. Das Risiko, innerhalb von 3 Jahren Fernmetastasen zu entwickeln, belief sich auf 19,8 % im experimentellen Arm und auf 26,6 % im Standardarm (p = 0,004) (Lokalrezidive: 8,7 % vs. 6,0 %; p = 0,10). Daten zum Überleben liegen noch nicht vor. Die häufigste Grad-3/4- präoperative Toxizität in beiden Gruppen war die Diarrhoe (18 % vs. 9 %) und die neurologische Toxizität während der adjuvanten Chemotherapie (9 %).

In der multizentrischen **CAO/ARO/AIO-12-Phase-II-Studie (66)** wurden 306 auswertbare Pat. (mittl. Alter 61 J.) mit einem Stadium-II/III-Rektumkarzinom (cT3-4 und/oder N+) randomisiert in die Gruppe A (3 Zyklen Induktionschemotherapie mit 5-FU, Leucovorin und Oxaliplatin, gefolgt von RCT 50,4 Gy mit 5-FU/Oxaliplatin; n = 156) oder Gruppe B (Konsolidierungschemotherapie nach RCT; n = 150). Die TME war geplant an Tag 123 nach Beginn der TNT.

Nach einem medianen Follow-up von 43 Mo. lag die Rate des 3-J.-DFS in beiden Gruppen bei 73 %, die kumulative 3-J.-Rate lokoregionaler Rezidive bei 6 bzw. 5 % und die Rate an Fernmetastasen nach 3 J. bei 18 vs. 16 %. Die 3-J.-OS-Rate in beiden Gruppen war gleich mit 92 %. Eine pCR wurde zu 17 % in Gruppe A und zu 25 % in Gruppe B beobachtet. In Gruppe B war die RCT-assoziierte Toxizität Grad 3 oder 4 niedriger (37 vs. 27 %) und die Compliance höher. Eine pCR wurde zu 17 % in Gruppe A und zu 25 % in Gruppe B beobachtet. Eine chronische Toxizität Grad 3–4 trat bei 11,8 % der Pat. in Gruppe A und bei 9,9 % der Pat. in Gruppe B auf. Die postoperative Stuhlinkontinenz in beiden Gruppen war höher, aber zwischen beiden Gruppen nicht unterschiedlich. Die Rate an kompletter Stuhlinkontinenz nach 12 Mo. betrug 22,6 % vs. 28,8 %.

Kommentar: Auch wenn sich die onkologischen Parameter zwischen beiden Therapieansätzen nicht wesentlich unterscheiden, plädieren die Autoren der

CAO/ARO/AIO-Studie in Anbetracht der höheren pCR-Rate für die Konsolidierungschemotherapie.

In einer gemeinsamen Stellungnahme der AIO, ACO und der ARO (67) wird die TNT als *präferierte* neue Therapieoption bei Pat. mit einem lokal weit fortgeschrittenen Rektumkarzinom dargestellt. Die Radiotherapie kann bei der TNT entweder als Langzeitradiochemotherapie (mit Capecitabin oder infusionalem 5-FU) oder als Kurzzeitbestrahlung mit 5 x 5 Gy erfolgen. Die Konsolidierungschemotherapie wird beim TNT-Konzept bevorzugt, da in der bisher nur als Abstract vorliegenden OPRA-Studie (68) das 3-J.-TME-freie-Überleben in der Konsolidierungsgruppe mit 59 % höher war als in der Induktionsgruppe mit 43 %.

Watch-and-wait-Strategie bei kompletter klinischer Remission nach neoadjuvanter Therapie

Aus der International Watch & Wait-Database (69) wurden Pat. (n = 793) herausgezogen, die nach neoadjuvanter RCT von November 1991–Dezember 2015 eine klinisch komplette Remission ihres Rektumkarzinoms hatten und die im Median 55,2 Mo. nachverfolgt wurden. Wenn eine cCR im ersten Jahr vorlag, betrug die Wahrscheinlichkeit, lokal Tumor-frei über weitere 2 Jahre zu bleiben, 88,1 %, über 3 Jahre 97,3 % und über 5 Jahre 98,6 %. Die Wahrscheinlichkeit, keine Fernmetastasen für weitere 2 Jahre zu entwickeln, wenn eine cCR ohne Fernmetastasen im ersten Jahr vorlag, betrug 93,8 %, für 3 Jahre 97,8 % und für 5 Jahre 96,6 %

Kommentar: Aus diesen Registerdaten schlussfolgern die Autoren, dass die Intensität der Nachkontrollen reduziert werden kann, wenn die cCR innerhalb der ersten drei Jahre Bestand hat.

PETACC-6-Studie: fehlender additiver Effekt von Oxaliplatin

In der PETACC-6-Studie (70) wird untersucht, ob die Zugabe von Oxaliplatin zu einer präoperativen Capecitabin-basierten RCT und zu postoperativem adjuvanten Capecitabin das DFS bei lokal fortgeschrittenem Rektumkarzinom verbessert. Zwischen November 2008 und September 2011 wurden Patienten mit rektalem Adenokarzinom innerhalb von 12 cm ab ano, T3/4 und/oder N+ einer 5-wöchigen präoperativen Capecitabin-basierten RCT (45–50,4 Gy) zugewiesen, gefolgt von sechs Zyklen adjuvantem Capecitabin, entweder ohne (Kontrollarm, 1) als auch mit Oxaliplatin (experimenteller Arm, 2). Der primäre Endpunkt war die Verbesserung des 3-J.-DFS durch Oxaliplatin von 65 % auf 72 % (HR 0,763).

1.068 in Frage kommende Patienten begannen mit der ihnen zugewiesenen Behandlung (Arm 1, 543; Arm 2, 525), wobei 68 % (Arm 1) bzw. 54 % (Arm 2) die Behandlung nach Protokoll abschlossen. In der experimentellen Gruppe wurde eine höhere Rate an unerwünschten Ereignissen des Grades 3/4 gemeldet (14,4 % vs. 37,3 % und 23,4 % vs. 46,6 % für die neoadjuvante bzw. adjuvante Behandlung). Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 68 Monaten wurden 157 bzw. 156 DFS-Ereignisse in den Armen 1 bzw. 2 beobachtet (HR 1,02). Die 3-J.-DFS-Rate war nicht unterschiedlich (76,5 % in Arm 1 und 75,8 % in Arm 2). Die 7-J.-Raten für das DFS und das OS unterschieden sich ebenfalls nicht (DFS 66,1 % bzw. 65,5 % (HR, 1,02; **Abb. 8**); OS 73,5 % vs. 73,7 % (HR, 1,19)).

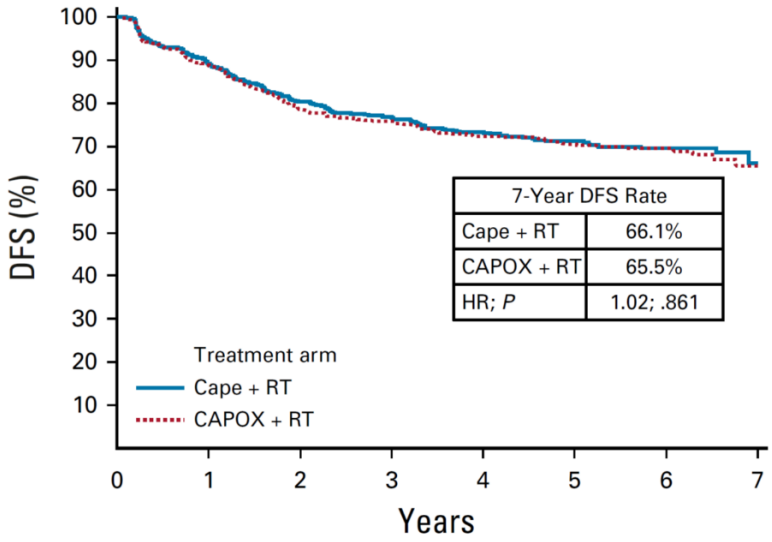


Abb. 8: Das DFS konnte durch die Addition von Oxaliplatin sowohl zur neoadjuvanten Capecitabin-basierten RCT als auch zur adjuvanten Capecitabintherapie beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom nicht verbessert werden. Schmoll HJ, et al., J Clin Oncol 2020;39:17–29. (70)

Kommentar: Die Autoren schlussfolgern – ähnlich wie in anderen Studien – aus diesen Langzeituntersuchungen, dass die Zugabe von Oxaliplatin zur präoperativen Capecitabin-basierten RCT als auch zur postoperativen adjuvanten Chemotherapie die Verträglichkeit beeinträchtigt und die onkologische Wirksamkeit nicht verbessert. Auch in einer chinesischen Studie (71) führte die Addition von Oxaliplatin zu einer postoperativen Capecitabin-basierten Radiochemotherapie bei Rektumkarzinomen im Stadium II/III zu einer Erhöhung der Toxizität, aber nicht zu einer Verbesserung des DFS oder des OS.

Erhöhte Rate an gynäkologischen Tumoren nach Bestrahlung eines Rektumkarzinoms

In einer Populationsstudie (72) mit 20.142 Patientinnen aus dem SEER-Datenregister wird überprüft, ob eine neoadjuvante Bestrahlung eines Rektumkarzinoms zu einer erhöhten Rate an gynäkologischen Tumoren frühestens 5 Jahre nach Bestrahlung führt. Patientinnen (medianes Alter von 65 J.) mit einer Therapie von Januar 1973 bis Dezember 2015 wurden analysiert, die Analyse erfolgte von September 2019 bis April 2020.

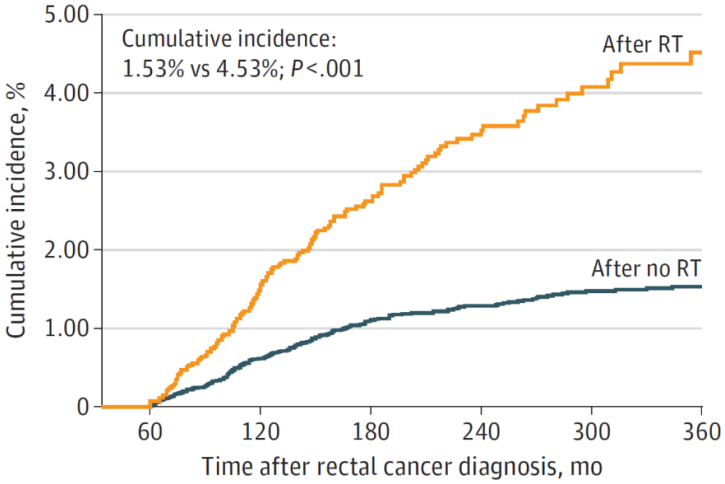


Abb. 9: Langzeitrisiko eines sekundären gynäkologischen Tumors nach früherer Therapie eines Rektumkarzinoms mit oder ohne zusätzliche Radiotherapie. Guan X, et al., JAMA Network Open. 2021;4(1):e2031661. (72)

5.310 Pat. wurden mit OP und Radiotherapie behandelt, 14.832 mit alleiniger OP. Die kumulative Inzidenz gynäkologischer Tumore während eines Follow-ups von 30 Jahren betrug 4,53 % in der kombiniert behandelten Gruppe und 1,53 % in der nur operierten Gruppe **(Abb. 9)**. Das Risiko für die Entwicklung eines Endometriumkarzinoms bzw. eines Ovarialkarzinoms war um den Faktor 3,06 bzw. 2,08 erhöht. Das Risiko eines Endometriumkarzinoms stieg mit dem Alter bei Diagnose des Rektumkarzinoms an (RR 0,79 im Alter von 20–49 J.; RR 3,74 im Alter von 50–69 J.; RR 5,13 im Alter ≥ 70 J.) und verringerte sich mit zunehmendem Intervall zur Rektumkarzinomdiagnose (60–119 Mo.: RR 3,22; 120–239 Mo.: RR 2,72; 240–360 Mo.: RR 1,95). Das relative Risiko für ein Ovarialkarzinom stieg jedoch mit zunehmendem Intervall zur Rektumkarzinomdiagnose an. Eine früher zurückliegende Bestrahlung des Rektumkarzinoms verringerte auch die Chancen auf ein Langzeitüberleben beim Endometriumkarzinom (10-J.-Überleben 21,5 % vs. 33,6 % bei gematchten Patientinnen mit einem primären Endometriumkarzinom). Das Risiko, ein Cervixkarzinom zu entwickelten, wurde durch die Radiotherapie nicht beeinflusst.

2.3.7.3 Adjuvante Chemotherapie nach Lebermetastasenchirurgie

Die adjuvante Chemotherapie nach Hepatektomie ist beim hepatisch metastasierten KRK umstritten. Deshalb wurden in einer Phase-II/III-Studie (JCOG0603; **(73)**) Patienten mit einem KRK und einer unbegrenzten Anzahl von Lebermetastasen entweder einer alleinigen Hepatektomie oder 12 Kursen adjuvanten mFOLFOX6 nach der Hepatektomie zugewiesen. Der primäre Endpunkt der Phase III war das DFS.

300 Pat. wurden entweder einer alleinigen Hepatektomie (n = 149) oder einer Hepatektomie mit anschließender Chemotherapie (n = 151) zugewiesen. Bei der dritten Zwischenanalyse der Phase-III-Studie mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 53,6 Mo. wurde die Studie vorzeitig beendet, da das DFS bei Pat., die mit Hepatektomie und anschließender Chemotherapie behandelt wurden, signifikant länger war. Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 59,2 Mo. betrug das 5-J.-DFS 38,7 % für die alleinige Hepatektomie im Vergleich zu 49,8 % für die adjuvante Chemotherapie (HR 0,67; p = 0,006). Das 5-J.-OS

betrug jedoch 83,1 % bei alleiniger Hepatektomie und 71,2 % bei Hepatektomie mit adjuvanter Chemotherapie.

Kommentar: In dieser randomisierten Studie korrelierte bei alleiniger hepatischer Metastasierung das DFS nicht mit dem OS. Eine adjuvante Chemotherapie mit mFOLFOX6 verbessert das DFS bei Patienten. Allerdings zeigte sich kein Einfluss auf das OS. Eine adjuvante Chemotherapie nach Lebermetastasenoperation stellt somit weiterhin keinen Therapiestandard dar.

2.3.8 Palliative Therapie

Therapie BRAFV600E-mutierter metastasierter Tumore

Die Blockade von BRAFV600E durch den BRAF-Inhibitor Vemurafenib führt zu einer rückkoppelnden Hochregulierung von EGFR, dessen Signalaktivitäten durch Cetuximab gehemmt werden können. Deshalb wurden in der SWOG-S1406-Studie (74) 106 Pat. mit BRAFV600E-mutiertem metastasiertem und vorbehandeltem KRK mit Irinotecan und Cetuximab mit oder ohne Vemurafenib (960 mg p. o. zweimal täglich) randomisiert behandelt.

Das PFS wurde durch den Zusatz von Vemurafenib verbessert (HR 0,50, p = 0,001). Die Ansprechrate lag bei 17 % gegenüber 4 % (p = 0,05), die Krankheitskontrollrate bei 65 % gegenüber 21 % (p < 0,001). Ein Rückgang der Häufigkeit von BRAFV600E-Varianten in der zirkulierenden Tumor-DNA wurde bei 87 % gegenüber 0 % der Patienten beobachtet (p < 0,001). Somit ist die gleichzeitige Hemmung von EGFR und BRAF in Kombination mit Irinotecan bei BRAFV600E-mutiertem CRC wirksam.

In 2020 wurde die BEACON-CRC-Studie (75) vorgestellt, in der die Kombination Encorafenib (RAF-Inhibitor mit selektiver anti-proliferativer Wirkung in Zellen mit einer B-RAF-V600-Mutation), Binimetinib (MEK-Inhibitor) und Cetuximab eingesetzt wurde. In dieser großen randomisierten Chemotherapiestudie konnte nachgewiesen werden, dass die Kombination Encorafenib, Binimetinib und Cetuximab (ENCO/BINI/CETUX; Triplet) als auch Encorafenib plus Cetuximab (ENCO/CETUX; Doublet) das OS und die objektive Ansprechrate (ORR) nach Versagen vorangegangener Chemotherapien verbesserte bei nachgewiesener BRAF-Mutation – ein exemplarisches Beispiel für personalisierte Medizin.

Ziel der aktuellen Analyse (76) war es, aktualisierte Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit zu liefern. In der BEACON-Phase-III-Studie wurden 665 Patienten mit BRAF V600E-mutiertem mKRK einer Triplett-, Doublet- oder Kontrolltherapie zugeteilt. Primäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben und die unabhängig überprüfte ORR im Vergleich zwischen Triplett und Kontrolle.

Die Pat. erhielten die Dreifachbehandlung (n = 224), die Zweifachbehandlung (n = 220) oder die Kontrollbehandlung (n = 221). Das mediane OS lag bei 9,3 Monaten für die Triplet-Therapie und bei 5,9 Monaten für die Kontrolltherapie (HR 0,60). Das mediane OS für die Dublette betrug 9,3 Monate (HR vs. Kontrolle 0,61). Die bestätigte ORR betrug 26,8 % für die Dreiergruppe, 19,5 % für die Zweiergruppe und 1,8 % für die Kontrollgruppe. Die unerwünschten Ereignisse Grad ≥ 3 lagen bei 65,8 %, 57,4 % und 64,2 % für die Triplet-, Doublet- und Kontrollgruppe.

Kommentar: In der BEACON-CRC-Studie verbesserte Encorafenib plus Cetuximab das OS, die ORR und das progressionsfreie Überleben bei vorbehandelten Patienten im metastasierten Stadium im Vergleich zur Standardchemotherapie. Auf der Grundlage dieser Analysen ist Encorafenib plus Cetuximab eine neue Standardtherapie für vorbehandelte Patienten mit BRAF V600E.

Zweitlinientherapie

Eine HER2-Positivität tritt bei ca. 2–3 % der Pat. mit KRK auf. Die Phase-II-HERAKLES-Studie hatte gezeigt, dass eine Kombinationstherapie aus Trastuzumab und Lapatinib zur Therapie von HER2-positiven KRK geeignet ist (s. Gastro Update 2017, Sartore-Bianchi A, et al., Lancet Oncol 2016;17:738–746). In der DESTINY-CRC01-Studie (77) wird die Antitumoraktivität von Trastuzumab-Deruxtecan bei Pat. bei einem mit mindestens 2 Schemata vorbehandelten metastasierten RAS- und BRAFV600E-Wildtyp KRK überprüft. Trastuzumab-Deruxtecan ist ein gegen HER2 gerichtetes Antikörper-Wirkstoff-Konjugat. Der Anti-HER2-Antikörper Trastuzumab ist an Deruxtecan, einen Topoisomerase-I-Inhibitor, gebunden. Die Pat. wurden nach dem Grad der HER2-Expression in eine von drei Kohorten eingeteilt: Kohorte A (HER2-positiv, immunhistochemisch [IHC] 3+ oder IHC2+ und In-situ-Hybridisierung [ISH]-positiv), Kohorte B (IHC2+ und ISH-negativ) oder Kohorte C (IHC1+). Die Patienten erhielten alle drei Wo. 6–4 mg/kg Trastuzumab-Deruxtecan i. v.

In die Studie wurden 78 Pat. aufgenommen (53 in Kohorte A, sieben in Kohorte B und 18 in Kohorte C), von denen alle mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhielten. Von den 53 (68 %) Patienten mit HER2-positiven Tumoren (Kohorte A) wurde bei 24 Patienten nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 27 Wo. ein bestätigtes objektives Ansprechen festgestellt. Unerwünschte Ereignisse ≥ Grad 3, die bei mindestens 10 % aller Teilnehmer auftraten, waren eine verminderte Neutrophilenzahl (17 (22 %) von 78) und Anämie (11 (14 %)). Bei fünf Patienten (6 %) wurde eine interstitielle Lungenerkrankung oder Pneumonitis festgestellt (zwei Grad 2; ein Grad 3; zwei Grad 5, die einzigen behandlungsbedingten Todesfälle).

Kommentar: Eine weitere Form der personalisierten Medizin bei stark vorbehandelten Patienten, die allerdings noch in einer Phase-III-Studie bestätigt werden muss.

Stellenwert der hyperthermen intraperitonealen Chemotherapie (HIPEC) bei Peritonealmetastasen

In einer randomisierten Studie **(78)** an 17 Krebszentren in Frankreich sollte der spezifische Nutzen der HIPEC im Vergleich zur alleinigen zytoreduktiven Operation bewertet werden. Die eingeschlossenen Pat. (265 Pat.) hatten ein histologisch nachgewiesenes KRK mit peritonealen Metastasen, einen WHO-Performance-Status von 0 oder 1 und einen Peritoneal Cancer-Index von 25 oder weniger. Pat., bei denen eine vollständige makroskopische Resektion oder eine chirurgische Resektion mit weniger als 1 mm Resttumorgewebe durchgeführt wurde, wurden einer zytoreduktiven Operation ± Oxaliplatin-basierte HIPEC zugewiesen. Die HIPEC mit Oxaliplatin wurde durch die geschlossene (360 mg/m^2) oder offene (460 mg/m^2) Bauchtechnik verabreicht. Die systemische Chemotherapie (400 mg/m^2 FU und 20 mg/m^2 Folinsäure) wurde 20 min vor der HIPEC intravenös verabreicht. Alle Patienten erhielten eine systemische

Chemotherapie nach Wahl der Prüfärzte mit oder ohne „targeted“ Therapie vor oder nach der OP oder beides. Der primäre Endpunkt war das Gesamtüberleben, das in der Intention-to-Treat-Population analysiert wurde.

Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 63,8 Mo. betrug das mediane OS 41,7 Mo. in der Gruppe mit zytoreduktiver Chirurgie plus HIPEC und 41,2 Mo. in der Gruppe mit alleiniger zytoreduktiver Chirurgie. Nach 30 Tagen waren in jeder Gruppe zwei (2 %) behandlungsbedingte Todesfälle aufgetreten. Eine Toxizität ≥ Grad 3 war nach 30 Tagen in der Häufigkeit zwischen den Gruppen ähnlich (42 % in der Gruppe mit zytoreduktiver Chirurgie plus HIPEC gegenüber 32 % in der Gruppe mit zytoreduktiver Chirurgie; p = 0,083); nach 60 Tagen waren jedoch unerwünschte Ereignisse ≥ Grad 3 in der Gruppe mit zytoreduktiver Chirurgie plus HIPEC häufiger (26 % vs. 15 %; p = 0,035).

Kommentar: In Anbetracht des fehlenden Überlebensvorteils nach Addition von HIPEC zur zytoreduktiven Chirurgie und der häufigeren postoperativen Spätkomplikationen bei dieser Kombination legt diese randomisierte Studie nahe, dass die zytoreduktive Chirurgie allein der Eckpfeiler der therapeutischen Strategien bei kolorektalen Peritonealmetastasen sein sollte.

Stellenwert der Resektion des Primärtumors (PTR) bei synchroner irresektabler Metastasierung

Diese randomisierte Phase-III-Studie **(79)** untersuchte die Überlegenheit der primären Tumorresektion (PTR) mit anschließender Chemotherapie gegenüber einer alleinigen palliativen Chemotherapie bei Pat. mit inoperablem asymptomatischem KRK im Stadium IV und III oder weniger inoperablen Metastasenorgane, die auf Leber, Lunge, entfernte Lymphknoten oder Peritoneum beschränkt waren. Die palliative Chemotherapie bestand aus mFOLFOX6 plus Bevacizumab oder CapeOX plus Bevacizumab. Der primäre Endpunkt war das OS.

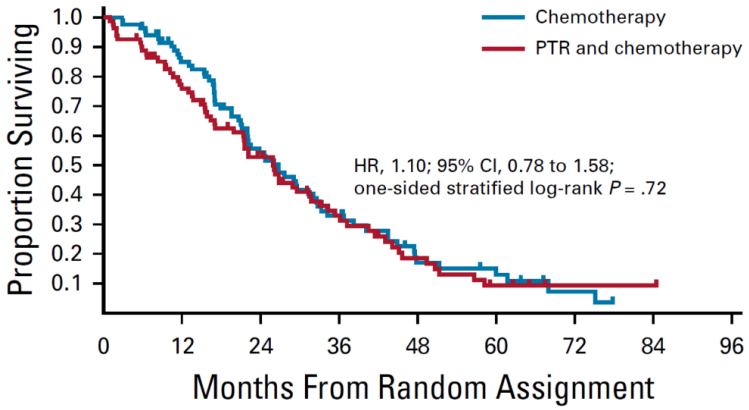


Abb. 10: In einer randomisierten Studie zeigte sich bei Patienten mit KRK mit asymptomatischem Primärtumor und synchronen inoperablen Metastasen kein Überlebensunterschied zwischen der alleinigen palliativen Chemotherapie mit mFOLFOX6 plus Bevacizumab oder CapeOX plus Bevacizumab und der zusätzlichen Resektion des Primärtumors (PTR). Kanemitsu Y, et al., J Clin Oncol 2021;39:1098-1107. **(79)**

Zwischen 06/2012 und 09/2019 wurden insgesamt 165 Pat. entweder einer Chemotherapie allein (84 Pat.) oder einer PTR plus Chemotherapie (81 Pat.) zugewiesen. Als bei der ersten Zwischenanalyse im September 2019 50 %

(114/227) der erwarteten Ereignisse zum Stichtag 5. Juni 2019 beobachtet wurden, wurde die Studie vorzeitig beendet. Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 22,0 Mo. betrug das mediane OS 25,9 Mo. im PTR-plus-Chemotherapie-Arm und 26,7 Mo. im Chemotherapie-allein-Arm (HR 1,10; 95 %-CI: 0,76–1,59; p = 0,69) **(Abb. 10)**. Drei postoperative Todesfälle traten in der PTR-plus-Chemotherapie-Gruppe auf.

In der randomisierten dänisch-niederländischen Phase-III-Studie CAIRO4 **(80)** wird analysiert, ob ein Unterschied in der 60-Tage-Mortalität (primäres Zielkriterium) zwischen Patienten, die nur systemisch behandelt wurden, und solchen, bei denen eine PTR mit anschließender systemischer Behandlung durchgeführt wurde, existiert. Eingeschlossen wurden von August 2021 – Dezember 2019 Pat. mit kolorektalem Karzinom, nicht resezierbaren Metastasen und einem Primärtumor mit wenigen oder fehlenden Symptomen. Die systemische Therapie bestand aus Fluoropyrimidin-basierter Chemotherapie mit Bevacizumab.

Insgesamt wurden 196 Pat. in die Intention-to-treat-Analyse aufgenommen (mittleres Alter 65 [59–70] Jahre). Die 60-Tage-Mortalität betrug 3 % in der systemischen Behandlungsgruppe und 11 % in der PTR-Gruppe (p = 0,03). In einer Per-Protocol-Analyse betrug die 60-Tage-Mortalität 2 % gegenüber 10 % (p = 0,048). Patienten mit erhöhter LDH, GOT, GPT und/oder Neutrophilen, die in die PTR randomisiert wurden, hatten eine signifikant höhere 60-Tage-Mortalität als Patienten ohne diese Merkmale. Die endgültigen Studienergebnisse zum Gesamtüberleben müssen noch abgewartet werden.

Kommentar: Es ist nach wie vor umstritten, ob eine Primärtumorresektion vor einer Chemotherapie das Überleben von Patienten mit KRK mit asymptomatischem Primärtumor und synchronen inoperablen Metastasen verbessert. Im Gastro Update 2017 wurde über eine große niederländische Populationsstudie (Lam-Boer J, et al., Int J Cancer 2016;139:2082-94) berichtet, bei der die Operation des Primärtumors ± systemische Therapie zu einer Verbesserung des OS führte. 2019 vorgestellte Arbeiten und Reviews (Eur J Cancer 2018;91:99-106, Ann Surg Treat Res 2018;95:64–72) , ließen vermuten, dass die Resektion des Primärtumors beim mKRK die Prognose verbessert. Eine systematische Analyse (Eur J Surg Oncol. 2018;44:1469–1478) der vorliegenden nicht-randomisierten Studien (59 Studien; 331.157 Pat.) weist allerdings auch auf die problematische Datenqualität der Studien hin.

Die damals erhobene Forderung „randomized controlled trials are needed to determine the optimal treatment for these patients“ ist jetzt durch diese beiden Studien umgesetzt worden. Da die PTR mit anschließender Chemotherapie in der japanischen Studie keinen Überlebensvorteil gegenüber der Chemotherapie allein zeigte, sollte nach Meinung der Autoren die PTR nicht länger als eine Standardbehandlung für Patienten mit KRK mit asymptomatischen Primärtumoren und synchronen inoperablen Metastasen angesehen werden. Die holländische Studie zeigt auf, dass in diesem Patientenkollektiv nach Operation eine erhöhte Mortalität auftreten kann, die allerdings in der japanischen Studie nicht bestand. Daten zum Gesamtüberleben liegen hier noch nicht vor. Die in der Studie identifizierten Risikofaktoren, die früher auch schon für die palliative Chemotherapie herausgearbeitet worden sind, lassen sich benutzen, um Pat. mit einem erhöhten postoperativen Risiko zu identifizieren. Diese sind aber meist auch eine Reflektion anderer prognostischer Faktoren wie z. B. der Tumorlast.

2.3.9 Nachsorge

In dieser multizentrischen, zweiarmigen, randomisierten, prospektiven Studie (81) sollte untersucht werden, ob die 18-FDG-Positronen-Emissions-Tomographie/CT (PET/CT) die Erkennung eines Rezidivs während einer dreijährigen Nachbeobachtungszeit verbessert. Zu Beginn und nach 3 Jahren wurde eine vollständige Koloskopie durchgeführt, und alle 3 Monate erfolgten klinische Untersuchungen mit Bildgebung. Die konventionelle Gruppe A erhielt CEA-Bestimmungen alle 3 Mo., Lebersonographien alle 6 Mo. und abwechselnd Lungenröntgen und Computertomographie alle 12 Mo. Die experimentelle Gruppe B erhielt ein PET/CT alle 6 Mo.

Insgesamt wurden 365 Patienten mit Kolon- (79,4 %) oder Rektumkarzinom (20,6 %) im Stadium II (48,2 %) oder III (50,8 %) in diese Studie aufgenommen. Nach 36 Monaten ergab die Intention-to-Treat-Analyse ein Rezidiv bei 31 (17,2 %) Patienten in Arm A und 47 (25,4 %) in Arm B (p = 0,063). Nach 3 Jahren wurden 7 von 31 Rezidiven (22,5 %) in Arm A chirurgisch mit kurativer Absicht behandelt, verglichen mit 17 von 47 (36,2 %) in Arm B (p = 0,25). Die Raten von Rezidiven und neuen Krebserkrankungen waren in Arm B höher als in Arm A (p = 0,038).

Kommentar: Die PET/CT-Nachuntersuchung alle 6 Monate erhöhte weder die Rezidivrate nach 3 Jahren noch die Rate der chirurgisch behandelten Rezidive im Vergleich zur konventionellen Nachuntersuchung, so dass eine intensivierte Nachsorge mittels PET/CT keinen zusätzlichen Benefit in der Nachsorge bringt.

2.4 Pankreaskarzinom

Die überarbeitete S3-Pankreaskarzinomleitlinie der DGVS – Version Dezember 2021 – steht aktuell nach abgeschlossener Konsultation im Netz (https://www.dgvs.de/wp-content/uploads/2022/01/Leitlinie-Langversion-LL-Pankreaskarzinom_31.12.2021.pdf) **(82)**.

2.4.1 Epidemiologie und Risikofaktoren

Weltweite Inzidenz und Mortalität

Anhand von Daten aus der GLOBOCAN-Datenbank (83) wurde der Zusammenhang zwischen Lebensstil und metabolischen Risikofaktoren sowie der Inzidenz und der Mortalität in 184 Ländern untersucht. Zusätzlich wurden die länderspezifischen altersstandardisierten Inzidenz- und Mortalitätsraten (ASRs) aus den Krebsregistern von 48 Ländern bis 2017 analysiert. Die höchste Inzidenz und Mortalität von Bauchspeicheldrüsenkrebs wurden in Regionen mit sehr hohem (ASR 7,7 und 4,9) und hohem Index des humanen Entwicklungsindex (ASR 6,9 und 4,6) im Jahr 2018 beobachtet. Länder mit höherer Inzidenz und Mortalität wiesen eher eine höhere Prävalenz von Rauchen, Alkoholkonsum, körperlicher Inaktivität, Fettleibigkeit, Bluthochdruck und hohem Cholesterinspiegel auf.

In den USA stellt das Pankreaskarzinom die vierthäufigste Ursache für eine tumorbedingte Mortalität dar mit einer 5-J.-ÜLR von circa 10 %. Eine Analyse

aus dem SEER-Datenregister (84) mit 283.817 Pankreaskarzinomfällen von 2000–2018 zeigt, dass die Inzidenz bei Männern bzw. bei Frauen um durchschnittlich 0,90 % bzw. um 0,78 %/Jahr steigt. Bei Personen unter 55 J. steigt die jährliche Inzidenz bei Frauen stärker an als bei Männern (1,93 vs. 0,77 %). Die Gründe für diese Geschlechtsunterschiede sind unklar.

Orales Mikrobiom und Pankreaskarzinom

Es ist bekannt, dass die mikrobiotischen Profile zwischen Patienten mit Pankreaskarzinom und Gesunden Unterschiede aufweisen. In einer prospektiven Studie (85) an 41 Patienten mit Pankreaskarzinom und 69 gesunden Individuen wurden frühere Daten zum großen Teil bestätigt: Besiedlung mit Streptokokken hatte ein mehr als fünffach erhöhtes Risiko für ein Pankreaskarzinom (OR 5,3; p = 0,02). Demgegenüber waren Veillonella und Neisseria mit einem verringerten Risiko assoziiert (OR 0,19; p = 0,007 bzw. OR 0,31; p = 0,041); sie könnten tatsächlich eine protektive Wirkung ausüben.

Kommentar: Diese Daten untermauern frühere Befunde. Dessen ungeachtet bleibt weiterhin offen, ob es sich bei diesen Alterationen der mikrobiellen Zusammensetzung um kausale Effekte oder doch eher Folgen der Tumorerkrankung (oder Resultate veränderter Ernährungsgewohnheiten) handelt.

Diabetische Stoffwechsellage und Pankreaskarzinom-Mortalität

Es ist bekannt, dass Veränderungen im glykämischen Status bei Nicht-Diabetikern bereits mehr als zwei Jahre vor Diagnose eines Pankreaskarzinoms nachweisbar sein können. In einer Kohorte von 572.000 Erwachsenen ohne Karzinom zu Studienbeginn (86), die im weiteren Verlauf sequenziell gescreent und mit einem medianen Follow-up von 8,4 Jahren nachbeobachtet wurden, traten in den resultierenden 5,2 Mio. Personenjahren insgesamt 260 Todesfälle durch ein Pankreaskarzinom auf. In der Gesamt-Population stieg das Mortalitätsrisiko dosisabhängig mit ansteigenden Glukose- und HbA1c-Konzentrationen an. Bemerkenswerterweise war diese Assoziation aber auch bei Nicht-Diabetikern nachweisbar. In dieser Population waren auch Insulinresistenz und Hyperinsulinämie positiv mit einer gesteigerten Karzinom-Mortalität assoziiert. Bei Nicht-Diabetikern wies die Untergruppe mit erhöhten Insulinkonzentrationen ein um 43 % gesteigertes Mortalitätsrisiko auf; wurde eine Insulinresistenz nachgewiesen, war das Risiko um 49 % gesteigert. Diese Assoziationen blieben im weiteren Verlauf unabhängig von der Entwicklung der metabolischen Parameter stabil.

Kommentar: Glykämischer Status, Insulinresistenz und Hyperinsulinämie verschlechtern signifikant die Überlebensprognose beim Pankreaskarzinom. Dieses Risiko ist nicht nur bei Diabetikern relevant, sondern auch bei Personen ohne manifesten Diabetes.

2.4.2 Perioperative und (neo)adjuvante Therapie

Neoadjuvante Therapieansätze

Im letzten Jahr wurde die PREOPANC-Studie vorgestellt **(87)**. In ihr wurden Pat. (n = 246) mit einem resektablen oder grenzwertig resektablen Karzinom entweder neoadjuvant vorbehandelt (Gemcitabin plus 15 x 2,4 Gy Radiotherapie, gefolgt von OP und anschließend 4 adjuvante Gemcitabin-Zyklen) oder

direkt operiert (plus postoperativ 6 adjuvante Gemcitabin-Zyklen). Nach der neoadjuvanten Vorbehandlung lag das mediane OS bei 16,0 Mo. vs. 14,3 Mo. nach direkter Operation (p = 0,096). Die Resektionsraten waren nach initialer Operation tendenziell besser (72 vs. 61 %; p = 0,058). Allerdings konnte die R0-Resektionsrate durch die präoperative Radiochemotherapie von 40 % auf 71 % angehoben werden (p < 0,001).

Eine aktualisierte Auswertung der PREOPANC-Studie wurde 2021 auf dem ASCO vorgestellt, ist bisher aber nicht publiziert (88). In einer vorab geplanten Subgruppe von 120 Pat., die sich einer erfolgreichen Operation unterzogen, gab es eine signifikante Verbesserung des medianen OS durch die neoadjuvante RCT (35,2 vs. 19,8 Mo.; p = 0,029).

Kommentar: Die Datenlage bezüglich der neoadjuvanten Vorbehandlung ist somit weiterhin begrenzt. Auch die Empfehlungen in den Leitlinien zeigen eine große Heterogenität als Ausdruck der unzureichenden Datenlage.

In der DGVS-Leitlinie wird ausgeführt **(82)**:

Empfehlung 7.12: Eine neoadjuvante Strahlenchemotherapie, Strahlentherapie oder Chemotherapie sollte Patienten mit einem **resektabel** eingeschätzten Pankreaskarzinom außerhalb von Studien nicht angeboten werden.

Empfehlung 7.13: Bei Patienten mit einem als **borderline-resektabel** eingeschätzten Pankreaskarzinom sollte eine präoperative Chemotherapie oder Chemostrahlentherapie durchgeführt werden.

Empfehlung 7.14: Bei einem als **lokal fortgeschritten** eingeschätztem Pankreaskarzinom soll eine initiale Chemotherapie durchgeführt werden. Eine initiale Strahlentherapie oder Strahlenchemotherapie sollte bei Patienten mit als lokal fortgeschritten eingeschätztem Pankreaskarzinom außerhalb von Studien nicht durchgeführt werden.

Empfehlung 7.18: Bei einem initial als **borderline-resektabel oder lokal fortgeschritten** eingeschätzten Pankreaskarzinom sollte nach einer neoadjuvanten Therapie und mindestens stabiler Erkrankung (stable disease) in einer Schnittbildgebung eine chirurgische Exploration erfolgen, um die sekundäre Resektabilität mit dem Ziel einer R0-Resektion adäquat beurteilen zu können.

In der **ESMO-Empfehlung** von 2015 wird eine Vorbehandlung mit FOLFORINOX oder Gemcitabin gefolgt von einer Radiochemotherapie diskutiert. In den **NICE-Empfehlungen** 2018 wird eine neoadjuvante Therapie bei grenzwertig resektablem Pankreaskarzinom nur unter Studienbedingungen empfohlen. In den „**NCCN Practical Guidelines**“ Version 2.2021 wird ausgeführt, dass bei grenzwertig resektablen Tumoren ein standardmäßiges neoadjuvantes Therapieverfahren außerhalb von Studien nicht empfohlen werden kann.

Perioperative Chemotherapie beim resektablen Pankreaskarzinom: mFOLFIRINOX vs. Gemcitabin/nab-Paclitaxel

FOLFIRINOX als auch Gemcitabin haben in der adjuvanten Situation ihre Berechtigung nachgewiesen. Ziel der vorliegenden Phase-II-Studie (89) beim resektablen Pankreaskarzinom war es, die perioperative Chemotherapie mit mFOLFIRINOX (Arm 1) mit Gemcitabin/nab-Paclitaxel (Arm 2) zu vergleichen.

Die Chemotherapie wurde 12 Wo. prä- und 12 Wo. postoperativ verabreicht. Von 2015 bis 2018 wurden 147 Patienten rekrutiert; 43 Patienten (29 %) wiesen bei der zentralen radiologischen Überprüfung eine Erkrankung auf, die über die Resektabilitätskriterien hinausging und somit für die Studie nicht in Frage kamen. Es verblieben 102 auswertbare Pat. (55 in Arm 1 und 47 in Arm 2). Von 102 Patienten schlossen 84 % bzw. 85 % die präoperative Chemotherapie ab, 73 % bzw. 70 % unterzogen sich einer Resektion, und 49 % bzw. 40 % beendeten die gesamte Behandlung. Das 2-J.-OS betrug 47 % für Arm 1 und 48 % für Arm 2; das mediane OS betrug 23,2 vs. 23,6 Mo. Das mediane DFS nach Resektion betrug 10,9 Mo. in Arm 1 und 14,2 Mo. in Arm 2.

Kommentar: In dieser Studie wiesen beide perioperativen Chemotherapieregime eine vergleichbare Wirksamkeit beim resektablen Pankreaskarzinom auf. Ob dieser Therapieansatz gegenüber der adjuvanten Chemotherapie einen Vorteil bietet, lässt sich leider aus den Daten aufgrund des Studiendesigns nicht ableiten. Die Autoren sehen beim Vergleich mit historischen Daten allerdings auch keine Verbesserung der onkologischen Parameter durch den perioperativen Ansatz.

Metaanalyse: eine postoperative Radiotherapie führt nicht zu einem Überlebensgewinn

Eine Metaanalyse von 6 Studien (90) mit 418 Pat. im Kontrollarm und 419 Pat. im Behandlungsarm weist nach, dass die postoperative Radiotherapie nicht zu einer Verbesserung des Überlebens führt (HR 0,92, p = 0,560). Die Metaanalyse krankt jedoch an den Tatsachen, dass die Studien aus 1975–2007 stammen und Dosen von 20–50 Gy verabreicht wurden.

2.4.3 Palliative Therapie

In einem Review wird der Stand der palliativen Therapie dargelegt (91). Bei der Behandlung des metastasierten duktalen Adenokarzinoms der Bauchspeicheldrüse sind FOLFIRINOX, Gemcitabin plus nab-Paclitaxel und Gemcitabin in Abhängigkeit vom Allgemeinzustand mögliche Therapieoptionen in der Erstlinientherapie. Bei Fortschreiten der Erkrankung können Patienten, die einen guten Performance-Status haben, von einer Zweitlinien-Chemotherapie profitieren. Um eine Tumorkontrolle zu erreichen und gleichzeitig eine gute Lebensqualität zu erhalten, ist die Erhaltungstherapie ein neues Konzept. Nach einer FOLFIRINOX-Induktionstherapie scheint die Erhaltungstherapie mit 5-FU ein vielversprechender Ansatz zu sein. Obwohl noch nicht in großen, prospektiven Studien bestätigt, könnte Gemcitabin mono als Erhaltungstherapie nach einer Induktionstherapie mit Gemcitabin plus nab-Paclitaxel eine Option sein. Subgruppen mit einer Keimbahnmutation des Brustkrebsgens BRCA können von einer Therapie mit dem Polyadenosin-Diphosphat-Ribose-Polymerase (PARP)-Inhibitor Olaparib nach Platin-basierter Erstlinientherapie profitieren. Die FDA hat kürzlich Larotrectinib für Patienten mit Tumoren, die eine neurotrophe Tyrosinrezeptor-Kinase (NTRK)-Genfusion aufweisen, und Pembrolizumab für Patienten mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (in etwa 1 % der Pankreaskarzinome vorhanden) zugelassen.

In der S3-Leitlinie **(82)** wird ausgeführt:

- In der **Erstlinientherapie** soll sich die Wahl des optimalen Therapieregimes nach ECOG-Performance-Status, Komorbidität und der Präferenz der Pat.

richten. Von Kombinationschemotherapien profitieren vor allem Pat. mit einem ECOG-Status von 0–1. Gemcitabin-basierte Kombinationstherapien können bei Pat. eingesetzt werden, die eine Behandlung mit FOLFIRINOX nicht tolerieren oder nicht präferieren. Die Kombination von Gemcitabin mit nab-Paclitaxel soll bei einem ECOG Status 0–1, relativ günstigem Komorbiditätsprofil und adäquater Supportivtherapie angeboten werden.

- Bei einem ECOG-Status ≥ 2 soll mit einer Monotherapie mit Gemcitabin behandelt werden.

- Metastasierte Pankreaskarzinome mit einer BRCA1/2-Keimbahnmutation profitieren von einer Platin-haltigen Kombinationschemotherapie. Ferner haben PARP-Inhibitoren einen Stellenwert in der Erhaltungstherapie nach Platin-basierter Vortherapie.

- Wenn dMMR bzw. eine hochgradige MSI im Tumor vorliegt, können Checkpointinhibitoren nach Ausschöpfen aller therapeutischen Optionen beim Pankreaskarzinom eingesetzt werden.

- **Zweitlinientherapie nach Gemcitabin-basierter Erstlinientherapie**: Bei Progression nach einer Gemcitabin-basierten Vorbehandlung sollte eine Zweitlinientherapie mit nanoliposomalem Irinotecan/5-FU (NAPOLI-Regime) oder alternativ mit 5-FU und Oxaliplatin nach dem OFF-Regime angeboten werden. Kriterien für das NAPOLI-Regime sind dabei: Karnofsky Performance Status ≥ 70 % und relativ günstiges Komorbiditätsprofil. Kriterien für OFF sind: ECOG ≤ 2, periphere Polyneuropathie CTCAE Grad ≤ 2, und ebenfalls relativ günstiges Komorbiditätsprofil.

- **Weitere Folgetherapien bei Progress unter Erstlinientherapie**: Eine Gemcitabin-basierte Chemotherapie kann als Zweitlinientherapie in Betracht gezogen werden, wenn nach einer Erstlinientherapie mit FOLFIRINOX ein Tumorprogress auftritt. Eine Monotherapie mit Gemcitabin oder 5-Fluorouracil sollte als Zweitlinientherapie dann angeboten werden, wenn ein ECOG-Performance-Status von ≥ 2 oder Komorbidität den Einsatz einer Kombinationschemotherapie verbietet. Es gibt keine Daten, die den Nutzen einer Drittlinientherapie oder späteren Therapielinie zeigen.

2.5 Hepatozelluläres Karzinom

2.5.1 Diagnostik und Überwachung

Der Überwachung chronischer Lebererkrankungen kommt eine große Bedeutung zu. Eine frühe Diagnosestellung geht mit einem survival benefit der Pat. einher (92). Allen Zirrhosepat. sowie Pat. mit HCV oder NASH ohne Zirrhose sollten somit regelmäßige Früherkennungsuntersuchungen angeboten werden.

Standardmethode in der HCC-Surveillance bleibt die Abdomensonographie, auch wenn aus praktischer Sicht die sonographische Detektion einer Leberraumforderung bei Zirrhose oder Steatosis erschwert sein kann. Erwähnenswert ist in diesem Zusammenhang eine aktuelle Mitteilung, in der Kim et al. prägnant

18 Studien zum Überwachungsversagen systematisch untersuchen. In dieser Metaanalyse kamen die Autoren auf 21.467 Pat. mit Leberzirrhose unter HCC-Surveillance, von denen 2.670 Pat. ein HCC entwickelten. Bei 833 dieser Pat., d. h. 31 %, war die Erkrankung bereits über das Frühstadium hinausgegangen. Die Inzidenz des Überwachungsversagens bei der alleinigen Ultraschalluntersuchung wird mit 2,5 % angegeben, mit 2,6 % für die Ultraschalluntersuchung + AFP. Als Risikofaktoren wurden ein hoher BMI, männliches Geschlecht und erhöhte AFP-Werte angegeben (93).

Regelmäßige MRT-Untersuchungen stellen eine sensitivere Alternative dar, sind aber mit hohen Kosten und langer Untersuchungsdauer verbunden. Als kosteneffizientere Alternative werden daher seit einigen Jahren verschiedene verkürzte MRT-Protokolle, die unter dem Begriff abbreviated MRI (AMRI) zusammengefasst werden und nicht-kontrastierte wie auch kontrastverstärkte Methoden enthalten, diskutiert. Zu diesem Thema wurde 2021 ein systematisches Review in *Hepatology* veröffentlicht, das 15 Studien analysiert, die sowohl Protokolle mit und ohne Kontrastmittel enthielten. Die gepoolte Sensitivität lag bei 86 %, jedoch war die Perfomance bei Tumoren unter 2 cm etwas schlechter (67 %). Kontrastverstärkte und nicht kontrastierte Protokolle zeigten eine vergleichbare Performance. Die Sensitivität von Ultraschalluntersuchung wird mit 53 % angegeben (94).

Kommentar: Die HCC-Überwachung stützt sich aktuell auf die Lebersonographie. MRT-Untersuchungen sind sensitiver, aber mit hohen Kosten und längerer Untersuchungsdauer verbunden. Verkürzte MRT-Protokolle können eine Alternative im Screening darstellen

Bei Verdacht auf ein HCC soll die Indikation für eine kontrastverstärkte Magnetresonanztomographie gestellt werden, die Dreiphasen-Computertomographie oder kontrastmittelverstärkte Ultraschalluntersuchung stellen erweiterte Diagnoseverfahren bei unklaren MRT-Befunden dar. Dies gilt vor allem für HCC-verdächtige Befunde mit einem Durchmesser von über einem Zentimeter. Bei kleineren Rundherden empfiehlt die aktualisierte deutsche S3-Leitlinie **(95)** Verlaufskontrollen mittels MRT oder CEUS in Intervallen von 3 Monaten.

Die neue Leitlinie **(95)** betont den Stellenwert der Tumorbiopsie des HCC, die zuletzt eine eher untergeordnete Rolle spielte. Die Empfehlung zur Probeentnahme fußt auf einem Expertenkonsens und wird insbesondere in der palliativen Situation sowie in der radiographisch nicht eindeutigen kurativen Situation und im Rahmen aller klinischen Studien empfohlen. Zudem ist sie obligat bei jedem Verdacht auf ein HCC bei nicht zirrhotischer Leber. Zusätzlich zur differentialdiagnostischen Bedeutung wird in der Leitlinie auf die niedrige Komplikationsrate der Biopsie hingewiesen (Stichkanalmetastasen, Blutungen). Ein weiterer Vorteil der Biopsie ist die Möglichkeit zur molekularpathologischen Aufarbeitung als Wegbereiter einer gezielten Tumortherapie wie z. B. KRAS-Mutationen, PD-(L)-1-Aktivierung oder die im HCC seltene Mikrosatelliteninstabilität bzw. NGS-Diagnostik.

Kommentar: Hinsichtlich der Diagnostik des HCC liegt der Schwerpunkt jetzt bei der Magnetresonanztomographie und insbesondere im palliativen Setting bei der Biopsie, was gerade im Zeitalter hochdifferenzierter histo- und molekularpathologischer Aufarbeitung als Wegbereiter einer gezielten Tumortherapie sinnvoll ist.

2.5.2 Prävention

Neu aufgenommen in die Leitlinie **(95**,96**)** wurde im Rahmen der Primärprävention die Empfehlung zu regelmäßigem Konsum von Kaffee. Diesem Grad-B-Empfehlungsgrad liegen ältere retrospektive Kohortenstudien (ab 2005) und systematische Reviews zugrunde, die eine Reduktion der Progression der Lebererkrankung, eine Reduktion der Mortalität der Lebererkrankung sowie eine Reduktion der HCC-Mortalität zeigen.

2.5.3 Therapie

Empfehlungen zur kurativen und palliativen Therapie richten sich nach der BCLC-Klassifikation. Während als kurative Therapie vor allem die Resektion, Lebertransplantation oder Radiofrequenzablation im Vordergrund stehen, gab es in den letzten Jahren deutliche Fortschritte im Bereich der palliativen Systemtherapie.

	Solitärer Knoten	Mehrere Tumorknoten	5-Jahres-Überlebensrate nach Transplantation
Mailand-Kriterien	≤ 5 cm	Maximal 3 Herde ≤ 3 cm	≥ 70 %
UCSF-Kriterien (University of California, San Francisco)	≤ 6,5 cm	Maximal 3 Herde ≤ 4,5 cm, maximaler akkumulierter Durchmesser von ≤ 8 cm	≥ 70 %
Weitere Voraussetzungen: cN0M0, cV0			

Tab. 5: Selektionskriterien für eine Lebertransplantation nach Mailand und UCSF**.** Malek NP et al., https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hcc-und-billiäre-karzinome

BCLC-0/-A

In frühen Stadien des HCC steht vor allem die Lebertransplantation im Vordergrund, sodass PatientInnen mit HCC in den Stadien A1 und A2 in einem Lebertransplantationszentrum vorstellig und hinsichtlich einer Transplantation evaluiert werden sollten. Liegt das HCC innerhalb der Milan-Kriterien (s. Tabelle 1), soll – Transplantationseignung der PatientInnen vorausgesetzt – eine Transplantation geplant werden. Die Zeit bis zur Transplantation sollte mittels Bridging-Verfahren überbrückt werden. Als Bridging-Verfahren kommen lokalablative Therapien wie zum Beispiel die Radiofrequenzablation (RFA) und die Mikrowellenablation (MWA), transarterielle Embolisationsverfahren wie die transarterielle Chemoembolisation (TACE) und die transarterielle Radioembolisation (TARE) oder die Tumorresektion infrage. Eine Hochpräzisionsradiotherapie (Stereotactic Body Radiotherapy; SBRT) steht erst in der zweiten Reihe und sollte dann angewendet werden, wenn die anderen Verfahren nicht eingesetzt werden können. Das entsprechende Verfahren sollte nach Zentrumsexpertise und Tumorzugänglichkeit gewählt werden, eine Überlegenheit einzelner Verfahren zeigte sich bislang nicht **(95)**.

Die Möglichkeit zur Lebertransplantation sollte auch bei HCCs außerhalb der Milan-Kriterien in Erwägung gezogen werden, wenn der Tumor innerhalb der

UCSF-Kriterien liegt und einem Downstaging zugänglich ist. Methodisch entspricht das Downstaging dem Bridging. Bei gutem Ansprechen auf eine neoadjuvante Therapie kann eine Transplantation auch bei Pat., die initial außerhalb der UCSF-Kriterien lagen, erwogen werden.

Aufgrund der hohen Rezidivraten von 50–80 % nach Leberteilresektion oder Radiofrequenzablation wird aufgrund des erfolgreichen Einsatzes von Checkpointinhibitoren ihre Indikation im Rahmen einer Adjuvanz zur Reduktion des Rezidivrisikos evaluiert. Drei große klinische Studien prüfen aktuell diese Option: Pembrolizumab vs. Placebo (KEYNOTE-937, NCT03867084, Rekrutierungsphase), Nivolumab vs. Placebo (CheckMate-9DX, NCT03383458, aktiv, keine weitere Rekrutierung) und Atezolizumab und Bevacizumab vs. Placebo (IMBRAVE-050, NCT04102098, Rekrutierungsphase) (97).

BCLC-B

Bei der Behandlung des intermediären HCCs stehen weiterhin Embolisationsverfahren wie TACE oder TARE im Vordergrund. Ist der Patient für diese Verfahren nicht geeignet, wird eine Systemtherapie wie bei fortgeschrittenen HCCs empfohlen.

BCLC-C

Seit 2008 stellte der Multikinaseinhibitor Sorafenib das Medikament der Wahl für die Systemtherapie des nicht resektablen HCC im Stadium BCLC dar (95). Erst die REFLECT-Studie zeigte 2018 für den Multikinaseinhibitor Lenvatinib eine vergleichbare Wirksamkeit (98).

2020 zeigte die IMBRAVE-150-Studie **(99)** erstmalig eine deutliche Verbesserung der Ansprechraten und des Gesamtüberlebens einer Kombinationstherapie bestehend aus Atezolizumab und Bevacizumab im Vergleich zu Sorafenib. Seit der Zulassung am 02.11.2020 stellt in Deutschland daher die Kombinationstherapie die neue Erstlinientherapie des fortgeschrittenen HCCs dar und wurde somit auch in die Leitlinie übernommen.

2021 rücken zwei weitere Substanzen in den Vordergrund: der anti-CTLA-4-Antikörper Tremelimumab und der anti-PDL1-Inhibitor Durvalumab wurden in einer im Herbst 2021 publizierten Phase-I/II-Studie getestet. 332 PatientInnen wurden in die Arme Tremelimumab 300 mg + Durvalumab (n = 75), Tremelimumab 75 mg + Durvalumab (n = 84), Durvalumab mono (n = 104) und Tremelimumab mono (n = 69) randomisiert. Alle wurden als sicher und klinisch effektiv bewertet, die Kombination aus Tremelimumab 300 mg + Durvalumab zeigte das beste Nutzen-Risiko-Profil (100). Die Kombination aus Tremelimumab und Durvalumab wird aktuell in der internationalen Phase-III-Studie HIMALAYA gegen Sorafenib geprüft. Zum Zeitpunkt der Erstellung dieses Textes liegen noch keine konkreten Ergebnisse vor, eine am 15.10.2021 herausgegebene Pressemitteilung gab jedoch vorab bekannt, dass HIMALAYA ihren primären Endpunkt Gesamtüberleben erreicht habe (101).

Kommentar: Seit 2020 besteht die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen HCC aus Atezolizumab und Bevacizumab. Weitere ICI werden aktuell klinisch geprüft. Vielversprechende Präparate sind z. B. Tremelimumab und Durvalumab, die aktuell in der HIMALAYA-Studie geprüft werden.

2.6 Gallengangs- und Gallenblasenkarzinom

Cholangiozelluläre Karzinome (CCA) stellen insgesamt eine seltene und sowohl lokalisationsabhängig wie auch histologisch heterogene Entität dar, deren Inzidenz in den letzten zwei Jahrzehnten angestiegen ist. Ihnen werden die intrahepatischen (iCCA), die perihilären (pCCA) und die extrahepatischen Cholangiokarzinome (eCCA) sowie die Gallenblasenkarzinome zugeordnet. Weltweit wird ihre Inzidenz auf 186.000 und die Mortalität auf 140.000/Jahr geschätzt, wobei es hinsichtlich der Inzidenz von Land zu Land erhebliche Schwankungen gibt (102). Erstmalig liegt 2021 eine Leitlinie der DGVS vor, die das Thema der biliären Karzinome behandelt **(95)**.

2.6.1 Überwachung und Diagnostik

Bei Pat. mit Risikofaktoren für ein CCA sind regelmäßige Früherkennungsuntersuchungen sinnvoll. Dies spielt in Deutschland insbesondere bei PSC-Pat. eine wichtige Rolle. Bei ihnen sollte bei Gallenblasenpolypen ab einer Größe von 8 mm eine Cholezystektomie diskutiert werden, bei Pat. ohne PSC ab 10 mm. Bei Pat. ohne Risikofaktoren mit kleineren Polypen sollten regelmäßige Kontrollsonographien erfolgen: alle 6 Monate bei Polypen von 6–9 mm, alle 12 Monate bei Polypen < 6 mm. PSC-Pat. werden darüber hinaus halbjährlich Früherkennungsuntersuchungen wie die MRCP in Kombination mit einer CA19-9-Bestimmung empfohlen. Bei Verdacht auf ein CCA sollte sich eine magnetresonanztomographische Untersuchung der Leber, eine computertomographische Ausbreitungsdiagnostik und eine histologische Diagnosesicherung anschließen **(95)**.

Kommentar: Neben Zirrhose, Virushepatitiden und Diabetes mellitus ist die PSC ein wichtiger Risikofaktor des CCA, sodass bei PSC-Patienten auf regelmäßige Früherkennungsuntersuchungen geachtet werden sollte.

2.6.2 Kurative Therapie

Die Resektion stellt weiterhin die einzige kurative Therapieoption dar. Aufgrund des auch unter R0-Resektion bestehenden, hohen Rezidivrisikos von etwa 60 % wird eine adjuvante Therapie mit Capecitabin über 6 Monate empfohlen. Die ACTICCA-1-Studie testet momentan die adjuvante Kombination aus Gemcitabin + Cisplatin vs. den Standard Capecitabin, Ergebnisse wurden allerdings noch nicht veröffentlicht.

Im Falle eines Lokalrezidivs besteht die Indikation zur erneuten Resektion, ist dies nicht möglich, steht mit der Thermoablation eine therapeutische Alternative zur Verfügung.

Nach aktuellem Empfehlungsstand ist eine Lebertransplantation keine Option zur Behandlung des iCCA und wird auch in der aktuellen Leitlinie nicht außerhalb von Studien empfohlen, dort werden verschiedene Veröffentlichungen zu dem Thema aus den Jahren 2014–2018 diskutiert **(95)**. Ob diese Empfehlung auch in den kommenden Jahren Bestand hat, bleibt aktuell abzuwarten. Ein im Dezember 2021 veröffentlichtes Review (103) gibt eine gute Übersicht über die kontroverse Thematik: Mögliche Indikationen für eine Lebertransplantation beim iCCA sind vor allem CCAs in sehr frühem Stadium (unter 2 cm) mit Zirrhose ohne gute Resektionsmöglichkeit oder lokal fortgeschrittene iCCAs mit einem zu

hohen Resektionsrisiko. Da die bisherigen Studien zu diesem Thema überwiegend retrospektiv waren, werden aktuell laufende prospektive Studien zukünftig von großer Bedeutung sein.

Die Frage nach der Indikation einer neoadjuvanten Systemtherapie kann aktuell noch nicht beantwortet werden und ist Gegenstand laufender Studien. GAIN untersucht die neoadjuvante Kombination aus Gemcitabine und Cisplatin vs. Operation bei inzidentellen Gallenblasenkarzinomen mit dem Gesamtüberleben als primärem Endpunkt (NCT03673072) (104). Die koreanische DEBATE-Studie beschäftigt sich mit der Kombination aus Durvalumab + Gemcitabine + Cisplatin vs. Gemcitabine + Cisplatin ohne Durvalumab. Primärer Endpunkt ist eine R0-Resektion (NCT04308174) (105).

Kommentar: Die Therapie des CCA stützt sich auf die kurative Resektion mit adjuvanter Chemotherapie.

2.6.3 Palliative Therapie

Im palliativen Behandlungssetting besteht die **Erstlinientherapie** weiter aus der Kombination Gemcitabine + Cisplatin.

Für die **Zweitlinie** gibt es bisher keine belastbaren Erkenntnisse. Ziel der randomisierten ABC-06-Studie (106) war es, den Nutzen einer Zweitlinien-Chemotherapie mit FOLFOX zu evaluieren. Pat. mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom, Gallenblasenkarzinom oder Karzinom der Ampulle und Progress der Erkrankung nach einer Erstlinien-Cisplatin- und Gemcitabin Chemotherapie und einem ECOG-Performance-Status von 0–1 wurden randomisiert (1:1) in **A**. eine aktive Symptomkontrolle (ASC) plus FOLFOX oder **B**. ASC allein. Die FOLFOX-Chemotherapie wurde intravenös alle 2 Wo. für maximal 12 Zyklen verabreicht (Oxaliplatin 85 mg/m², L-Folinsäure 175 mg [oder Folinsäure 350 mg], 5-FU Bolus 400 mg/m² und 5-FU 2.400 mg/m² als 46-stündige intravenöse Infusion). Der primäre Endpunkt war das Gesamtüberleben, bewertet in der der Intention-to-Treat-Population.

Zwischen März 2014 und Januar 2018 wurden 162 Patienten eingeschlossen (ASC plus FOLFOX (n = 81) oder ASC allein (n = 81)). Nach einem medianen Follow-up von 21,7 Mo. war das OS in der Gruppe mit ASC plus FOLFOX signifikant länger als in der Gruppe mit ASC allein (6,2 vs. 5,3 Mo.; HR 0,69; p = 0,031). Die OS-Rate in der ASC-Gruppe allein betrug 35,5 % nach 6 Mo. und 11,4 % nach 12 Mo., verglichen mit 50,6 % bzw. 25,9 % in der ASC plus FOLFOX-Gruppe. Unerwünschte Ereignisse vom Grad 3–5 wurden bei 42 (52 %) von 81 Patienten in der ASC-Gruppe allein und bei 56 (69 %) von 81 Patienten in der ASC-plus-FOLFOX-Gruppe gemeldet.

Kommentar: Auf der Grundlage dieser Ergebnisse kann somit FOLFOX in der Zweitlinientherapie als sinnvolle Option angesehen und eingesetzt werden.

2.6.4 Molekular definierte Therapieansätze

Eine Mutation der Isocitrat-Dehydrogenase 1 (IDH1) kann bei bis zu 20 % der intrahepatischen CCA nachgewiesen werden. Ivosidenib ist ein selektiver Inhibitor der mutierten IDH1. In der randomisierten, doppelblinden ClarIDHy-Studie wurde das progressionsfreie Überleben durch Ivosidenib (500 mg/d p. o.) gegenüber Placebo nach Versagen von 1–2 Chemotherapieregimen signifikant

verbessert (PFS Anstieg von 1,4 auf 2,7 Mo.). In der hier referierten Studie **(107)** werden die finalen Ergebnisse dieser Studie berichtet. Die Randomisation erfolgte im Verhältnis von 2:1. Ein Wechsel von Placebo zu Ivosidenib war zulässig, wenn eine Tumorprogression vorlag. Der primäre Endpunkt war das PFS.

Insgesamt wurden 187 Patienten (mittleres Alter 62 J.) nach Versagen von 1–2 Chemotherapieregimen randomisiert (126 x Ivosidenib und 61 x Placebo). 43 Pat. wechselten von Placebo zu Ivosidenib. Das mediane OS betrug 10,3 Mo. mit Ivosidenib gegenüber 7,5 Mo. unter Placebo (HR 0,79; p = 0,09). Bereinigt um das Crossover, betrug das mediane OS unter Placebo 5,1 Mo. (HR 0,49; p < 0,001) (Abb. 11). Die häufigste unerwünschte Nebenwirkung des Grades 3 oder höher war Aszites (11 Patienten [9 %] unter Ivosidenib und 4 Patienten [7 %] unter Placebo).

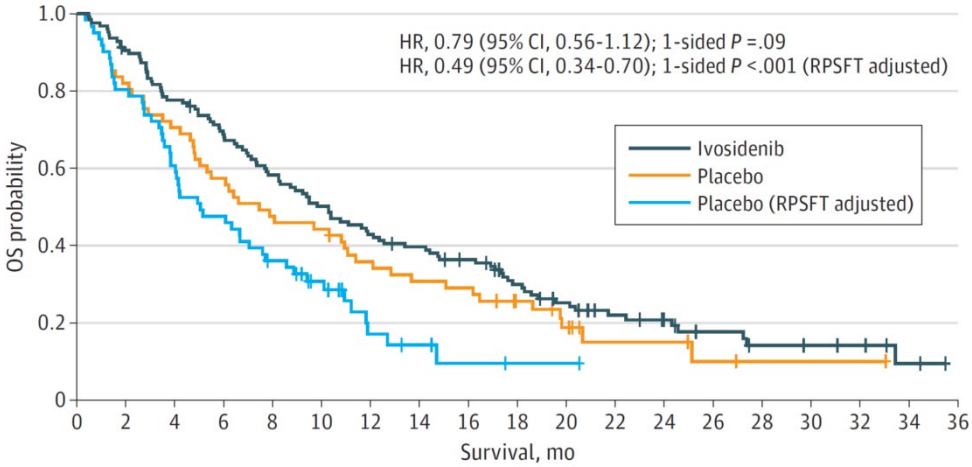


Abb. 11: Überleben (OS) in der ClarIDHy-Studie unter p. o. Ivosidenib (obere Kurve) oder Placebo (mittlere Kurve) nach Versagen von 1–2 Chemotherapieregimen. Die untere Kurve zeigt das OS unter Placebo nach Anpassung für das durchgeführte Cross-over (RPSFT Methode). Zhu AX, et al., JAMA Oncol 2021;7:1669–1677. **(106)**

2.7 Literatur

1. Yoo JE, et al. Association of the Frequency and Quantity of Alcohol Consumption With Gastrointestinal Cancer. JAMA Network Open. 2021;4(8):e2120382. doi:10.1001/jamanetworkopen

2. Curtius K, et al. Computational modelling suggests that Barrett's oesophagus may be the precursor of all oesophageal adenocarcinomas. Gut 2021;70:1435–1440

3. Porschen R, et al. Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus. Version 3.0. www.dgvs.de/wissen/leitlinien/leitlinien-dgvs/oesophagus/

4. Ehlken H, et al. Possible tumour cell reimplantation during curative endoscopic therapy of superficial Barrett's carcinoma. Gut doi.org/10.1136/gutjnl-2020-322723

5. Backes Y, et al. Tumor seeding during colonoscopy as a possible cause for metachronous colorectal cancer. Gastroenterology 2019;157:1222–1232

6. Van Munster S, et al. Long-term outcomes after endoscopic treatment for Barrett's neoplasia with radiofrequency ablation ± endoscopic resection: results from the national Dutch database in a 10-year period. Gut doi:10.1136/ gutjnl-2020-322615

7. Nuytens F, et al. Five-Year Survival Outcomes of Hybrid Minimally Invasive Esophagectomy in Esophageal Cancer: Results of the MIRO Randomized Clinical Trial. JAMA Surg. doi:10.1001/jamasurg.2020.7081

8. Habbous S, et al. Variation in Diagnosis, Treatment, and Outcome of Esophageal Cancer in a Regionalized Care System in Ontario, Canada. JAMA Network Open. 2021;4(9):e2126090. doi:10.1001

9. Malthaner RA, et al. Preoperative or Postoperative Therapy for Resectable Esophageal Cancer: an Updated Prctice Guideline. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2010; 22:250-256

10. Kato K, et al. Parallel-Group Controlled Trial of Surgery Versus Chemoradiotherapy in Patients With Stage I Esophageal Squamous Cell Carcinoma. Gastroenterology 2021;161:1878–1886

11. Holyoake DLP, Smyth EC. Chemoradiotherapy or Surgery for Very Early Esophageal Squamous Cancer: Can a Nonrandomized Trial Give Us the Answer? Gastroenterology 2021;161:1793-1795

12. Reynolds JV, et al. Neo-AEGIS (Neoadjuvant trial in Adenocarcinoma of the Esophagus and Esophago-Gastric Junction International Study): Preliminary results of phase III RCT of CROSS versus perioperative chemotherapy (Modified MAGIC or FLOT protocol). (NCT01726452). J Clin Oncol 2021;39 (15_suppl):4004

13. Eyck BM, et al. Ten-Year Outcome of Neoadjuvant Chemoradiotherapy Plus Surgery for Esophageal Cancer: The Randomized Controlled CROSS Trial. J Clin Oncol DOI https://doi.org/10. 1200/JCO.20.03614

14. Yang H, et al. Long-term Efficacy of Neoadjuvant Chemoradiotherapy Plus Surgery for the Treatment of Locally Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma The NEOCRTEC5010 Randomized Clinical Trial. JAMA Surg. 2021;156:721-729

15. Wang H, et al. Morbidity and Mortality of Patients Who Underwent Minimally Invasive Esophagectomy After Neoadjuvant Chemoradiotherapy vs Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma: A Randomized Clinical Trial. JAMA Surg. doi:10.1001/jamasurg.2021.0133

16. Kelly, RJ, et al., Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. N Engl J Med 2021;384:1191-1203

17. Pape, M., et al., Disease-free and overall survival in nonmetastatic esophageal or gastroesophageal junctional cancer after treatment with curative intent: A nationwide population-based study. J Clin Oncol 2021;39(3_suppl):246-246

18. Hulshof M, et al., Randomized Study on Dose Escalation in Definitive Chemoradiation for Patients With Locally Advanced Esophageal Cancer (ARTDECO Study). J Clin Oncol 2021;39: 2816-2824

19. Adamson D, et al. Palliative radiotherapy after oesophageal cancer stenting (ROCS): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 2021; 6: 292–303

20. Luo H, et al. Effect of Camrelizumab vs Placebo Added to Chemotherapy on Survival and Progression-Free Survival in Patients With Advanced or Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma: The ESCORT-1st Randomized Clinical Trial. JAMA 2021;326(10):916-925

21. DaSilva LL, et al. Immunotherapy for Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma - Renewed Enthusiasm and a Lingering Challenge. JAMA Oncol. doi:10.1001/jamaoncol.2021.4410

22. Sun JM, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet 2021;398:759-771

23. Kojima T, et al. Randomized Phase III KEYNOTE-181 Study of Pembrolizumab Versus Chemotherapy in Advanced Esophageal Cancer. J Clin Oncol 2020 Dec 10;38(35):4138-4148

24. Abrahami D, et al Proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: population-based cohort study. Gut http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2021-325097

25. Shin GY, et al. Use of proton pump inhibitors vs. histamine 2 receptor antagonists for the risk of gastric cancer: population-based cohort study. Am J Gastroenterol 2021;116:1211-1219

26. Seo SI, et al. Association between proton pump inhibitor use and gastric cancer: a population-based cohort study using two different types of nationwide databases in Korea. Gut http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2020-323845

27. Ng AKY, et al. Association between proton pump inhibitors after percutaneous coronary intervention and risk of gastric cancer. BMJ Open Gastro 2021;8:e000719. doi:10.1136/bmjgast-2021-000719

28. Piazuelo MB, et al. The Colombian Chemoprevention Trial: 20-Year Follow-Up of a Cohort of Patients With Gastric Precancerous Lesions. Gastroenterology 2021;160:1106–1117

29. Lee JWJ, et al. Severity of gastric intestinal metaplasia predicts the risk of gastric cancer: a prospective multicentre cohort study (GCEP). doi:10.1136/ gutjnl-2021-324057

30. Chiang TH, et al. Mass eradication of Helicobacter pylori to reduce gastric cancer incidence and mortality: a long-term cohort study an Matsu Islands. Gut 2021;70:243-250

31. Gertsen EC, et al. 18F-Fludeoxyglucose–Positron Emission Tomography/ Computed Tomography and Laparoscopy for Staging of Locally Advanced Gastric Cancer: A Multicenter Prospective Dutch Cohort Study (PLASTIC). JAMA Surg. doi:10.1001/jamasurg.2021.5340

32. Möhler M, et al. S3-Leitlinie Magenkarzinom Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs. Z Gastroenterol. 2019;57:1517-1632

33. Deng I, et al. Association of Preoperative Chemosensitivity With Postoperative Survival in Patients With Resected Gastric Adenocarcinoma. JAMA Network Open. 2021;4(11):e2135340. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.35340

34. Kang JK, et al. PRODIGY: A Phase III Study of Neoadjuvant Docetaxel, Oxaliplatin, and S-1 Plus Surgery and Adjuvant S-1 Versus Surgery and Adjuvant S-1 for Resectable Advanced Gastric Cancer. J Clin Oncol 2021;39:2903-2913

35. Zhang X, et al. Perioperative or postoperative adjuvant oxaliplatin with S-1 versus adjuvant oxaliplatin with capecitabine in patients with locally advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma undergoing D2 gastrectomy (RESOLVE): an open-label, superiority and non-inferiority, phase 3 randomised controlled trial. Lancet Oncol 2021;22:1081-1092

36. De Steur WO, et al. Adjuvant chemotherapy is superior to chemoradiation after D2 surgery for gastric cancer in the per-protocol analysis of the randomized CRITICS trial. Ann Oncol 2021;32:360-367

37. Janjigian YY, et al. Nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy as first-line treatment for advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer/oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2021; 398: 27–40

38. Cross AJ, et al. Colorectal cancer risk following polypectomy in a multicentre, retrospective, cohort study: an evaluation of the 2020 UK post-polypectomy surveillance guidelines. Gut 2021;70:2307–2320

39. Duvvuri A, et al. Risk of Colorectal Cancer and Cancer Related Mortality After Detection of Low-risk or High-risk Adenomas, Compared With No Adenoma, at Index Colonoscopy: A Systematic Review and Meta-analysis. Gastroenterology 2021;160:1986–1996

40. The Collaborative Group on Duodenal Polyposis in MAP. Duodenal Adenomas and Cancer in MUTYH-associated Polyposis: An International Cohort Study. Gastroenterology 2021;160:952–954

41. Ishikawa H, et al. Chemoprevention with low-dose aspirin, mesalazine , or both in patients with familial adenomatous polyposis without previous colectomy (J-FAPP Study IV) : a multicentre, double-blind, randomised, two-by-two factorial design trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 2021;6:474-481

42. Veettil SK, et al. Role of Diet in Colorectal Cancer Incidence Umbrella Review of Meta-analyses of Prospective Observational Studies. JAMA Network Open. 2021;4(2):e2037341. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.37341

43. Abrahami D, et al. Proton pump inhibitors and risk of colorectal cancer. Gut dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2021-325096

44. Lee JK, et al. Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Gastric, Colorectal, Liver, and Pancreatic Cancers in a Community-Based Population. Am J Gastroenterol 2020;115:706-715

45. Ma T, et al. Proton pump inhibitors and the risk of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Int J Colorectal Dis 2020;35:2157-2169

46. Burnett-Hartman AN, et al. An Update on the Epidemiology, Molecular Characterization, Diagnosis, and Screening Strategies for Early-Onset Colorectal Cancer. Gastroenterology 2021;160:1041–1049

47. Hur J, et al. Sugar-sweetened beverage intake in adulthood and adolescence and risk of early-onset colorectal cancer among women. Gut 2021;70:2330–2336

48. Chen H, et al. Metabolic syndrome, metabolic comorbid conditions and risk of early-onset colorectal cancer. http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321661

49. Kolb JM, et al. Early-Age Onset Colorectal Neoplasia in Average-Risk Individuals Undergoing Screening Colonoscopy: A Systematic Review and Meta-Analysis. Gastroenterology 2021;161:1145–1155

50. Kehm RD, et al. Ade-specific trends in colorectal cancer incidence for women and med, 1935-2017. Gastroenterology 2021;161:1060-1062

51. Cardoso R, et al. Inzidenz und Mortalität proximaler und distaler kolorektaler Karzinome in Deutschland. Trends in der Ära der Vorsorgekoloskopie. Dtsch Ärztebl Int 2012;118:281-287

52. Heisser T, et al. Low Risk of Advanced Neoplasms for up to 20 Years After Negative Colonoscopy Result: Potential for Personalized Follow-up Screening Interval. Gastroenterology 2020;159:2235–2237

53. Song M, et al. Long-term incidence and mortality of colorectal cancer after endoscopic biopsy with normal mucosa: a Swedish-matched cohort study. Am J Gastroenterol 2021;116:382-390

54. Randel KR, et al. Colorectal Cancer Screening With Repeated Fecal Immunochemical Test Versus Sigmoidoscopy: Baseline Results From a Randomized Trial. Gastroenterology 2021;160:1085–1096

55. Brenner H, Cross AJ. Merits, Challenges, and Limitations of Randomized Trials on Colorectal Cancer Screening Effectiveness. Gastroenterology 2021;160:1009-1011

56. Song M, et al. Risk of colorectal cancer in first degree relatives of patients with colorectal polyps: nationwide case-control study in Sweden. BMJ 2021;373:n877 http://dx.doi.org/10.1136/bmj.n877

57. Murthy SK, et al. AGA Clinical Practice Update on Endoscopic Surveillance and Management of Colorectal Dysplasia in Inflammatory Bowel Diseases: Expert Review. Gastroenterology 2021;161:1043-1051

58. Bui A, et al. Race, Ethnicity, and Socioeconomic Status Are Associated With Prolonged Time to Treatment After a Diagnosis of Colorectal Cancer: A Large Population-Based Study. Gastroenterology 2021;160:1394–1396

59. Zorzi M, et al. Non-compliance with colonoscopy after a positive faecal immunochemical test doubles the risk of dying from colorectal cancer. Gut doi:10.1136/ gutjnl-2020-322192

60. Miguel YS, et al. Time to Colonoscopy After Abnormal Stool-Based Screening and Risk for Colorectal Cancer Incidence and Mortality. Gastroenterology 2021;160:1997–2005

61. Forbes N, et al. Association between time to colonoscopy after positive fecal testing and colorectal cancer outcome: a systematic review. Clin Gastroenterol Hepatol 2021;19:1344-1354

62. Andre T, et al. Effect of duration of adjuvant chemotherapy for patients with stage III colon cancer (IDEA collaboration): final results from a prospective, pooled analysis of six randomised, phase 3 trials. Lancet Oncol. 2020;21(12):1620–1629

63. Schmiegel W, et al. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 2.1, 2019, AWMF Registrierungsnummer: 021/007OL, http://www. Leitlinienprogrammonkologie.de/leitlinien/kolorektales-karzinom

64. Conroy T, et al. Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): a multicenter, randomized open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2021;22:702-715

65. Bahadoer RR, et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncology 2021;22:29-42

66. Fokas E, et al. Chemoradiotherapy Plus Induction or Consolidation Chemotherapy as Total Neoadjuvant Therapy for Patients With Locally Advanced Rectal Cancer Long-term Results of the CAO/ARO/AIO-12 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol doi:10.1001/jamaoncol.2021.5445

67. AIO/ACO/ARO. Konsentierte Stellungnahme der AIO, der ACO und der ARO zur neo-adjuvanten Therapie beim Rektumkarzinom. 13.7.2020 https://www.aio-portal.de/tl_files/aio/stellungnahmen/stellungnahme AIO_ACO_ARO Rektumkarzinom 2007_2020.pdf

68. Garcia-Aguilar J., et al. Preliminary results of the organ preservation of rectal adenocarcinoma (OPRA) trial. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 4008)

69. Fernadez LM, et al. Conditional recurrence-free survival of clinical complete responders managed by watch and wait after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer in the International Watch & Wait Database: a retrospective, international, multicentre registry study. Lancet Oncology 2021;22:43-50

70. Schmoll HJ, et al. Pre- and Postoperative Capecitabine Without or With Oxaliplatin in Locally Advanced Rectal Cancer: PETACC 6 Trial by EORTC GITCG and ROG, AIO, AGITG, BGDO, and FFCD. J Clin Oncol 2020;39:17-29

71. Li N, et al. Postoperative Chemoradiotherapy With Capecitabine and Oxaliplatin vs Capecitabine for Stage II to III Rectal Cancer A Randomized Clinical Trial. JAMA Network Open. 2021;4(11):e2136116. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.36116

72. Guan X, et al. Association of Radiotherapy for Rectal Cancer and Second Gynecological Malignant Neoplasms. JAMA Network Open. 2021;4(1):e2031661. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.31661

73. Kanemitsu Y for the JCOG Colorectal Cancer Study Group. Hepatectomy Followed by mFOLFOX6 Versus Hepatectomy Alone for Liver-Only Metastatic Colorectal Cancer (JCOG0603): A Phase II or III Randomized Controlled Trial. J Clin Oncol . 2021 Dec 1;39(34):3789-3799

74. Kopetz S, et al. Randomized Trial of Irinotecan and Cetuximab With or Without Vemurafenib in BRAF-Mutant Metastatic Colorectal Cancer (SWOG S1406). J Clin Oncol 2021;39:285-294

75. Kopetz S, et al. Encorafenib, binimetinib, and cetuximab in *BRAF* V600E–mutated colorectal cancer. N Engl J Med 2019;381:1632-1643

76. Tabernero J, et al. Encorafenib Plus Cetuximab as a New Standard of Care for Previously Treated *BRAF* V600E-Mutant Metastatic Colorectal Cancer: Updated Survival Results and Subgroup Analyses from the BEACON Study. J Clin Oncol 2021;39:273-284

77. Siena S, et al. Trastuzumab deruxtecan (DS-8201) in patients with HER2-expressing metastatic colorectal cancer (DESTINY-CRC01): a multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol 2021;22:779-789

78. Quénet F, et al. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus cytoreductive surgery alone for colorectal peritoneal metastases (PRODIGE 7): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2021;22:256-266

79. Kanemitsu Y, et al. Primary Tumor Resection Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone for Colorectal Cancer Patients With Asymptomatic, Synchronous Unresectable Metastases (JCOG1007; iPACS): A Randomized Clinical Trial. J Clin Oncol 2021;39:1098-1107

80. Van der Kruijssen DEW, et al. Sixty-Day Mortality of Patients With Metastatic Colorectal Cancer Randomized to Systemic Treatment vs Primary Tumor Resection Followed by Systemic Treatment: The CAIRO4 Phase 3 Randomized Clinical Trial. JAMA Surg 2021;156:1093-1101

81. Monteil J, et al. Comparison of 18FDG-PET/CT and conventional follow-up methods in colorectal cancer: A randomised prospective study. Dig Liver Dis 2021;53:231-237

82. Seufferlein Th, et al. S3-Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom. https://www.dgvs.de/wp-content/uploads/2022/01/Leitlinie-Langversion-LL-Pankreaskarzinom_31.12.2021.pdf

83. Huang J, et al. Worldwide Burden of, Risk Factors for, and Trends in Pancreatic Cancer. Gastroenterology 2021;160:744–754

84. Gaddam S, et al. Incidence of Pancreatic Cancer by Age and Sex in the US, 2000-2018. JAMA 2021 Published online October 24, 2021

85. Wei AL, Li M, Li GQ, et al. Oral microbiome and pancreatic cancer. World J Gastroenterol 2020;26:7679-7692

86. Kim NH, Chang Y, Lee SR, et al.Glycemic Status, Insulin Resistance, and Risk of Pancreatic Cancer Mortality in Individuals With and Without Diabetes.Am J Gastroenterol 2020;115:1840-1848

87. **Versteijne E., et al. Preoperative Chemoradiotherapy Versus Immediate Surgery for Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Results of the Dutch Randomized Phase III PREOPANC Trial. J Clin Oncol 2020;38:1763-1773**

88. Van Eijck CH, Versteijne E, Suker M, et al: Preoperative chemoradiotherapy to improve overall survival in pancreatic cancer: Long-term results of the multicenter randomized phase III PREOPANC trial. J Clin Oncol 39, 2021 (suppl; abstr 4016)

89. Sohal DPS, et al. Efficacy of Perioperative Chemotherapy for Resectable Pancreatic Adenocarcinoma: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2021;7(3):421-427

90. Pasqualetti F, et al. Adjuvant Radiotherapy in Patients With Pancreatic Adenocarcinoma. Is It Still Appealing in Clinical Trials? A Meta-analysis and Review of the Literature. Anticancer Res 2021;41: 4697-4704

91. Lellouche L, et al. Systemic therapy in metastatic pancreatic adenocarcinoma: current practice and perspectives. Ther Adv Med Oncol 2021, Vol. 13: 1–19

92. Toni, E.N.d., et al., Age independent survival benefit for patients with hepatocellular carcinoma (HCC) without metastases at diagnosis: a population-based study. Gut 2020;69:168–176

93. Kim, D.H., et al., Surveillance failure in ultrasound for hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Gut 2022;71:212–213

94. Gupta, P., et al., Abbreviated MRI for hepatocellular carcinoma screening: A systematic review and meta-analysis. J Hepatol 2021;**75**:08–119

95. **Malek NP, et al. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome Langversion 2.0 – Juni 2021. https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hcc-und-billiäre-karzinome**

96. Bravi, F., et al., Coffee and the risk of hepatocellular carcinoma and chronic liver disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. Eur J Cancer Prevention 2017;26:368–377

97. Hack, S.P., et al., IMbrave 050: a Phase III trial of atezolizumab plus bevacizumab in high-risk hepatocellular carcinoma after curative resection or ablation. Future Oncology 2020;16:975–989

98. Kudo, M., et al., Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. Lancet 2018;391**:**1163–1173

99. **Finn, R.S., et al., Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med 2020;382:1894–1905**

100. Kelley, R.K., et al., Safety, Efficacy, and Pharmacodynamics of Tremelimumab Plus Durvalumab for Patients With Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Randomized Expansion of a Phase I/II Study. J Clin Oncol 2021;39**:**2991–3001

101. AstraZeneca MediaCentre. 15 October 2021; Available from: https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2021/imfinzi-and-tremelimumab-improved-os-in-liver-cancer.html, access date 01.01.2022

102. Banales, J.M., et al., Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2020;17**:**557-588

103. Sapisochin, G., T. Ivanics, and J. Heimbach, Liver Transplantation for intrahepatic cholangiocarcinoma: ready for prime time? Hepatology 2022;75:455-472

104. Goetze, T.O., et al., Neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine plus cisplatin followed by radical liver resection versus immediate radical liver resection alone with or without adjuvant chemotherapy in incidentally detected gallbladder carcinoma after simple cholecystectomy or in front of radical resection of BTC (ICC/ECC) - a phase III study of the German registry of incidental gallbladder carcinoma platform (GR)- the AIO/ CALGP/ ACO- GAIN-trial. BMC Cancer, 2020;**20:**122

105. Yoo, C., et al., Current Status and Future Perspectives of Perioperative Therapy for Resectable Biliary Tract Cancer: A Multidisciplinary Review. Cancers 2021:13:1647

106. Lamarca A, et al. Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. Lancet Oncol 2021;22: 690–701

107. **Zhu AX, et al. Final Overall Survival Efficacy Results of Ivosidenib for Patients With Advanced Cholangiocarcinoma With IDH1 Mutation: The Phase 3 Randomized Clinical ClarIDHy Trial. JAMA Oncol 2021;7:1669-1677**

3 GASTROENTEROLOGIE/ENDOSKOPIE

3.1 Ösophagus
3.1.1 Gastroösophageale Refluxerkrankung (GERD)
3.1.1.1 Routine-Biopsien bei PPI-refraktärer GERD
3.1.1.2 Frühzeitige Langzeit-pH-Metrie bei PPI-refraktärer GERD
3.1.1.3 Komplikationen der laparoskopischen Antirefluxoperationen
3.1.2 Barrettösophagus – Barrettneoplasie und künstliche Intelligenz
3.1.3 Plattenepithelkarzinom
3.1.3.1 Ösophaguskarzinomrisiko bei Patienten mit Achalasie
3.1.3.2 Plattenepithelkarzinom-Screening im Ösophagus: Narrow Band Imaging im Vergleich mit Lugol-Chromoendoskopie
3.1.3.3 Endosonographische Einschätzung der Invasionstiefe von plattenepithelialen Ösophagusfrühkarzinomen
3.1.4 Kappenassistierte Zenker-Divertikulotomie: Akut- und Langzeitergebnisse
3.1.5 Perorale endoskopische Myotomie (POEM)
3.1.5.1 Periinterventionelle prophylaktische Antibiotikagabe als Einmaldosis vor POEM oder über drei Tage
3.1.5.2 Sicherheit und Effektivität der Standardmyotomie gegenüber der kurzen Myotomie bei Achalasie Typ II-Patienten

3.2 Magen
3.2.1 Assoziation von Magensäuresuppression und Clostridium difficile-Infektion: stärkerer Effekt durch Vonoprazan?
3.2.2 Helicobacter pylori Eradikation
3.2.3 Neue Leitlinien zur oberen GI-Blutung
3.2.4 Magenkarzinom
3.2.4.1 Evaluation der Effekte der künstlichen Intelligenz auf die endoskopische Qualität und die Detektion von Magenfrühkarzinomen
3.2.4.2 Inzidenz von metachronen Magenkarzinomen nach endoskopisch submuköser Dissektion: Ein Vergleich zwischen undifferenzierten und differenzierten Magenfrühkarzinomen
3.2.5 Perkutane endoskopische Gastrostomie
3.2.5.1 Blutungs- und Sterblichkeitsrisiko bei PEG-Anlage unter fortgeführter Antikoagulation
3.2.6 Adipositas
3.2.6.1 Endoskopische Sleeve-Gastroplastie – Kurzzeiterfolge im Vergleich zur alleinigen Lebensstiländerung
3.2.6.2 Verbesserung der Insulinresistenz und Fettleber nach endoskopischem Sleeve
3.2.6.3 Barrettösophagus nach laparoskopischem Sleeve (LSG)
3.2.7 Retrospektive multizentrische Analyse der endoskopischen Therapie von Anastomoseninsuffizienzen nach Operation im oberen GI-Trakt

3.3 Dünndarm
3.3.1 Duodenale neuroendokrine Tumore
3.3.1.1 Endoskopische Therapie von duodenalen neuroendokrinen Tumoren
3.3.1.2 Risiko von Lymphknotenmetastasen nach chirurgischer oder endoskopischer Resektion von neuroendokrinen Tumoren im Duodenum
3.3.2 Vergleich von perkutaner endoskopischer Jejunostomie (PEJ) mit perkutaner endoskopischer Gastrostomie (PEG)
3.3.3 Kapselendoskopie: Ergebnisse der Dünndarmkapselendoskopie bei

Patienten mit chirurgisch modifizierter Anatomie aufgrund von Magenresektionen

3.3.4 Diagnostische und therapeutische Ausbeute bei Anwendung der motorisierten Spiralenteroskopie bei Dünndarmerkrankungen

3.4 Leber und Galle

3.4.1 Varizenblutung

3.4.1.1 Bakterielle Infektionen bei Patienten mit Leberzirrhose und akuter Varizenblutung trotz Antibiotikaprophylaxe

3.4.1.2 Risikofaktoren für die Blutung nach prophylaktischer endoskopischer Ligatur von Ösophagusvarizen

3.4.2 Albumininfusion bei Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose und erniedrigten Albuminspiegeln (ATTIRE-Studie)

3.4.3 Endosonographisch geführte Leberpunktion mit prospektivem Vergleich von einmaliger vs. dreimaliger Punktion

3.4.4 COVID-19-assoziierte Cholangiopathien?

3.4.5 Welche Rolle spielt die intraduktale Radiofrequenztherapie bei Patienten mit nicht resektablem Cholangiokarzinom?

3.5 Pankreas

3.5.1 Frühe Nahrungsaufnahme bei Patienten mit milder bis mäßiggradiger akuter Pankreatitis

3.5.2 Endoskopisch geführte Feinnadelbiopsie mit und ohne Zytologiebefundung vor Ort in der Diagnostik von soliden Pankreasläsionen

3.5.3 Multiple Plastikstents vs. Metallstent für die Behandlung einer benignen DHC-Stenose bei chronischer Pankreatitis

3.5.4 Sofortige oder zeitversetzte Nekrosektomie bei infizierter Pankreasnekrose

3.6 Colon

3.6.1 Colitis ulcerosa

3.6.1.1 Therapie der akuten schweren Colitis ulcerosa

3.6.1.2 Ileoanaler Pouch bei Colitis ulcerosa – Heilung?

3.6.2 M. Crohn: Postoperative Rezidivprophylaxe beim M. Crohn

3.6.3 Wie wirkt sich die individuelle Endoskopie-Performance auf das Risiko eines Kolonkarzinoms nach Adenom-Polypektomie aus?

3.6.4 Prädiktion der Polypenhistologie mit Künstlicher Intelligenz (KI)

3.6.5 Verschlechtert eine vorherige endoskopische Resektion submukosaler kolorektaler Karzinome mit nachfolgender Notwendigkeit einer chirurgischen Nachresektion das Rezidiv-freie Überleben?

3.7 Varia

3.7.1 Endoskopie bei Patienten mit Blutverdünnung: Update der Leitlinie von 2016 (British Society of Gastroenterology, European Socity of Gastrointestinal Endoscopy)

3.7.2 Endoskopisch submuköse Dissektion (ESD) im Gastrointestinaltrakt: Ergebnisse aus der westlichen Welt

3.7.3 SARS-CoV-2-Transmission in der Endoskopie im Rahmen der Covid-Pandemie

3.8 Literatur

Interessenkonflikte

Die Autorin erklärt, dass sie sich bei der Erstellung des Beitrages nicht von wirtschaftlichen Interessen leiten ließ. Sie legt die folgenden potenziellen Interessenkonflikte offen:

Vortragshonorare von Erb, Falk, Fujifilm und Olympus

3.1 Ösophagus

3.1.1 Gastroösophageale Refluxerkrankung (GERD)

3.1.1.1 Routine-Biopsien bei PPI-refraktärer GERD

Nach wie vor wird die endoskopisch-bioptische Diagnostik bei einer GERD, die nicht auf Protonenpumpenhemmer (PPI) anspricht, empfohlen. Hintergrund ist u. a. die Frage nach einer bestehenden eosinophilen Ösophagitis (EoE) als Ursache für die Symptome. Etwa die Hälfte der Patienten mit vermutlich reflux-assoziierten Symptomen spricht nicht auf eine PPI-Therapie an. Allerdings ist die EoE trotz zunehmender Inzidenz immer noch eine relativ seltene Erkrankung. Eine niederländische prospektive Studie hat den Wert von Routinebiopsien bei 301 erwachsenen Patienten mit persistierenden Refluxsymptomen trotz ≥ 3-monatiger PPI-Therapie untersucht. Lediglich bei knapp 5 % der Patienten konnte eine EoE diagnostiziert werden. Anamnestische Angaben wie dysphagische Beschwerden, Bolusgeschehen, atopische Erkrankungen und endoskopische Zeichen einer EoE waren die stärksten Prädiktoren. Ohne dysphagische Beschwerden wurde bei keinem der Patienten eine EoE gefunden, ohne EoE-typische Zeichen in der ÖGD nur bei 2 %. **(1)**

Kommentar: Wie so oft hilft eine adäquate Anamnese und die sorgfältige ÖGD mit dem aktiven Suchen nach typischen endoskopischen EoE-Veränderungen wie Rillen, Furchen und/oder Mikroabszessen weiter. Je besser unsere Endoskope werden, desto mehr sollten wir von den Routinebiopsien wegkommen und uns auf konkrete Fragestellungen konzentrieren.

3.1.1.2 Frühzeitige Langzeit-pH-Metrie bei PPI-refraktärer GERD

Wie kommen wir also mit diesen PPI-refraktären Patienten diagnostisch weiter? Eine amerikanische, prospektive, doppelt verblindete bizentrische Studie über 3 Jahre hat den Wert der frühzeitigen kabellosen Langzeit-pH-Metrie an 100 solcher Patienten untersucht. Die Patienten mussten Symptome wie Sodbrennen, Regurgitationen und/oder retrosternale Beschwerden angeben trotz einer PPI-Therapie ≥ 8 Wochen. Endoskopisch war nur bei 25 % eine axiale Hiatushernie nachweisbar und in 70 % waren keine erosiven Veränderungen zu sehen. Der mittlere BMI lag bei 27 kg/m^2, das mittlere Alter bei 49 Jahren, zu 41 % waren Männer betroffen. Ausschlusskriterien waren Refluxösophagitis Grad C und D, ein Longsegment-Barrettösophagus, eine EoE oder vorangegangene Operation am oberer GI-Trakt. Nach Absetzen der PPI für 1 Woche erfolgte die 96h-Langzeit-pH-Metrie, gefolgt von einer 3-wöchigen Beobachtung bezüglich der fortgesetzten Nichteinnahme. Primärer Endpunkt war das erfolgreiche Absetzen der PPI. Insgesamt war bei etwa 1/3 der Patienten kein saurer Reflux nachweisbar. Etwa 2/3 der Patienten, bei denen keine pathologische pH-Metrie erhoben werden konnte, verzichteten auf eine erneute PPI-Therapie. War die pH-Metrie an ≥ 2 Tagen pathologisch, begannen etwa 80 % der Patienten wieder eine PPI-Einnahme. Der erhobene Symptom-Score war nicht prädiktiv für die Notwendigkeit der PPI-Therapie. Die Autoren schlussfolgern, dass mit Hilfe der Langzeit-pH-Metrie bei einem relevanten Anteil der Patienten eine unnötige PPI-Therapie beendet werden kann. (2)

Kommentar: Zwar war die Fallzahl nicht hoch und die Nachbeobachtungszeit kurz, dennoch zeigt die Studie den Wert einer frühzeitigen Langzeit-pH-Metrie auf. Patienten ohne pathologische pH-Metrie sollten einer weiteren Abklärung bezüglich anderer Ursachen ihrer Beschwerden zugeführt werden.

Interessant wäre eine zusätzliche Impedanzmessung gewesen, die allerdings nur über 24h und nicht kabellos erfolgen kann.

3.1.1.3 Komplikationen der laparoskopischen Antirefluxoperationen

Die laparoskopischen Antirefluxoperationen zählen zu den risikoarmen Eingriffen. Interessant sind die Ergebnisse einer sehr großen bevölkerungsbasierten Registerstudie aus den skandinavischen Ländern und Island, die etwa 26.000 Patienten mit primärer laparoskopischer Antirefluxoperation und etwa 1.600 Patienten mit sekundärer Antirefluxoperation aus den Jahren 2000–2018 ausgewertet hat. Der primäre Endpunkt war die 90-Tagesterblichkeit. Diese lag bei 0,13 % nach erster und bei 0,19 % nach zweiter OP. Die häufigste Todesursache waren kardiovaskuläre Erkrankungen. Von den 5 bestimmten Risikofaktoren Alter bei OP, Geschlecht, Komorbidität und jährliche Fallzahl des Krankenhauses bezüglich Antireflux-OPs waren Alter und Komorbidität die wichtigsten. Patienten mit 56–80 Jahren hatten ein etwa 3-fach erhöhtes Risiko im Vergleich zu Jüngeren zwischen 18 und 42 Jahren. Lag der Charlson Komorbiditätsindex bei ≥ 2, stieg das relative Risiko auf 6,25. Krankenhäuser mit hoher Fallzahl (> 47/Jahr) wiesen ein niedrigeres Risiko auf als Krankenhäuser mit kleiner Fallzahl ≤ 24/Jahr (Odds ratio 0,58). Der sekundäre Endpunkt war die 90-Tage-Reoperationsrate und lag bei den primären OPs bei 3 % und bei den Sekundäreingriffen bei 6 %. Auch hier ging die Komorbidität mit einem erhöhten Risiko einher (Odds ratio 1,47). (3)

Die Autoren ziehen folgendes Fazit: die laparoskopischen Antirefluxoperationen sind insgesamt als sicher einzustufen. Die Risikominimierung für ein unbefriedigendes Ergebnis im Kurzzeitverlauf könnte durch Zentralisierung auf Häuser mit hoher Fallzahl und Selektion von Patienten unter 60 Jahre ohne schwere Begleiterkrankungen erreichbar sein.

Kommentar: Gute Daten für die Entscheidungsfindung und Beratung im Alltag. Wie so oft, sollte die Indikation bei älteren und multimorbiden Patienten hinsichtlich Nutzen-Risiko und genereller Sinnhaftigkeit bei limitierter Lebenserwartung kritisch überdacht werden.

3.1.2 Barrettösophagus – Barrettneoplasie und künstliche Intelligenz

Die künstliche Intelligenz (KI) ist aus der Medizin und der Endoskopie nicht mehr wegzudenken und PubMed wird überschwemmt mit Publikationen zu diesem Thema. Berichtenswert sind aktuell drei Arbeiten, die beispielhaft zeigen, wie im Bereich der KI gearbeitet wird, was man derzeit erwarten kann und wo Limitationen zu sehen sind.

Die erste Studie als niederländisch-schwedisch-deutsche Kooperation beschäftigt sich mit der computerassistierten Gewebecharakterisierung des Barrettösophagus. Zunächst wurden die Computersysteme anhand von zwei Datensets trainiert, das erste umfasste fast 500.000 endoskopische Bilder aus dem gesamten Gastrointestinaltrakt. Das zweite Datenset umfasste lediglich

Bilder mit Barrettschleimhaut. Dabei handelt es sich um knapp 700 Barrett-Neoplasien und gut 550 nicht-neoplastisch veränderte Barrett-Schleimhäute. Bei dem dritten Datenset wurden NBI-Zoom-Bilder von etwa 70 nicht-neoplastischen und gut 110 neoplastischen Veränderungen verwendet. Beim vierten Datenset wurden NBI-Zoom-Videos von knapp 100 nicht-neoplastischen und knapp 60 neoplastischen Veränderungen eingesetzt. Datenset 3 und 4 wurden für Training und Validierung herangezogen. Das computerassistierte System zeigte eine Treffsicherheit von 84 %, eine Sensitivität von 88 % und Spezifität von 78 % für die Entdeckung einer Barrett-Neoplasie mittels NBI-Zoom-Bildern. Bezogen auf die NBI-Zoom-Videos lag die Treffsicherheit bei 83 %, die Sensitivität bei 85 % und die Spezifität bei 83 %. Die Autoren schlussfolgerten, dass das computerbasierte System eine zufriedenstellende diagnostische Treffsicherheit aufweist, wohingegen die Spezifität noch als suboptimal zu bewerten ist. Insgesamt sehen sie die Ergebnisse allerdings als vielversprechend an bzgl. der Vorhersage des Vorliegens oder Nicht-Vorliegens einer Barrett-Neoplasie. (4)

Die zweite Arbeit ist eine Pilotstudie über die automatische dreidimensionale Quantifizierung von Barrettschleimhaut. Üblicherweise wird das Ausmaß eines Barrettösophagus mit Hilfe der Prag-Klassifikation angegeben. Das C steht für das zirkuläre Ausmaß der Barrettschleimhaut und das M für das maximale Ausmaß inklusive von Inseln. Um eine dreidimensionale Ausmessung zu ermöglichen, wurde ein speziell angefertigtes 3D-Ösophagusphantom hergestellt. In dieses Phantom wurden unterschiedliche Barrettösophagus-Muster eingedruckt. Als Vergleich wurde die Einschätzung der Prag-Klassifikation von endoskopischen Experten an 194 hochwertigen Videos von 131 Patienten herangezogen. Die Ausmessung mittels künstlicher Intelligenz stimmte mit dem der endoskopischen Experten sehr gut überein und ergab nur geringe Abweichungen mit 8 % (4 mm) für die C-Angabe und 7 % (3 mm) für die M-Angabe. Auch hier resümierten die Autoren, dass das auf künstlicher Intelligenz basierende System verlässlich die Ausdehnung des Barrettösophagus unter Echtzeitbedingungen bestimmen kann. Deshalb sehen sie Potenzial für die zukünftigen Risiko-Stratifizierungen und Therapieplanungen. (5)

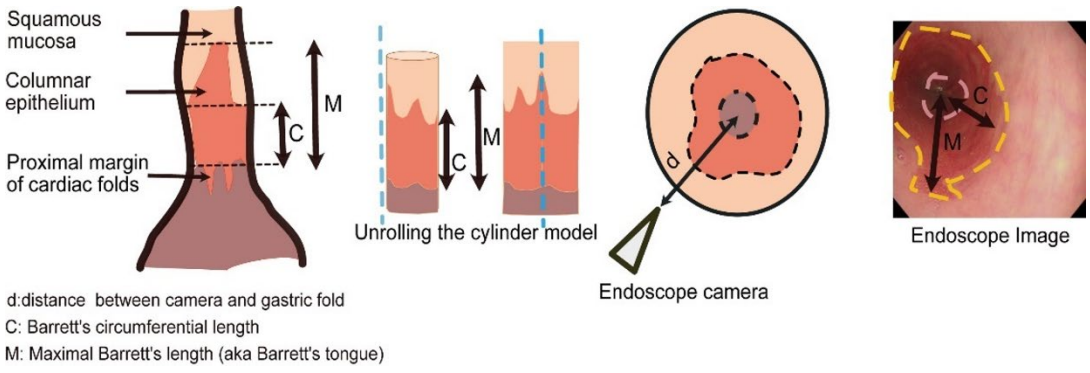


Abb. 1: Quantifizierung des Barrettösophagus anhand der Prag-Klassifikation. Ali S. et al., Gastroenterology 2021; 161: 865-878. (5)

Bei dem nächsten Werk handelt es sich um eine deutsche Pilotstudie, welche untersucht, ob mit Hilfe der künstlichen Intelligenz die Infiltrationstiefe von Barrettkarzinomen vorhergesagt werden kann. Es wurden 2.030 Weißlicht-Endoskopiebilder aus drei deutschen Zentren gesammelt. Bei 108 Bildern handelte es sich um mukosale Frühkarzinome und bei 122 Bildern um submukosale Frühkarzinome. Diese Bilder wurden für das Training und die Testung und eine

Überkreuzvalidierung genutzt. Fünf Expertenendoskopiker erreichten eine Treffsicherheit von 70 %, eine Sensitivität von 63 % und eine Spezifität von 78 %. Das auf künstlicher Intelligenz basierende System erreichte eine Treffsicherheit von 71 %, eine Sensitivität von 77 % und eine Spezifität von 64 %. Auch hier halten die Autoren die ersten Ergebnisse für vielversprechend. Sie konstatieren allerdings, dass weitere Arbeit investiert werden muss, um die Systeme zu verbessern und eine Übertragbarkeit von Bildern in Videosequenzen und Echtzeitbedingungen zu schaffen. Die sichere Unterscheidung zwischen mukosalen und submukosalen Barrettfrühkarzinomen bleibt eine Herausforderung sowohl für den Endoskopiker als auch die künstliche Intelligenz. (6)

Kommentar: Es steht außer Frage, dass die Entwicklungen der künstlichen Intelligenz immer weiter voranschreiten und wir lernen sollten, die positiven Seiten zu nutzen. Dennoch bin ich eine Verfechterin der Ansicht, dass wir es nicht verlernen sollten, endoskopische Bilder einzuschätzen und zu bewerten und dieses Wissens an jüngere Endoskopierende weiterzugeben.

Wenn Sie Publikationen zur künstlichen Intelligenz lesen, nehmen Sie sich die Zeit und werfen einen Blick auf den Methodikteil. Er gibt Aufschluss über den Wert der Aussagen. Wichtig ist z. B. ob in der Validierungsphase Bilder aus der Testphase verwendet wurden, die das System schon kennt. Auf diese Weise können hervorragende Ergebnisse erzielt werden, ist methodisch aber „getrickst“.

3.1.3 Plattenepithelkarzinom

3.1.3.1 Ösophaguskarzinomrisiko bei Patienten mit Achalasie

Zwar ist aus epidemiologischen Studien bekannt, dass ein erhöhtes Risiko für eine Ösophaguskarzinomentwicklung bei Patienten mit Achalasie vorliegt, dennoch ist die Datenlage eher spärlich. Deshalb hat eine italienische Arbeitsgruppe in einer unizentrischen Beobachtungsstudie die Daten von 566 Patienten analysiert. Diese Patienten entstammen einem Zeitraum von 1973 bis 2018 mit der Diagnose einer primären Achalasie mit nachfolgender Therapie in Form einer pneumatischen Dilatation (15 %), einer Heller-Myotomie mit und ohne vorherige pneumatische Dilatation (80 %) oder einer medikamentösen Therapie (Nifedipin, 5 %). Die Patienten wurden prospektiv in Form einer klinischen Evaluation nach drei und sechs Monaten nach Therapie und danach jährlich nachgesorgt. Eine Endoskopie erfolgte nach eins, drei und fünf Jahren und danach alle drei Jahre. Ein Breischluck wurde im Jahr eins, drei, fünf und zehn nach Therapie durchgeführt. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 15,5 Jahre nach Diagnose der Achalasie. Insgesamt gingen 214 Patienten nach einem durchschnittlichen Nachsorgeintervall von 14 Jahren verloren. 86 Patienten starben an einer nicht Achalasie-induzierten Erkrankung nach einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 13 Jahren. In der Kohorte entwickelten 3,5 % der Patienten ein Ösophaguskarzinom (20 Patienten), davon fünf Plattenepithelkarzinome und fünf Adenokarzinome. Acht Patienten hatten einen Nikotinabusus und ein Patient einen Alkoholabusus dokumentiert. Bei 13 % der Patienten lag eine Refluxösophagitis vor und bei 4 % ein Barrettösophagus. Bei 14 der 20 Patienten wurde das Karzinom im Rahmen der Überwachungsendoskopien entdeckt. Bei sechs Patienten erfolgte die Diagnose aufgrund von Symptomen wie Dysphagie, Gewichtsverlust und Anämie. Alle

Patienten, die ein Karzinom entwickelten, hatten eine Myotomie erhalten. Fünfzehn der 20 Ösophaguskarzinome traten bei Männern auf. Als weiterer relevanter Faktor konnte der mittlere Ösophagusdurchmesser im Barium-Breischluck herausgearbeitet werden. Die Patienten mit einer Karzinomentwicklung hatten in der Regel einen weiteren Ösophagus im Vergleich zu den Patienten ohne Karzinomentwicklung (7 vs. 5 cm vor Therapie und 5 vs. 4 cm nach Therapie). Außerdem spielte die Laufzeit der Erkrankung eine Rolle. Das Risiko stieg vor allem nach ≥ 20 Jahren vom Zeitpunkt der Diagnose an. Das absolute jährliche Risiko eines Ösophaguskarzinoms lag bei 0,24 % mit einem höheren Risiko für Männer (0,4 %) im Vergleich zu Frauen (0,1 %). Zwanzig Jahre nach Diagnosestellung lag das kumulative Risiko bei 2,8 % und stieg auf 31 % nach 45 Jahren. Die Autoren stellen abschließend fest, dass das relative Risiko für ein Plattenpithel- oder Adenokarzinom bei vorliegender Achalasie erhöht ist. Zwar ist die Inzidenz des Ösophaguskarzinoms relativ niedrig, liegt aber im Bereich der Risiken, die für Patienten mit Barrettkarzinom publiziert sind. Für Barrettkarzinome ist bei dieser Risikokonstellation eine endoskopische Überwachung fest etabliert, sodass auch für die Achalasie-Patienten eine Nachsorge sinnvoll erscheint. (7)

Kommentar: Vermutlich spielt die chronische Stase und der Reflux nach Therapie bei eingeschränkter Clearance-Fähigkeit des Ösophagus bei der Karzinomentwicklung eine relevante Rolle. Zu berücksichtigen ist, dass in den 70er–90er Jahren die Diagnose einer Achalasie viel später gestellt wurde als heutzutage und damit eine viel längere unbehandelte Krankheitsphase vorlag. Inwieweit das einen Einfluss auf die Karzinomentwicklung hat, wird erst die Zukunft zeigen. Bis dahin sollte bei männlichem Geschlecht, weitem Ösophagus und langer Laufzeit den Patienten eine Vorsorge-ÖGD angeboten werden.

3.1.3.2 Plattenepithelkarzinom-Screening im Ösophagus: Narrow Band Imaging im Vergleich mit Lugol-Chromoendoskopie

In früheren Studien konnte gezeigt werden, dass NBI genauso sensitiv ist wie die Lugol-Chromoendoskopie bei gleichzeitig höherer Spezifität – zumindest in Expertenzentren. Nun wurde eine französische multizentrische Studie aufgelegt, die einen prospektiven Vergleich von NBI mit Lugol-Chromoendoskopie bei der Detektion von Ösophaguskarzinomen in der klinischen allgemeinen Routine untersucht hat. Es nahmen 15 Zentren teil. Es wurden Olympus-Endoskopie vom Typ GIH-180 oder GIF-N180 verwendet. In der Lugol-Gruppe wurde zunächst mit Weißlicht untersucht und nachfolgend über einen Sprühkatheter 2,5%ige Lugol-Lösung aufgebracht. In der NBI-Gruppe erfolgte die Untersuchung zunächst mit Weißlicht, in einem zweiten Schritt mit NBI und in einem dritten Schritt wurde die Lugol-Lösung appliziert. Der primäre Endpunkt war die Spezifität in der Entdeckung von hochgradigen intraepithelialen Neoplasien oder Frühkarzinomen. Die sekundären Endpunkte umfassten die Sensitivität, den positiven und negativen prädiktiven Wert. Von 2011 bis 2015 wurden 334 Patienten eingeschlossen. Die Mehrzahl der Patientin war männlich (etwa 90 %), mehrheitlich bestand ein Nikotinabusus (etwa 90 %) und/oder Alkoholkonsum (etwa 80 %). Mittels Lugol wurden 106 suspekte Läsionen detektiert, von denen 17 % histologisch als Neoplasie bestätigt wurden. In der NBI-Gruppe fanden sich 61 suspekte Läsionen, von denen 36 % histologisch bestätigt wurden. Damit lag die Spezifität der Lugol-Chromoendoskopie bei 66 % und die der NBI-Gruppe bei 80 %; der positive prädiktive Wert lag bei 21 % in der Lugol-Gruppe und 37 % in der NBI-Gruppe. Sensitivität und negativer prädiktiver Wert

waren für beide Gruppen 100 %. Erfolgt die Analyse pro Läsion, so liegt die NBI in ihrer Sensitivität niedriger als die Lugol-Chromoendoskopie, weil in der NBI-Gruppe mit Lugol Neoplasien detektiert wurden, die mittels NBI entgangen waren. Die Autoren konstatieren, dass ihre prospektive Studie belegt, dass NBI eine höhere Spezifität als die Lugol-Chromoendoskopie aufweist und dass dies nicht nur in Expertenzentren, sondern auch in der allgemeinen klinischen Routine nachvollzogen werden kann. Ein weiterer Vorteil für NBI ist der unproblematische Gebrauch in der Pharynx-Region. Aufgrund ihrer Ergebnisse schlussfolgern die Autoren, dass NBI die Lugol-Chromoendoskopie ersetzen kann, geben aber zu, dass die zusätzliche Chromoendoskopie mit Lugol zu einer Verbesserung bei Nicht-Experten führt. **(8)**

Kommentar: Obwohl wir Olympus und Fujifilm-Endoskope haben, wenden wir die Lugol-Chromoendoskopie häufig an. Dafür nutzen wir 1%ige Lugol-Lösung, weil sie weniger Reizungen der Ösophagusschleimhaut hervorruft. Lugol bietet den Vorteil, dass er auch bei Nicht-Olympusnutzern verwendet werden kann. Wohl dem, der beides hat.

Vor Ösophagusresektion bitte darauf achten, ob der Patient eine ÖGD mit Chromoendoskopie erhalten hat – wichtig im proximalen Ösophagus für Abstand zum oberen Ösophagussphinkter und/oder Suche nach synchronen Neoplasien im proximalen Ösophagus.

3.1.3.3 Endosonographische Einschätzung der Invasionstiefe von plattenepithelialen Ösophagusfrühkarzinomen

Eine japanische Arbeitsgruppe hat den Wert der Endosonographie beim Staging von ösophagealen Plattenepithelfrühkarzinomen in einer prospektiven diagnostischen Studie an 41 Krankenhäusern in Japan evaluiert. Der Fokus lag auf der Invasionstiefe der Karzinome. Die Studie dauerte etwa drei Jahre und beinhaltete zwei diagnostische Schritte. Zunächst wurden die Patienten mittels Weißlichtendoskopie gefolgt von Magnifikation und virtueller Chromoendoskopie (Narrow Band-Imaging oder Blue Laser-Imaging) untersucht. Wurde endoskopisch die Läsion als ein Frühkarzinom mit einer maximalen Invasionstiefe sm2 klassifiziert, folgte innerhalb von 14 Tagen die Endosonographie mittels einer sogenannten Mini-Probe von 20–30 mHz. Nach Abschluss der Diagnostik erhielten die Patienten entweder eine endoskopische Resektion oder eine chirurgische Ösophagusresektion. Die histopathologische Untersuchung erfolgte durch drei Experten und galt als Referenz für die definitive Eindringtiefe. In die Analyse gingen 269 Patienten ein. Die Tumore waren überwiegend im mittleren Ösophagus (57 %) lokalisiert. Bei fast der Hälfte der Läsionen (45 %) handelte es sich um flache Neoplasien mit Einsenkung. Die endoskopische Einschätzung ergab in 72,5 % ein mukosales oder sm1-Frühkarzinom. In den restlichen 27,5 % wurde ein sm2-Karzinom postuliert. Unter Hinzunahme der Endosonographie verschob sich die Klassifikation wie folgt: mukosales oder sm1-Frühkarzinom in 53,5 % und ein sm2-Tumor in 38,5 %. Knapp 75 % der Patienten unterzogen sich einer endoskopischen Resektion und etwa 1/4 einer chirurgischen Ösophagusresektion. Die Hinzunahme der Endosonographie war mit einer knapp 7%igen Erhöhung der Überdiagnose und einer knapp 5%igen Reduktion der Unterdiagnose verbunden. Die Autoren diskutieren, dass vor allen Dingen die Überdiagnose für den Patienten problematisch ist, da eine chirurgische Ösophagusresektion empfohlen wird, obwohl der Patient für eine endoskopische Resektion geeignet gewesen wäre. Sie konnten in dem zusätzlichen

Einsatz der Endosonographie bezogen auf die Invasionstiefe keinen Zusatzgewinn verzeichnen. (9)

Kommentar: Diese Studie bestätigt die Erkenntnisse, die wir zu unserer Wiesbadener Zeit in einer prospektiven Vergleichsstudie vor bereits > 20 Jahren gewonnen hatten (Publikation 2004 in Gut). Unser Kollektiv war allerdings gemischt mit Plattenepithel- und mehrheitlich Barrettkarzinomen. Letztere sind erfahrungsgemäß wegen den oft bestehenden axialen Hernien schwierig zu beurteilen. Die präsentierte Studie konnte nun multizentrisch mit größerer Fallzahl nur für Plattenepithelfrühkarzinome bezüglich Invasionstiefe keinen Vorteil der EUS herausarbeiten. Sie liefert die wissenschaftliche Basis für eine bereits gelebte Praxis, nur bei selektionierten Patienten eine EUS durchzuführen. Die Endosonographie hat ihren Wert klar in der Beurteilung von pathologischen Lymphknoten bei endoskopisch grenzwertig für die endoskopische Resektion geeigneten Frühkarzinomen. Fehlen diese, ist der endoskopischen Resektion aufgrund ihres diagnostischen und therapeutischen Charakters der Vorzug zu geben. Die chirurgische Ösophagusresektion kann im Verlauf durchgeführt werden, wo erforderlich.

3.1.4 Kappenassistierte Zenker-Divertikulotomie: Akut- und Langzeitergebnisse

Für die Zenker-Divertikulotomie stehen drei Möglichkeiten zur Verfügung: zum einen die chirurgischen Operationsverfahren, zum anderen die endoskopischen Techniken, entweder mit starrer Endoskopie – diese Methode wird in der Regel von den HNO-Ärzten angewandt – oder mit flexibler Endoskopie. Eine italienische Arbeitsgruppe stellt ihre unizentrischen Ergebnisse, die sie über einen Siebenjahreszeitraum in einer prospektiven Datenbank gesammelt hat, zur Verfügung. Insgesamt wurden 256 konsekutive Patienten behandelt. Die durchschnittliche Divertikel-Größe betrug 30 ± 11 mm. Die kappenassistierte Divertikulotomie konnte bei allen Patienten erfolgreich beendet werden. Für die Inzision in der Mitte des Divertikels bis zum Divertikelboden wurde entweder ein Hook-Knife oder ein L-Typ-Clear-Cut-Knife eingesetzt. Am Ende der Prozedur wurden prophylaktische Clips angebracht. Eine periinterventionelle antibiotische Therapie wurde nicht durchgeführt. Die durchschnittliche Prozedurdauer betrug 18 Minuten. Die Hälfte der Prozeduren wurden ambulant durchgeführt. Der akute klinische Erfolg im Sinne von Beseitigung der Beschwerden lag bei 97 %. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug ≥ 5 Jahre. In dieser Zeit erlitten 31 % der Patienten ein symptomatisches Rezidiv. Von diesen Patienten konnten 95 % erfolgreich einer erneuten endoskopischen Divertikulotomie zugeführt werden mit einem Langzeiterfolg von 95 %. Unerwünschte Ereignisse traten in 3,5 % auf und waren zu 90 % mild bis mäßiggradig. Schwere Komplikationen traten lediglich in 2 % der Fälle auf. Dabei handelte es sich um 5 Ösophagusperforationen, die fast alle konservativ mittels Clipapplikation und Antibiotikagabe therapiert werden konnten. Lediglich eine Perforation bedurfte einer chirurgischen Sanierung. Zusammenfassend halten die Autoren fest, dass die kappenassistierte Zenker-Divertikulotomie eine sichere und effektive Methode mit guten Langzeitergebnissen darstellt, die den chirurgischen bzw. HNO-Daten in nichts nachstehen. Bzgl. der Morbidität schneidet die endoskopische Divertikulotomie allerdings deutlich besser ab. Chirurgisch werden bis zu 10 % unerwünschte Nebenwirkungen mit überwiegend schwerem Grad berichtet. Zu Beginn der Therapie müssen die Patienten wissen, dass symptomatische Rezidive auftreten können, die allerdings erneut erfolgreich endoskopisch therapiert werden können. (10)

Kommentar: Die Rezidivrate von 30 % erscheint mir sehr hoch. Unsere eigenen Daten an > 150 Patienten (Wiesbaden und Offenbach) haben eine Rezidivrate von etwa 10 % ergeben. Die Ergebnisse aus Essen (mündliche Mitteilung Prof. Schumacher) sind ähnlich. Auf den Endoskopieveranstaltungen werden oft neue Variationen der Zenker-Divertikulotomie präsentiert, deren Zugewinn sich mir noch nicht erschließt. Lediglich die lateralen Inzisionen mit der mittigen Resektion des Muskelstegs könnte m. E. die Rezidivrate weiter senken oder bei Rezidivdivertikeln eingesetzt werden. Auf Studiendaten müssen wir aber noch warten.

3.1.5 Perorale endoskopische Myotomie (POEM)

3.1.5.1 Periinterventionelle prophylaktische Antibiotikagabe als Einmaldosis vor POEM oder über drei Tage

Vor Durchführung einer POEM wird üblicherweise eine Antibiotikaprophylaxe in Form einer „single shot"-Gabe durchgeführt. Unklar ist, ob die Patienten von einer verlängerten Antibiotikagabe profitieren. Dieser Fragestellung hat eine prospektive, unizentrische italienische Studie bearbeitet, in der 124 konsekutive Patienten 1:1 in zwei Gruppen randomisiert wurden: Gruppe A prophylaktische Gabe von Cefazolin 2 g i. v. eine Stunde vor POEM oder Gruppe B mit prophylaktischer Gabe vor POEM plus Cefazolin 2 g in den ersten 24 Stunden, gefolgt von einer oralen Gabe von Amoxicillin-Clavulansäure 3 g/Tag für weitere 3 Tage. Bei Allergie auf Beta-Lactam-Antibiotika wurde auf Clindamycin ausgewichen. Zur Überprüfung des Infektionsstatus wurden verschiedene Parameter herangezogen. Für die systemische Inflammation wurden die Körpertemperatur, die Leukozyten und das CRP bestimmt. Zusätzlich wurden zur Abschätzung der Immunantwort die Serumlevel von Interleukin 5, Interleukin 1-Beta und TNF-Alpha bestimmt. Außerdem wurden Blutkulturen zu drei Zeiten entnommen: vor POEM, eine Stunde nach POEM und 24 Stunden nach der Prozedur.

In die endgültige Analyse gingen in jedem Arm 62 Patienten ein. Diese wurden in einem Zweijahreszeitraum rekrutiert. Die Ergebnisse lassen sich wie folgt zusammenfassen: ein Patient (0,8 %) entwickelte Fieber in der Gruppe B. Die Bakteriämie-Rate betrug 2,4 %. Eine Stunde nach Prozedur waren fünf Blutkulturen positiv mit koagulasenegativen Staphylokokken und Streptokokken-Spezies. Die Staphylokokken wurden allerdings als Kontamination gewertet, womit sich die finale Bakteriämie-Rate von 2,4 % erklärt. Es fand sich kein Unterschied zwischen beiden Gruppen. Betrachtet man die Marker der Immunantwort, so sind post-POEM signifikante Anstiege der CD-14 und des Lipopolysaccharid-bindenden Proteins zu verzeichnen, allerdings mit gleicher Verteilung zwischen beiden Gruppen. Der Anstieg der Immunparameter schlägt sich nicht in der Klinik nieder. Die Autoren diskutieren, dass die Daten ihrer prospektiv randomisierten Studie belegen, dass eine präinterventionelle prophylaktische Antibiotikagabe ausreicht und kein verlängertes Regime gefahren werden muss. Leider beinhaltete die Studie keinen dritten Kontrollarm, der ohne jegliche Antibiotikaprophylaxe gefahren wurde. Vor weiteren Studienergebnissen wird man deshalb bei einer Single shot Cefazolin-basierten Prophylaxe bleiben. **(11)**

3.1.5.2 Sicherheit und Effektivität der Standardmyotomie gegenüber der kurzen Myotomie bei Achalasie Typ II-Patienten

Bei Durchführung einer POEM wird zunächst eine etwa 2 cm longitudinale mukosale Inzision durchgeführt, danach wird der Tunnel geschaffen und die Standardmyotomie über eine Länge von etwa 10 cm ausgeführt. Das heißt etwa 8 cm proximal des gastroösophagealen Übergangs und etwa 2 cm distal in die gastrische Kardia. Bei der kurzen Myotomie wird nur für etwa 3–4 cm oberhalb des gastroösophagealen Übergangs die Myotomie durchgeführt, während die Länge der gastrischen Myotomie mit 2–3 cm gleichbleibt. In einem Einjahreszeitraum wurden 100 therapienaive Patienten mit Typ-II-Achalasie randomisiert. Die Studie wurde von 91 Patienten (97 %) komplettiert. Der primäre Endpunkt war der Behandlungserfolg, definiert als ein Eckardt-Score ≤ 3 im Nachbeobachtungszeitraum. Die Patienten wurden einen Monat, drei Monate, sechs Monate und ein Jahr nach POEM klinisch befragt. Eine 24-Stunden-pH-Metrie, High-Resolution-Manometrie und Barium-Breischluck wurden nach einem Jahr durchgeführt sowie eine ÖGD sechs und zwölf Monate nach POEM. Die Erfolgsrate lag bei 94 % in der Standardmyotomie-Gruppe und 96 % in der kurzen Myotomie-Gruppe nach einem Jahr Nachbeobachtung.

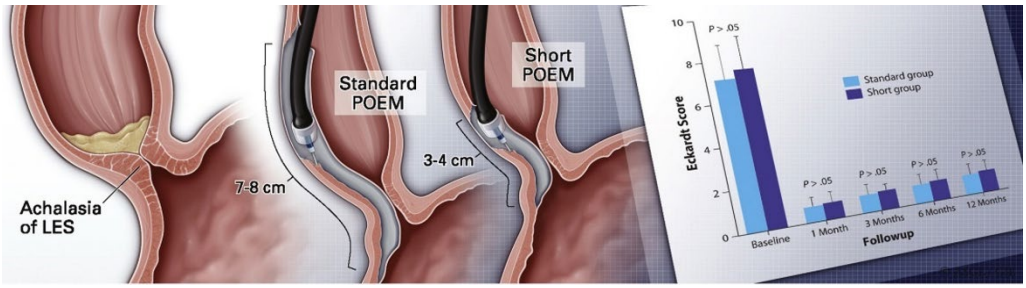


Abb. 2: Shortcut-POEM mit vergleichbar gutem Ergebnis nach 1, 3, 6 und 12 Monaten im Vergleich zur Standard-POEM. Gu L. et al., Gastrointest Endosc 2021; 93:1304-1312. **(12)**

Die Dissektion der zirkulären Muskulatur betrug in der kurzen Myotomie-Gruppe durchschnittlich 6 cm und in der Standardmyotomie-Gruppe 10 cm. Die Gesamtprozedurzeit konnte durch die kurze Myotomie signifikant verkürzt werden (durchschnittlich 32 Minuten vs. 46 Minuten). Bzgl. des gastroösophagealen Refluxes schnitt die kurze Myotomie-Gruppe deutlich besser ab. In der pH-Metrie fand sich weniger pathologischer Reflux (24 % vs. 44 %). Die Patienten gaben weniger GERD-Symptome an (15 % vs. 23 %). Auch endoskopisch war zu einem geringeren Prozentsatz eine Refluxösophagitis nachweisbar (9 % vs. 15 %). Prozedurbedingte Komplikationen waren niedrig mit 2 % in der Standardmyotomie-Gruppe und 0 % in der Short-Myotomie-Gruppe. Dies war nicht statistisch signifikant. Technisch wurde eine posteriore Myotomie (d. h. in der 5 bis 6 h-Position in Rückenlage) durchgeführt. Somit konnten die Autoren für eine umschriebene Patientengruppe (therapienaive Typ-II-Achalasie-Patienten) zeigen, dass nach einem Jahr mit der kurzen Myotomie ein der Standardmyotomie vergleichbarer Therapieerfolg nachzuweisen ist. **(12)**

Kommentar: Die Vorteile der kurzen Myotomie sind attraktiv: kürzere Untersuchungszeiten, technisch einfachere Durchführbarkeit und weniger Refluxprobleme. Bevor wir begeistert diese Technik zum neuen Standard erheben, müssen wir allerdings berücksichtigen, dass es sich um eine unizentrische Studie mit relativ kurzer Nachbeobachtungszeit von 1 Jahr handelt. Zudem

wurde die Technik auf eine selektionierte Patientengruppe mit therapienaiver Achalasie vom Typ II begrenzt. Trotzdem vielversprechend.

3.2 Magen

3.2.1 Assoziation von Magensäuresuppression und Clostridium difficile-Infektion: stärkerer Effekt durch Vonoprazan?

Die Assoziation von medikamentöser Magensäuresuppression und Clostridium difficile-Infektion (CDI) ist hinreichend belegt. Dabei spielt das Ausmaß der Magensäuresuppression eine Rolle, das heißt die Einnahme von H2-Blockern geht mit einer geringeren Rate an Clostridium difficile-Infektionen einher als die Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren. Somit stellt sich die berechtigte Frage, ob der neue hochpotente Magensäureinhibitor Vonoprazan mit einer noch höheren Rate an Clostridium difficile-Infektionen assoziiert ist. Eine japanische Arbeitsgruppe hat dafür eine retrospektive Fallkontrollstudie, basierend auf einer großen medizinischen Datenbank, durchgeführt. Es wurden alle Infektionen mit Clostridium difficile zwischen 2014 und 2019 identifiziert. Es wurden 4.466 Patienten gezählt. Als Kontrollgruppe wurden dreimal so viele, d. h. 13.220 nicht-CDI-Patienten herausgesucht und entsprechend gematcht. In der Patienten-Gruppe mit Clostridium difficile-Infektion bestand bei 52 % eine medikamentöse Magensäuresuppression, wohingegen das in der Non-CDI-Gruppe nur bei 45 % der Fall war. Wie zu erwarten ergab die Analyse, dass die Einnahme von H2-Blockern nur eine marginale Assoziation mit CDI-Infekten im Vergleich zu Protonenpumpeninhibitoren zeigen konnte. Der Gebrauch von Protonenpumpeninhibitoren war mit einer moderaten, aber signifikanten CD-Infektion assoziiert. Allerdings konnte für den neuen Magensäurehemmer Vonoprazan keine gesteigerte Assoziation mit Clostridium difficile-Infektionen im Vergleich zu anderen PPIs herausgearbeitet werden. Somit ergab sich bei dieser Analyse kein Anhalt für einen nachteiligen Effekt von Vonoprazan hinsichtlich des Risikos von Clostridium difficile-Infektionen. (13)

Kommentar: Vonoprazan wurde beim Update letztes Jahr bereits vorgestellt. Es ist ein neuer PPI mit schnellerem Wirkeintritt und stabilerem Effekt. Allerdings ist er in Europa und den USA immer noch nicht zugelassen, so dass weiterhin nur asiatische Studien verfügbar sind.

3.2.2 Helicobacter pylori Eradikation

Weltweit existieren eine Reihe von Empfehlungen an Doppel-, Triple- und Quadrupel-Therapien für die Erstlinieneradikation von Helicobacter pylori (Hp). In dieser Meta-Analyse unter amerikanischer Führung wurden 68 randomisiert kontrollierte Studien mit knapp 23.000 Patienten mit 8 verschiedenen Erstlinientherapien ausgewertet und verglichen. Die höchsten Eradikationsraten mit > 90 % wurden nur von Vonoprazanhaltiger Tripletherapie mit Amoxycillin und Clarithromycin und von der reversen Hybrid-Therapie erreicht. Die reverse Hybridtherapie besteht aus PPI mit Amoxycillin für 7 Tage, gefolgt von Amoxycillin, Clarithromycin und Metronidazol für 7 Tage. Levofloxacinhaltige Tripletherapien (88,5 %), Quadrupeltherapien ohne (88 %) und mit (81 %) Bismuth sowie sequentielle (84 %) Therapien erreichten in westlichen Ländern

die besten Ergebnisse. Die sequentiellen Therapieregime beinhalten eine 10-tägige Therapie mit PPI plus Amoxycillin für 5 Tage, gefolgt von PPI plus Clarithromycin und Metronidazol (Tinidazol) für 5 Tage. Die Standardtriple-Therapie schnitt im Westen mit knapp 68 % und auch in Asien mit 76 % am schlechtesten ab. **(14)**

Kommentar: Wie jetzt bei uns vorgehen? Vonoprazan ist noch nicht erhältlich und die reverse Hybridtherapie bei uns nicht üblich (in der Studie übrigens auch nur mit 1 Arbeit vertreten). Deshalb bleiben wir vorerst bei der verlängerten Tripletherapie über 14 Tage oder die Quadrupeltherapie über 10 Tage.

3.2.3 Neue Leitlinien zur oberen GI-Blutung

Unsere deutsche DGVS-S2k-Leitlinie zur gastrointestinalen Blutung stammt aus 2017 und ist damit schon etwas in die Jahre gekommen. Aktuell wurden die amerikanische und europäische Leitlinie zu diesem Thema präsentiert. Es gibt allerdings keine wesentlichen Änderungen. Das Spray und der Over-the-scope-Clip (OTSC) haben trotz limitiertem Evidenzgrad ihren Platz als Rescue-Verfahren in den Leitlinien gefunden. Im Alltag sind sie bei uns aufgrund der guten klinischen Erfahrungen bereits längst im Einsatz – obwohl es keine bzw. sehr wenige hochwertigen Studien zu beiden Methoden gibt. Erwähnt sei noch die ausdrückliche Empfehlung, eine ASS-Monotherapie bei kardiovaskulären Risikopatienten weiterzuführen. Eine Endoskopie bei vermuteter nichtvariköser oberer GI-Blutung ist innerhalb von 24 Stunden nach Primärversorgung und Stabilisierung als ausreichend zu betrachten. Eine Notfallendoskopie innerhalb von 12 Stunden wird nicht empfohlen, weil ein Benefit für den Patienten nicht belegt werden kann. Bei der endoskopischen Hämostase bei overter Blutung wird meist eine Kombinationstherapie aus z. B. Unterspritzung mit Clip oder thermischen Verfahren angeraten. Die medikamentöse Begleittherapie besteht in der intravenösen PPI-Therapie für 72h, gefolgt von oraler Medikation. Bei fehlendem Erfolg kommt die Radiologie mit angiographisch geführter Embolisation zum Zuge. Das Schlusslicht in dieser Therapie-Kaskade ist die chirurgische Hämostase. **(15**,16**)**

Kommentar: Die Datenlage dafür, dass die Endoskopie bei akuter oberer GI-Blutung nicht frühzeitig als erste Maßnahme zur Verfügung stehen muss, ist inzwischen sehr gut. Allerdings sind in den Studien Varizenblutungen unterrepräsentiert oder nicht berücksichtigt. Zudem sind in der Regel schockige Patienten ausgeschlossen. Zwar müssen wir Endoskopierende in diesen Fällen früher ran, die vorherige Stabilisierung des Patienten bleibt dennoch essentiell.

3.2.4 Magenkarzinom

3.2.4.1 Evaluation der Effekte der künstlichen Intelligenz auf die endoskopische Qualität und die Detektion von Magenfrühkarzinomen

Eine chinesische Arbeitsgruppe hat ein künstliches Intelligenzsystem entwickelt und dieses im Rahmen einer prospektiv randomisierten, multizentrischen, einfach verblindeten Studie untersucht. Es wurden 1.050 Patienten in einem Viermonatszeitraum in die Studie eingeschlossen. Es wurden 14 Endoskopierende aus fünf Zentren für dieses KI-System geschult. Nach Randomisierung wurden die Patienten in zwei Gruppen aufgeteilt: diejenige, die in der mit dem

künstlichen Intelligenzsystem (EndoAngel) untersucht wurde und die Kontrollgruppe ohne Assistenz der künstlichen Intelligenz. Alle Endoskopien wurden auf Video aufgezeichnet und anschließend von drei Experten unabhängig bewertet. Der primäre Endpunkt der Studie war die Anzahl der blinden Flecken während der Endoskopie. Die sekundären Endpunkte umfassten die Untersuchungszeit, das Auffinden von bösartigen oder nicht bösartigen Läsionen sowie deren Einschätzung. In der KI-Gruppe war die Anzahl der blinden Flecken mit durchschnittlich fünf signifikant niedriger als zehn in der Kontrollgruppe. Die mittlere Untersuchungszeit war zwar signifikant länger mit fünf Minuten vs. vier Minuten, allerdings handelt es sich nur um eine Minute. Der mediane Prozentsatz von Patienten mit blinden Flecken war in der KI-Gruppe 21 % und in der Kontrollgruppe 39 %. Durch die Assistenz der künstlichen Intelligenz konnte die Anzahl der blinden Flecken bei 11 Endoskopierenden signifikant verbessert werden. Mittels künstlicher Intelligenz fanden sich fünf Magenkarzinome, die alle korrekt von der künstlichen Intelligenz vorhergesagt wurden.

Besonders anfällig für blinde Flecken war in dieser Studie der obere und mittlere Anteil des Korpus vorder-, hinterwand- und minorseitig, weiterhin problematisch waren Fundus und Angulus. Die Autoren betonen, dass es sich um eine Machbarkeitsstudie gehandelt hat. Sie sehen in ihrem KI-System eine Möglichkeit, die endoskopische Qualität deutlich zu verbessern. (17)

Kommentar: Auch wenn es sich bei der ÖGD um eine relativ schnelle Untersuchung handelt, sollten wir uns des Risikos Befunde zu übersehen bewusst sein. Gute Insufflation, Abspülen von Schaum und Belägen und sorgfältige Inspektion von prograd und in Inversion sind ein Muss. Deshalb ist eine ÖGD in 3 Minuten keine adäquate ÖGD.

Auch hier gilt vor chirurgischer Magenteilresektion ÖGD-Befund überprüfen und ggf. von einem Endoskopiker des Vertrauens vorher nochmal spiegeln lassen.

3.2.4.2 Inzidenz von metachronen Magenkarzinomen nach endoskopisch submuköser Dissektion: Ein Vergleich zwischen undifferenzierten und differenzierten Magenfrühkarzinomen

Die endoskopisch submuköse Dissektion (ESD) hat sich zu einer wichtigen Methode für die kurative endoskopische Therapie von frühen malignen Läsionen im Gastrointestinaltrakt entwickelt. Durch den Erhalt des Magens besteht ein Risiko für die Entwicklung von metachronen gastrischen Neoplasien im Verlauf in bis zu 10 %. Eine japanische retrospektive Kohortenstudie hat ihre Patienten der letzten zehn Jahre analysiert und den Fokus auf die Unterschiede für die undifferenzierten und differenzierten Magenkarzinome gelegt. Es wurden 175 Patienten mit undifferenziertem Magenkarzinom, welches mittels ESD behandelt wurde, eingeschlossen und als Kontrollgruppe doppelt so viele Patienten mit einem differenzierten Karzinom (350 zufällig aus 4.365 Patienten ausgewählt) gegenübergestellt. Als metachrone Karzinome wurden Neoplasien gewertet, die nach ≥ 1 Jahr nach der ESD gefunden wurden. Läsionen, die innerhalb eines Jahres nach ESD detektiert wurden, wurden als übersehene synchrone Karzinome eingestuft. Der Helicobacter pylori-Infektionsstatus wurde durch drei Test untersucht: Atemtest, Serum-Anti-H.pylori-IgG und Histologie. Ein negativer Status lag nur vor, wenn alle drei Methoden negativ ausfielen. Die Eradikation wurde mit einer Sieben-Tage-Tripletherapie durchgeführt (Amoxicillin und Clarithromycin als Erstlinientherapie und Amoxicillin und Metronidazol als

Zweitlinientherapie). Die Mukosaatrophie wurde in vier Grade eingeteilt: nicht vorhanden, mild, mäßiggradig und schwer. In der Patientencharakteristik zeigten sich deutliche Unterschiede zwischen den undifferenzierten und differenzierten Karzinomtypen. Bei den undifferenzierten Karzinomen lag der negative Hp-Status bei 31 % vor, gut 1/3 der Patienten wies eine schwere Mukosaatrophie auf und nur in 4 % gab es synchrone Karzinome. In der Patientengruppe mit gut differenzierten Karzinomen waren alle mit einem Hp-positiven Status versehen, eine schwere Mukosaatrophie trat bei fast 3/4 der Patienten auf und es lagen bereits in 20 % synchrone Neoplasien vor. Die Subgruppe der undifferenzierten Karzinome mit negativem Hp-Status fiel auf durch kleinere Tumorgrößen (6 mm vs. 12 mm), vermehrt flache Läsionen (24 % vs. 10 %), und mehr rein siegelringzellhaltigen Läsionen im Vergleich zu den Hp-positiven (91 % vs. 65 %). Während einer medianen Nachbeobachtungszeit von 6 bzw. 5 Jahren entwickelten 5 % der Patienten mit undifferenziertem Karzinom und 26 % der Gruppe mit differenziertem Karzinom eine metachrone Neoplasie. Die kumulativen Inzidenzen für ein metachrones Karzinom lagen in der undifferenzierten Gruppe nach drei, fünf und sieben Jahren bei 1 %, 3,5 % und 4,5 %. In der Patientengruppe mit differenziertem Karzinom waren Prozentzahlen von 11 %, 21 % und 34 % zu verzeichnen. Die jährliche Inzidenz an metachronen Karzinomen wurde für die undifferenzierte Patientengruppe mit 0,9 % kalkuliert, für die Gruppe mit differenziertem Karzinom 5,3 %. Risikofaktoren für die Entwicklung von metachronen Karzinomen war höheres Lebensalter, differenzierter Typ, schwere Mukosaatrophie und Nikotinabusus. Zwar konnten die metachronen Neoplasien einer erneuten endoskopischen Resektion zugeführt werden, allerdings war diese bei den Patienten mit undifferenziertem Karzinom zu einem signifikanten Prozentsatz geringer kurativ (43 % vs. 97 %).

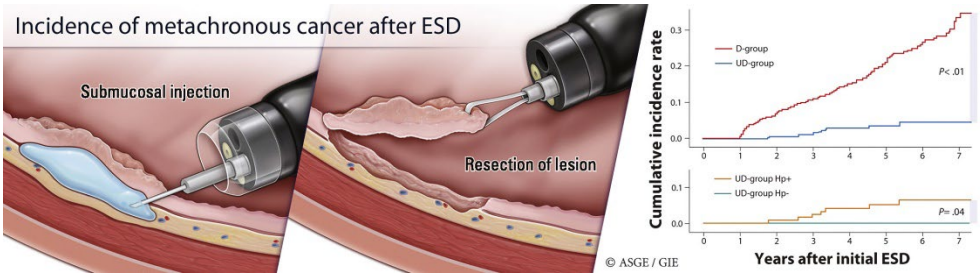


Abb. 3: Inzidenz der metachronen Karzinome nach Resektion von differenzierten (rote Linie) und undifferenzierten (blaue Linie) Magenkarzinomen sowie Hp-positive (orange Linie) vs. Hp-negative (grüne Linie) undifferenzierte Magenkarzinome. Ishioka M. et al., Gastrointest Endosc 2021; 93:557-564. **(18)**

Die Autoren diskutieren zwar die Einschränkung durch den unizentrischen und retrospektiven Charakter der Studie, heben aber hervor, dass ihre Daten zeigen konnten, dass eine besonders sorgfältige Überwachung bei den Patienten mit undifferenziertem Karzinom und positivem Hp-Status durchgeführt werden muss. Die bekannten Risikofaktoren Mukosaatrophie und positiver Hp-Status bei den gut differenzierten Karzinomen wurden bestätigt. **(18)**

Kommentar: Bei chirurgischer Magenteilresektion ist die endoskopische Nachsorge des Restmagens ebenso als wichtig anzusehen. Auch wenn bei uns die Rate an synchronen Magenkarzinomen deutlich niedriger liegt, vor OP den ÖGD-Befund kritisch lesen und ggf. vor OP die Patienten nochmals spiegeln lassen.

3.2.5 Perkutane endoskopische Gastrostomie

3.2.5.1 Blutungs- und Sterblichkeitsrisiko bei PEG-Anlage unter fortgeführter Antikoagulation

Im Allgemeinen wird die PEG-Anlage als Hochrisikoeingriff gewertet und deshalb eine bestehende Antikoagulation entweder pausiert oder mit Heparin überbrückt. In einer retrospektiven amerikanischen Studie wurde nun untersucht, welche Komplikationsraten bei Patienten auftraten, bei denen die PEG-Anlage unter fortlaufender Antikoagulation durchgeführt wurde. In einem Sechsjahreszeitraum wurden retrospektiv die Daten analysiert und 1.550 Patienten identifiziert, bei denen die antithrombotische Therapie nicht unterbrochen wurde. Bei etwa 51 % der Patienten lag eine Plättchenhemmung in Form von Acetylsalicylsäure und Clopidogrel vor. Bei knapp 75 % der Patienten eine Antikoagulantientherapie bestehend aus Heparin, Warfarin oder DOAC. Die prozentuale Verteilung lag wie folgt: 35 % Acetylsalicylsäure, 17 % Clopidogrel, 8 % beides, 65 % Heparingabe, 11 % Warfarin und 5 % DOAC. Ein Teil der Patienten wies mehrere Blutverdünner auf. Das durchschnittliche Alter der Patienten lag bei 70 Jahren. Der ASA-Score war mehrheitlich reduziert und betrug III (55 %) oder IV (38 %). Insgesamt traten 1,2 Blutungen auf, von denen allerdings nur 0,4 % als signifikant einzustufen waren. Als relevante Blutung wurde die Notwendigkeit zur Gabe von Bluttransfusionen und/oder die endoskopische bzw. chirurgische Intervention gewertet.

Die Gesamtkomplikationsrate lag bei 9 % und umfasste, neben den Blutungen, Infektionen und gastrische Perforation mit Todesfolge. Interessanterweise traten alle Blutungen in der subkutanen Heparin-Gruppe entweder als Monotherapie oder in Kombination mit Acetylsalicylsäure auf. Bei den Minor-Komplikationen handelte es sich um Leckagen an der Einstichstelle und Schmerzen. Die Krankenhaussterblichkeit betrug 8 % mit einer 30-Tage-Sterblichkeit von 5 %. Allerdings wurden nur 0,3 % als PEG-assoziiert klassifiziert: Perforation mit nachfolgender Sepsis. Die multivariate Analyse ergab keine unabhängigen Prädiktoren für das Auftreten von schwerwiegenden Komplikationen. Mehrheitlich waren die Blutungen ein bis zwei Tage nach PEG-Anlage zu verzeichnen, es gab lediglich einen Ausreißer mit 22 Tagen nach PEG-Anlage.

Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass trotz des retrospektiven und unizentrischen Charakters, diese Studie wesentliche Informationen für das Management von Patienten mit Antikoagulation und PEG-Bedürftigkeit herausarbeiten konnte. Die Ergebnisse stehen im Gegensatz zu den allgemeinen Empfehlungen von verschiedenen Leitlinien, die vor PEG-Anlage das Pausieren der Antikoagulation bzw. ein Bridging empfehlen. Die Daten dieser Studie konnten zeigen, dass kein signifikantes Blutungsrisiko mit nicht unterbrochener Antikoagulation besteht, sodass dieses Vorgehen eine Option für selektierte Patienten mit besonders hohem thromboembolischen Risiko darstellt. (19)

Kommentar: Dadurch, dass die Halteplatte 24–78 Stunden nach Anlage fixiert bleiben sollte, um die Ausbildung eines stabilen Stomas zu ermöglichen, sind Blutungskomplikationen durch die Kompression sehr niedrig. Problematisch wird es nur, wenn unter bestehender Antikoagulation Fehlpunktionen mit Verletzung von Nachbarorganen auftreten. Deshalb sind eine gute Diaphanoskopie und gute eine Fingerimpression vor Punktion unabdingbar.

3.2.6 Adipositas

3.2.6.1 Endoskopische Sleeve-Gastroplastie – Kurzzeiterfolge im Vergleich zur alleinigen Lebensstiländerung

Dieses belgisch-italienische Gemeinschaftswerk umfasst eine prospektiv randomisierte Studie mit 70 Patienten, die einen Body-Maß-Index von 30–40 kg/m² aufwiesen. Diese wurden in einem 2:1 Verhältnis in zwei Gruppen randomisiert: die Behandlungsgruppe erhielt eine endoskopische Sleeve-Gastroplastie (ESG) mit Lebensstiländerung, wohingegen die Kontrollgruppe nur die Lebensstiländerung absolvierte. Nach sechs Monaten war allerdings ein Cross-over zur Behandlungsgruppe als Angebot vorgesehen. Alle Patienten wurden für 12 Monate nachverfolgt. Der primäre Endpunkt war wie folgt definiert: mittlerer Gewichtsverlust bezogen auf das Übergewicht (EWL = excess weight loss) ≥ 25 % und bezogen auf das gesamte Körpergewicht (TBWL= total body weight loss) von 5 % mit einer Stabilität über ein Jahr. Durch die 2:1-Randomisierung entfielen auf die Behandlungsgruppe 40 Patienten und auf die Kontrollgruppe 20 Patienten. Die Patienten wurden in anderthalb Jahren rekrutiert. Der mittlere BMI lag als Ausgangswert bei 34 in beiden Gruppen. Die mittlere Prozedurdauer betrug 88 Minuten. Durchschnittlich wurden neun Nähte gesetzt (TAPES, Endo Tools Therapeutics). In knapp 80 % berichteten die Patienten als unerwünschte Nebenwirkungen über abdominelle krampfartige Beschwerden bis zu drei Tage sowie vorübergehende Nausea oder mildes Erbrechen. Lediglich eine Aspirationspneumonie war zu verzeichnen gewesen. Nach 6 Monaten wies die Behandlungsgruppe einen signifikant höheren Gewichtsverlust auf als die Kontrollgruppe (EWL 39 % vs. 14 %, TBWL 11 % vs. 3 %). Im weiteren Verlauf nach 1 Jahr zeigte die Behandlungsgruppe einen EWL von 43 % und einen TBWL von 12 %, was dann der Kontrollgruppe entsprach (44 % und 11 %).

Betrachtet man den Sättigungstest, so wurde als Ausgangswert in der Behandlungsgruppe 440 ml und in der Kontrollgruppe 374 ml gemessen. Nach 6 Monaten war das Füllvolumen auf 233 ml in der Behandlungsgruppe gesunken und in der Kontrollgruppe mit etwa 346 weitestgehend konstant geblieben. Nach 1 Jahr war in der Behandlungsgruppe ein weiterer Abfall des Sättigungswertes auf 208 zu verzeichnen. Die Lebensqualität, die anhand des SF 36-Scores ermittelt wurde, war sowohl nach 6 Monaten als auch nach 1 Jahr signifikant besser. Als Nebeneffekt ließ sich eine deutliche Verbesserung der Hypercholesterinämie und Hypertriglyceridämie bei 22 von 30 Patienten nach 1 Jahr feststellen. Die Autoren schlussfolgern, dass der endoskopische Sleeve eine sichere und effektive Methode darstellt, die in Kombination mit der Lebensstiländerung zu einem relevanten Gewichtsverlust und zu einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität und metabolischen Situation führt. (20)

3.2.6.2 Verbesserung der Insulinresistenz und Fettleber nach endoskopischem Sleeve

Die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung gehört zu einer häufigen Erkrankung der westlichen Welt und ist eng mit Übergewicht und Insulinresistenz verbunden. Studien zeigen, dass ein adäquater Gewichtsverlust die beste Behandlung der Fettleber darstellt. Eine amerikanische Arbeitsgruppe hat nun die Frage bearbeitet, ob ein endoskopischer Sleeve ebenso zur Verbesserung der Insulinresistenz und der Fettleber beitragen kann. Dafür wurden unizentrisch in einem 6-Jahreszeitraum 118 Patienten eingeschlossen. Einschlusskriterium war ein

Body-Maß-Index ≥ 30 kg/m² in Verbindung mit einem Scheitern eines Gewichtsverlustes durch andere Maßnahmen. Patienten mit einem BMI ≥ 40 kg/m² wurden nur eingeschlossen, wenn sie andere bariatrische Operationen ablehnten oder nicht für diese geeignet schienen. Als Naht-System wurde das Overstitch-System verwendet. Neben dem Gewichtsverlust wurden Glucose- und Insulinspiegel sowie HbA1c im Labor untersucht. Zudem erfolgten Leberfunktionstests. Das Ausmaß der Fettleber wurde über den hepatischen Steatoseindex (HSI) bestimmt. Bei den Leberwerten wurden GOT und GPT kontrolliert. Zudem wurde noch ein Fibrose-Score ermittelt. Das mittlere Alter der Patienten lag bei 46 Jahren. Der mittlere BMI war mit 40 kg/m² angegeben. 84 % der Patienten absolvierten einen Nachbeobachtungszeitraum von 2 Jahren. Sechs Monate nach endoskopischem Sleeve betrug der gesamte Gewichtsverlust knapp 15 % und blieb für etwa 2 Jahre konstant. Die Insulinresistenz nahm signifikant ab, ebenso reduzierte sich der HbA1c-Wert. Signifikante Verbesserungen waren ebenso beim HSI-Score mit einem durchschnittlichen Abfall um vier Punkte pro Jahr nach laparoskopischem Sleeve zu verzeichnen. Das geschätzte Risiko einer Leberfibrosierung fiel bei 20 % der Patienten von F3-F4 hinab auf F0-F2. Die GOT- und GPT-Werte verbesserten sich relevant ebenso wie die Leptinspiegel (19 vs. 14 nach 2 Jahren).

In Zahlen ausgedrückt nahmen die GOT und GPT um 5 bzw. 3 IU pro Liter und Jahr ab, der HSI-Score sank um 4 pro Jahr, der Fibrose-Score um 0,3 pro Jahr, das HbA1c um 0,2 % pro Jahr, die Insulinresistenz um 1,7 pro Jahr und der Lepitinspiegel um 3,8 ng/ml pro Jahr.

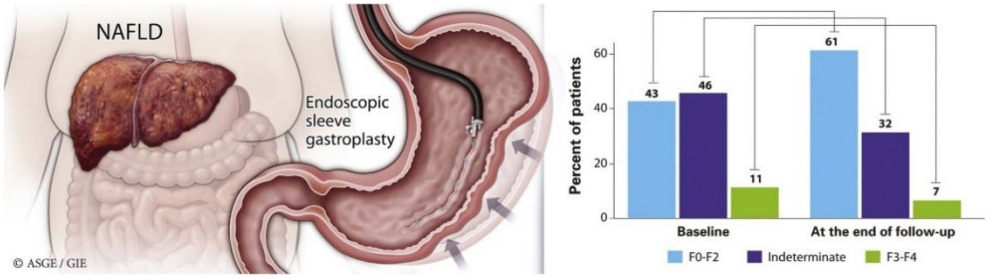


Abb. 4: Verbesserung des Fibrose-Scores nach Endo- Sleeve. Hajifathalian K. et al., Gastrointest Endosc 2021; 93:1110-1118. (21)

Die Autoren konnten in ihrer Studie zeigen, dass 92 % ihrer Patienten einen gesamten Gewichtsverlust von 10 % erreichten und dieser bei 3/4 der Patienten nach zwei Jahren aufrechterhalten werden konnte. Es wurden signifikante Verbesserungen bzgl. der Insulinresistenz und der Fettleber sowie dem Fettleber-Fibrose-Score gefunden. Trotz dem Fehlen einer Kontrollgruppe und dem unizentrischen Charakter scheint auch der endoskopische Sleeve zu einer Verbesserung des metabolischen Syndroms und der Fettleber beizutragen und ist deshalb als eine alternative Therapiemethode vorstellbar. Weitere Studien werden, wie so oft, gefordert. (21)

3.2.6.3 Barrettösophagus nach laparoskopischem Sleeve (LSG)

Auf dieses Thema sind wir in den letzten Jahren aufmerksam geworden. Eine amerikanische Studie hat nun in einer Metaanalyse die Ergebnisse der verfügbaren Studien zusammengetragen. Es wurden 10 Studien mit 680 Patienten in die Auswertung aufgenommen. Voraussetzung war, dass die Patienten vor

OP sowie 6 Monate und im Verlauf bis zu 10 Jahren endoskopiert und biopsiert wurden. Der primäre Endpunkt war die Entwicklung eines de novo Barrettösophagus. Die gepoolte Prävalenz betrug 12 %. Es ergab sich in der multivariaten Analyse keine Assoziation mit bestehenden Refluxproblemen, trotzdem war die Rate an Barretts in der Patientengruppe mit Reflux höher und lag bei 18 %. Ferner ließ sich ein lineares Verhältnis von Refluxösophagitisrate, Zeitraum der postoperativen ÖGD und der Diagnose Barrettösophagus feststellen. Die meisten Barretts wurden nach 3 Jahren Nachbeobachtungszeit entdeckt. Das Risiko einer Refluxösophagitis wurde mit 8 %/Jahr nach LSG berechnet. Die Autoren empfehlen eine endoskopische Nachsorge 3 Jahre nach LSG. (22)

Kommentar: Der endoskopische Sleeve wird sich bezüglich der Gewichtsabnahme nicht mit einem Roux-Y-Gastric-Bypass messen können. Dennoch sind die Ergebnisse besser als die reine Lebensstiländerung – zumindest nach 6 Monaten. Zwar war der Erfolg nach 1 Jahr dem der Lebensstiländerung vergleichbar, d. h. die Kontrollgruppe hatte aufgeholt. Man muss aber berücksichtigen, dass dies unter Studienbedingungen erreicht wurde, d. h. hier gab es eine enge Anbindung an ernährungs- und psychologische Betreuung, die im realen Leben so oft nicht gegeben sind. Positive Auswirkungen auf den Stoffwechsel sind bereits so kurzfristig nach dem Eingriff zu sehen, dass der Gewichtsverlust alleine nicht dafür verantwortlich sein kann.

Wie so oft in der Medizin wird ein Verfahren nicht ein anderes ersetzen, sondern das Spektrum der bestehenden therapeutischen Möglichkeiten erweitern. Es ist unsere Aufgabe, das jeweils für den individuellen Patienten geeignetste Verfahren zu finden.

Spannend wird sein, ob wie beim laparoskopischen Sleeve auch beim endoskopischen Sleeve im Verlauf der Reflux ein Problem wird und die Entwicklung eines Barrettösophagus festzustellen ist. Da die pathophysiologischen Gründe für dieses Phänomen noch nicht ausreichend verstanden sind, werden wir auf zukünftige Studien warten müssen. Da die Resektionstechniken als Ursache diskutiert werden, wäre der Endo-Sleeve aufgrund seines Organerhaltes hier im Vorteil.

3.2.7 Retrospektive multizentrische Analyse der endoskopischen Therapie von Anastomoseninsuffizienzen nach Operation im oberen GI-Trakt

Prospektive oder sogar prospektiv randomisierte Studien wird es zu diesem Patientengut wohl nicht geben. Überwiegend existieren retrospektive Fallserien und Fallberichte. Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive, multizentrische (n = 10) und internationale Studie, die ihre Ergebnisse aus einem Fünfjahreszeitraum (2014–2019) an 206 Patienten zusammengetragen hat. Die meisten Leckagen traten nach Sleeve-Gastrektomie mit 39 % auf, gefolgt von Gastrektomie mit 24 %, Ösophagusresektion mit 23 % und Roux-Y-Gastric-Bypass mit 11 %. Zu über 80 % handelte es sich um frühe Leckagen (≤ 7 Tage 11 %, 1–6 Wochen 70 %). Die Größe der Leckagen verteilte sich wie folgt: < 10 mm 32 %, 10–19 mm 27 %, 20–39 mm 19 %, ≥ 40 mm 2 %. Insgesamt konnte bei 90 % der Patienten ein Leckagenverschluss erreicht werden, davon bei 80 % unter rein endoskopischer Therapie, bei 40 % unter multimodaler Endo-Therapie. Fast alle Patienten (87 %) kamen mit ein bis zwei

verschiedenen Therapiemodalitäten aus. In 70 % gab es einen Bedarf für eine zusätzliche perkutane oder chirurgische Drainage. Unerwünschte Nebenwirkungen der endoskopischen Therapie waren in knapp 40 % zu verzeichnen. Die Leckage-bezogene Sterblichkeit lag bei 12 %, fiel nach Ösophagusresektion und Gastrektomie mit jeweils etwa 20 % am höchsten aus.

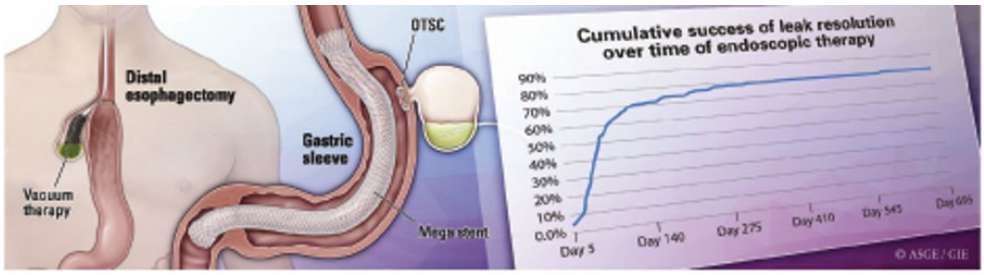


Abb. 5: Endoskopische (multimodale) Therapie von Anastomosenleckagen im oberen Gi-Trakt. Rodrigues-Pinto E. et al., Gastrointest Endosc 2021; 93:1283-1299. (23)

Am häufigsten wurden selbstexpandierende Metallstents eingesetzt (178 Patienten, 86 %), der Over-the-Scope-Clip wurde bei 39 Patienten (19 %) verwendet, die endoskopische Vakuumtherapie bei 21 Patienten (10 %), eine endoskopische interne Drainage bei 38 Patienten. Andere Methoden spielten nur eine untergeordnete Rolle. Der Therapieerfolg der Metallstents lag bei 41 %, der Over-the-Scope-Clip bei 67 %. Die endoskopische Vakuumtherapie kam nur auf 24 %. Bei den unerwünschten Ereignissen gingen 87 % auf das Konto der selbstexpandierenden Metallstents. Logistische Regressionsanalysen ermittelten, dass große Leckagen, eine hohe Anzahl an therapeutischen Endoskopien, der Einsatz von vollummantelten Metallstents und der lange Aufenthalt im Krankenhaus mit dem Auftreten von unerwünschten Ereignissen assoziiert war. Die Migrationsraten fielen höher aus, wenn Stents mit kleineren Durchmessern oder vollummantelte Stents verwendet wurden.

Die Autoren diskutieren kritisch die Limitationen der Studie, weil unterschiedliche Operationen und Leckagentypen miteinbezogen wurden, es sich um eine multizentrische retrospektive Kohorte handelte ohne ein vorgeschriebenes Protokoll oder Algorithmus und damit einer großen Heterogenität in der Behandlung. Dennoch halten sie ihre Daten für ausreichend, um die endoskopische Therapie als sicher, effektiv und reproduzierbar, bei Vorhandensein eines erfahrenen Endoskopierenden, zu werten. Sie streichen heraus, dass etwa die Hälfte der Patienten mit nur einem endoskopischen Ansatz erfolgreich therapiert wurde und dass bei insgesamt 80 % der Patienten ein klinischer Erfolg durch die endoskopische Therapie erzielt werden konnte. (23)

Kommentar: So schwierig es ist, das Thema der endoskopischen Therapie von chirurgischen Leckagen wissenschaftlich zu bearbeiten, so kristallisieren sich einige Punkte heraus, die sich mit der Erfahrung im Klinikalltag decken. Die wesentlichen Instrumentarien sind die Metallstents, die OTS-Clips und die Vakuumschwämme. In etwa 40 % bedarf es einer Kombinationsbehandlung.

Im Gegensatz zu dieser Studie haben sich in Deutschland die Endo-Vacs im klinischen Alltag zahlenmäßig durchgesetzt und den Metallstent von seinem 1. Platz verdrängt. Trotzdem stellt der Schwamm für mich nicht das Allheilmittel dar. Bei nicht drainierten Leckagen mit Flüssigkeitsansammlungen gibt es keine Alternative, wenn man nicht eine zusätzliche perkutane oder chirurgische

Drainage anlegen will. Bei kleineren frühzeitig detektierten Leckagen ist der OTS-Clip elegant, weil er zum sofortigen Verschluss führt – wie im Übrigen der Stent auch. Das wiederum ist ein großer Vorteil für die Patienten, weil sie essen und trinken dürfen. Neu entwickelt wurde die Kombination aus Stent mit Endo-Vac, um genau das Problem der oralen Zufuhr zu lösen. Allerdings muss auch hier etwa alle 3 Tage ein Wechsel erfolgen, was das Ganze ausgesprochen teuer macht. Deshalb halte ich den breiten Einsatz für unwahrscheinlich. Beim Stent bitte auf große Stentdurchmesser achten (36 mm für die Tulpe, das reduziert nach eigener Erfahrung das Dislokationsrisiko).

Da die Größe der Leckage einen wesentlichen Punkt für den Therapie-Erfolg darstellt, bleibt nur immer wieder der Appell, frühzeitig an eine Endoskopie zu denken, wenn im postoperativen Verlauf irgendetwas nicht rund läuft.

3.3 Dünndarm

3.3.1 Duodenale neuroendokrine Tumore

3.3.1.1 Endoskopische Therapie von duodenalen neuroendokrinen Tumoren

Zwei berichtenswerte Publikationen gibt es zu diesem Thema. Die erste amerikanische Arbeit beschäftigt sich mit der Bedeutung des lateralen Resektionsstatus nach endoskopischer Resektion von kleinen duodenalen neuroendokrinen Tumoren unter 1 cm Größe. Ausgewertet wurden die Daten von 63 Patienten aus drei Zentren, die über einen Jahreszeitraum von 15 Jahren endoskopisch therapiert wurden. Die endoskopischen Techniken umfassten die heiße oder kalte Schlingenpolypektomie, die heiße oder kalte Biopsie und endoskopische Resektion nach Injektion oder in Kappen- bzw. Ligaturtechnik. Der R1-Status war wie folgt definiert: endoskopisch makroskopisch komplette Resektion mit histopathologischem Nachweis von Resttumor an der vertikalen oder lateralen Resektionsseite. Die Ränder wurden auch als positiv bewertet, wenn der Sicherheitsabstand von 1 mm unterschritten wurde. Konnte aufgrund von thermischen Effekten keine klare Aussage getroffen werden, wurde der R-Status als RX angegeben. Die Nachsorge erfolgte im ersten Jahr in einem Zeitraum von 6 bis 12 Monaten und danach entsprechend den ortsüblichen Nachsorgeschemata. Die Daten stammen aus drei Zentren. Ursprünglich wurden 340 Patienten mit duodenalem neuroendokrinem Tumor identifiziert, wovon 277 (81 %!) aus unterschiedlichen Gründen ausgeschlossen werden mussten, in der Mehrheit aufgrund einer chirurgischen Therapie, primär oder nachfolgend bei endoskopisch inkompletter Resektion. Bei den verbleibenden Patienten erfolgte die Resektion in 80 % nach Unterspritzung bzw. kappen- oder ligaturassistiert. Die Biopsie wurde nur in weniger als 10 % der Fälle eingesetzt. Die mittlere Überwachungszeit betrug drei Jahre. Während dieser Zeit wurde bei 20 % der Patienten ein Tumorrezidiv festgestellt. Von diesen entwickelten 70 % das Rezidiv innerhalb des ersten Jahres nach Resektion. Ein Drittel der Patienten hatte eine längere Nachsorge als vier Jahre und entwickelte kein Rezidiv vier Jahre nach Resektion. Hauptrisikofaktor für das Rezidiv war der R1-Status. 92 % der Patienten mit einem Rezidiv hatten einen R1-Status, lediglich ein Patient (8 %) entwickelte das Rezidiv trotz R0-Resektion. Andererseits

blieben 64 % der Patienten mit einem R1-Status rezidivfrei und nur 36 % hatten bei rezidivfreiem Verlauf einen R0-Status. 80 % der Tumore waren im Bulbus lokalisiert. Die Autoren diskutieren den retrospektiven Charakter ihrer Studie und die kleine Fallzahl als Limitation. Dennoch schlussfolgern sie, dass der R1-Status den wesentlichen Risikofaktor für ein Tumorrezidiv darstellt und dass die meisten Rezidive innerhalb von drei Jahren auftreten, weshalb eine frühzeitige und häufigere Überwachungsuntersuchung in den ersten drei Jahren sinnvoll erscheint. Zudem könnte nach vier Jahren wahrscheinlich das Untersuchungsintervall gelockert werden. **(24)**

3.3.1.2 Risiko von Lymphknotenmetastasen nach chirurgischer oder endoskopischer Resektion von neuroendokrinen Tumoren im Duodenum

Die zweite Arbeit beschäftigt sich mit dem Risiko von Lymphknotenmetastasen und dem Überleben von Patienten mit duodenalen neuroendokrinen Tumoren, die entweder endoskopisch oder chirurgisch reseziert wurden. Als Datenbasis wurde eine nationale Karzinomdatenbank (Surveillance, epidemiology and end results, SEER) herangezogen. Von 1998 bis 2016 wurden 1.243 Patienten mit einem T1–2 nicht ampullären duodenalen neuroendokrinen Tumor identifiziert. 77 % (958 Patienten) wiesen ein T1-NET auf, die übrigen einen T2-Tumor. T1 war definiert mit einer Tumorgröße bis 10 mm und einer Eindringtiefe in die Mukosa und/oder Submukosa. T2 war definiert als eine Größe über 10 mm oder Eindringen des Tumors in die Muscularis propria. Der primäre Endpunkt dieser Studie war die Prävalenz und Risikofaktoren von Lymphknotenmetastasierung von nicht ampullären neuroendokrinen Tumoren < 20 mm.

Bei 90 % der neuroendokrinen Tumore war in der Eindringtiefe auf Mukosa oder Submukosa limitiert, 80 % hatten eine Tumorgröße ≤ 10 mm, 99 % der dokumentierten Differenzierungen waren gut oder mäßiggradig differenziert, wobei in etwa 45 % der Tumore keine Angabe vorlag. Bei den T2-Tumoren wiesen lediglich 13 % eine Größe bis 10 mm auf, 77 % hatten eine Tumorgröße zwischen 11 und 19 mm.

Das gesamte Kollektiv wies in 5 % Lymphknotenmetastasen auf, davon entfielen 2 % auf die T1-Läsionen und 13 % auf die T2-Läsionen. Die Häufigkeit der Metastasierung (12 vs. 3 %) und Invasion der Muscularis propria (27 % vs. 4 %) war bei den neuroendokrinen Tumoren zwischen 11 und 19 mm signifikant häufiger als bei den Tumoren bis 10 mm. Mukosale Tumore hatten eine Prävalenz von Lymphknotenmetastasen in 1 %, bei Submukosainfiltration in 4 % und stieg bei Tumoren, die bis in die Muscularis propria reichten, auf 28 % an. Die multivariate logistische Regressionsanalyse ermittelte die Invasion der Muscularis propria als größten Risikofaktor für die Lymphknotenmetastasierung. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 37 Monate und nur ein Patient (0,7 %) starb an dem neuroendokrinen Tumor. Das Gesamtüberleben unterschied sich mit 87 % nicht zwischen der endoskopisch und chirurgisch therapierten Gruppe. Weitere Risikofaktoren für eine Lymphknotenmetastasierung waren neben der Invasion der Muscularis propria jüngeres Patientenalter (unter 65 bei Diagnosestellung) und Tumorgröße über 10 mm. Werden die Daten im zeitlichen Verlauf analysiert, so fand sich von 1998 bis 2003 nur in 3 % eine endoskopische Therapie für neuroendokrine Tumore der Größe 11–19 mm, diese stieg in den Jahren 2004–2009 auf 16 % und in den Jahren 2010–2016 auf 81 %.

Obwohl es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie handelte, bei der naturgemäß etliche Daten nicht erhoben wurden (zum Beispiel der Nachweis einer vaskulären Invasion), schließen die Autoren, dass auf der Basis ihrer Studiendaten die endoskopische Therapie für kleine neuroendokrine Tumore bis 10 mm mit guter Differenzierung und fehlendem Nachweis einer Invasion der Muscularis propria die Therapie der Wahl darstellt. (25)

Kommentar: Dem kann ich nur zustimmen, kleine NETs (nicht G3) im Duodenum sollten primär endoskopisch therapiert werden. Verwendet man eine Kappen- oder Ligaturtechnik sollte man sich der anatomischen Verhältnisse im Dünndarm bewusst sein. Wir resezieren dann mit nur einem Drittel des Sogs, den wir für den Ösophagus verwenden.

Zwar ist logischerweise der R1-Status der Risikofaktor für Rezidive, was aber nicht bedeutet, dass man bei histologischem R1-Status lateral sofort zum chirurgischen Messer greifen muss. Immerhin blieben fast 2/3 der Patienten mit R1-Status im Verlauf rezidivfrei! Das bedeutet, der Sicherheitsabstand < 1 mm war doch ausreichend. Ein konservatives Procedere gilt vor allem für Patienten, die älter sind und Komorbiditäten aufweisen. Außerdem möchte ich an die Möglichkeit der endoskopischen Vollwandresektion erinnern, die wir auch im oberen GI-Trakt anbieten können.

3.3.2 Vergleich von perkutaner endoskopischer Jejunostomie (PEJ) mit perkutaner endoskopischer Gastrostomie (PEG)

Die PEG wurde in den 1980er Jahren eingeführt und hat sich seitdem als Standardmethode für die enterale Langzeiternährung etabliert. Es gibt aber Patienten, die aufgrund von Voroperationen am Gastrointestinaltrakt, Gastroparese, schwerem gastroösophagealem Reflux die Anlage einer PEJ erfordern. Eine retrospektive japanische Beobachtungsstudie hat die Daten von 2004–2019 aus einer Klinik zusammengetragen. Insgesamt wurden 766 Patienten in die Analyse eingeschlossen, von denen 651 eine PEG erhielten und 150 eine PEJ. In beiden Gruppen lag ein hohes medianes Alter von über 80 Jahren vor. Der Charlson-Komorbiditätsindex lag im Mittel in beiden Gruppen bei 3. Die Gründe für die Anlage einer PEG oder PEJ waren in beiden Gruppen zu gut 50 % zerebrovaskuläre Erkrankungen und zu 23 % Demenz. Maligne Tumore waren häufiger in der PEJ-Gruppe (5 % vs. 1 %) vertreten. Der Hauptgrund für die Anlage einer PEJ war eine vorherige chirurgische Resektion im oberen Gastrointestinaltrakt bei 46 % sowie ein häufiger gastroösophagealer Reflux bei gut 1/3 der Patienten. Die Anlage wurde bei beiden Techniken zu einem hohen Prozentsatz erfolgreich durchgeführt (PEJ 94 %, PEG 97 %). Der Hauptgrund für das Misslingen war in beiden Gruppen die fehlende Diaphanoskopie. Die Anzahl der unerwünschten Ereignisse war in beiden Gruppen gleich verteilt (PEJ 10 %, PEG 9 %). Schwere unerwünschte Nebenwirkungen waren mit 5 % in der PEJ-Gruppe und 3 % in der PEG-Gruppe dokumentiert. Die häufigste Komplikation war die Pneumonie mit 25 % in der PEJ-Gruppe und 35 % in der PEG-Gruppe. Erbrechen (6 % vs. 16 %), obere gastrointestinale Blutung (0 % vs. 4 %) und Ulkusbildung (0 % vs. 3 %) waren relevant weniger häufig in der PEJ-Gruppe. Dafür kam es in der PEJ-Gruppe bei 22 % zu Vergrößerungen des Fisteltraktes und peristomaler Leckage, wohingegen dies in der PEG-Gruppe nur bei 9 % auftrat. Ein Ileus war nur bei der PEJ in 2 % und in keinem der PEG-Gruppe notiert worden.

Die multivariate Analyse ermittelte als signifikante Risikofaktoren für die Sterblichkeit nach PEJ wie folgt: ≥ 80 Jahre, CRP-Wert ≥ 1 mg/dl und das Vorliegen eines Diabetes. Vergleicht man im Verlauf die Sterblichkeit nach PEJ mit den PEG-Patienten, so sind diese Ergebnisse vergleichbar. Auffällig allerdings, dass die Überlebenskurve zwei Jahre nach Anlage in der PEJ-Gruppe schneller absinkt als in der PEG-Gruppe.

Bzgl. der häufigen Komplikation der Pneumonie in beiden Gruppen muss berücksichtigt werden, dass es sich oft um alte, bettlägerige Patienten handelte und die Aspirationen nicht nur durch gastroösophagealen Reflux bedingt sein können, sondern auch eine Aspiration von Speichel oder nasalen Sekretionen auftreten kann. (26)

Kommentar: Eine enterale Ernährung sollte bei vielen Erkrankungen möglichst rasch angestrebt werden. Die PEJ bietet eine gute Alternative zur Trilumensonde, die häufiger disloziert, bei akzeptablem Risiko (5 % schwere Komplikationen, wobei die Pneumonien nicht zwangsläufig prozedur-assoziiert sein müssen). Möchte man bei Leckagen einen ausreichend sicheren Abstand haben, können PEJs auch mit Hilfe der ballonassistierten Enteroskopien angelegt werden.

3.3.3 Kapselendoskopie: Ergebnisse der Dünndarmkapselendoskopie bei Patienten mit chirurgisch modifizierter Anatomie aufgrund von Magenresektionen

Unter französischer Führung wurde eine retrospektive multizentrische Beobachtungsstudie aufgelegt, an der 24 europäische Zentren teilnahmen. Eingeschlossen wurden Patienten mit chirurgischen Eingriffen am Magen, wovon der größte Anteil auf die partielle Gastrektomie (Billroth I und Billroth II) mit knapp 50 % entfiel. Knapp 1/4 der Patienten hatte sich einem Magenbypass unterzogen. Die Hauptindikation für die Kapselendoskopie war in 85 % die unklare gastrointestinale Blutung. Die Kapsel erreichte das Kolon in 84 %. Lediglich eine Kapselretention wurde notiert, was 0,4 % entspricht. Die mediane Dünndarmtransitzeit wurde mit 286 Minuten angegeben, was knapp fünf Stunden entspricht. Die Sauberkeitsrate war mit 92 % sehr gut. Bei 62,5 Prozeduren wurden abnorme Befunde erhoben. Als P1- und P2-Läsionen wurden lediglich knapp 45 % klassifiziert. P1-Läsionen sind dabei Läsionen, die unsicher sind in ihrem Beitrag für die Anämie oder Blutung in Form von Rötungen sowie kleinen oder isolierten Erosionen. P2-Befunde werden als sicher relevant für die Blutung eingestuft und umfassen Angiodysplasien, Varizen, Ulzerationen, Tumore oder auch der Nachweis von Blut. Vaskuläre Läsionen wurden zu 21 % gefunden, wovon 15 % auf typische Angiodysplasien entfielen. Inflammatorische Läsionen in Form von Erosionen oder Ulzerationen lagen bei gut 1/5 der Patienten vor. Tumore oder Polypen wurden in 5 % gesehen. Blut wurde in 3 % beschrieben.

Vergleicht man die einzelnen Operationen, so war die komplette Dünndarmpassage mit 74 % bei der kompletten Gastrektomie am niedrigsten und mit 90 % beim Roux-Y-Gastric-Bypass am höchsten. Die Rate von P1- und P2-Läsionen war bei der totalen Gastrektomie mit 32 % am niedrigsten und nach BII-Operationen mit 53,5 % am höchsten. Die eine Retention war ebenfalls in der Gruppe der BII-Operationen dokumentiert. Aufgrund des retrospektiven Charakters mit der Teilnahme von vielen Zentren und uneinheitlichen Abläufen sind die Aussagen der Studie limitiert. Man kann allerdings festhalten, dass am

Magen voroperierte Patienten sicher die Kapsel einnehmen können und die Rate an retinierten Kapseln mit 0,4 % sehr niedrig ist. Zudem scheinen die entzündlichen Läsionen deutlich häufiger eine Blutungsursache darzustellen als im allgemeinen Patientengut, das sonst die Kapselendoskopie wegen unklarer Blutung erhält. In der Regel sind hier die Angiodysplasien mit > 75 % die häufigste detektierte Blutungsursache. (27)

Kommentar: Meines Erachtens muss man selbst bei multipel abdominell voroperierten Patienten keine Sorge wegen eines erhöhten Retentionsrisikos haben, wenn die Patienten über einen regelmäßigen Stuhlgang berichten und eine unauffällige Abdomen- bzw. Darmsonographie aufweisen.

Bei Patienten mit „ausgeschalteten" Schlingen und normaler Kapselendoskopie muss bei begründetem Verdacht die flexible Spiegelung der durch die Kapsel nicht einsehbaren Dünndarmabschnitte (z. B. zuführende Schlingen) erfolgen.

3.3.4 Diagnostische und therapeutische Ausbeute bei Anwendung der motorisierten Spiralenteroskopie bei Dünndarmerkrankungen

Nachdem im letzten Jahr die erste große Machbarkeitsstudie als deutsch-belgisches Gemeinschaftswerk publiziert wurde, folgte dieses Jahr eine unizentrische retrospektive Analyse bzgl. der motorisierten Spiralenteroskopie aus Indien. Die Patienten wurden in Linksseitenlage und Vollnarkose untersucht. Eine Bougierung des Ösophagus vor Spiralenteroskopie bis 20 mm wurde durchgeführt. Über eine sechsmonatige Studienperiode wurden 92 Patienten zur Enteroskopie vorgestellt, von denen 31 nicht mittels Spiralenteroskopie untersucht werden konnten. Die Gründe dafür waren: vorausgegangene chirurgische Abdominaleingriffe, Ösophagusvarizen und schwierige Verhältnisse im Respirationstrakt. Letztendlich wurden 61 Patienten in die Analyse aufgenommen. Das mittlere Alter lag bei 46 Jahren. Die überwiegende Anzahl der Spiralenteroskopien waren erfolgreich möglich (93 %, 57/61). Vier antegrade Enteroskopien mussten abgebrochen werden aufgrund von schwierigen Verhältnissen im Ösophagus oder der fehlenden Möglichkeit, dass Treitz'sche Band zu passieren. Eine komplette Enteroskopie war in 60 % erreicht worden, davon bei 30 % auf antegradem Zugangsweg und in 30 % in Kombination von antegrader und retrograder Enteroskopie. Die diagnostische Ausbeute lag bei 65,5 %, therapeutische Interventionen wurden allerdings nur in 23 % durchgeführt. Gefunden wurden Ulzerationen mit oder ohne Strikturen in 41 %, vaskuläre Läsionen in 16 % und Tumore in 7 %. Bei 1/4 der Patienten kam es zu geringgradigen unerwünschten Ereignissen in Form von mukosalen Verletzungen oder Halsschmerzen. Schwerwiegende Komplikationen waren nicht zu verzeichnen gewesen.

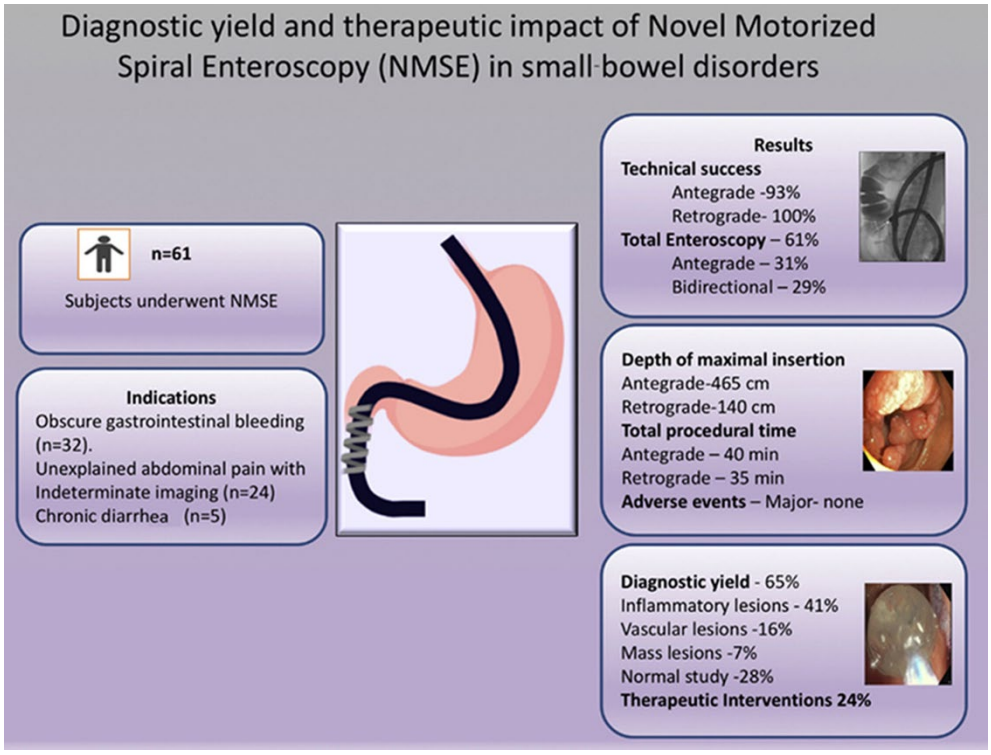


Abb. 6: Enteroskopie mittels Motorspirale: Ergebnisse. Ramchandani M. et al., Gastrointest Endosc 2021; 93:616-626. (28)

Die Autoren schlussfolgern, dass es sich bei der Motorspiralendoskopie um eine vielversprechende Technologie handelt, die eine hohe Effektivität hinsichtlich diagnostischer und therapeutischer Ausbeute besitzt. Die mittlere Untersuchungszeit lag bei 40 Minuten und bestätigt damit die insgesamt schnelle Untersuchungszeit. (28)

Kommentar: Diese retrospektive Studie bestätigt im Wesentlichen die Ergebnisse der prospektiven Machbarkeitsstudie aus dem letzten Jahr. Vorteile der Spiralenteroskopie sind sicherlich die höhere Ausbeute an kompletten Enteroskopien und die Schnelligkeit. Allerdings muss angemerkt werden, dass auch für diese Studie alle Patienten mit abdominellen Voroperationen ausgeschlossen waren. 1/3 der vorgestellten Patienten mit Indikation für eine Dünndarmendoskopie wurden aufgrund von Ausschlusskriterien wie zum Beispiel vorheriger abdominalchirurgischer Eingriffe, Varizen oder vermuteten schweren entzündlichen Prozessen sowie intestinalen Obstruktionen ausgeschlossen. Damit wurde eine entsprechende Vorselektion bzgl. der untersuchten Patienten getroffen. Das spiegelt sich auch im relativ jungen Lebensalter von etwa Mitte 40 Lebensjahren wider. Dieses muss bei den positiven präsentierten Daten bei aller Begeisterung für diese Methode berücksichtigt werden.

3.4 Leber und Galle

3.4.1 Varizenblutung

3.4.1.1 Bakterielle Infektionen bei Patienten mit Leberzirrhose und akuter Varizenblutung trotz Antibiotikaprophylaxe

Die Baveno V Consensus-Leitlinie empfiehlt die Gabe von oralen Quinolonen oder Cephalosporinen der 3. Generation intravenös bei Patienten, die wegen einer Varizenblutung im Krankenhaus behandelt werden müssen. Die Antibiotikaprophylaxe reduziert die Sterblichkeit bei Patienten mit akuter Varizenblutung und Leberzirrhose. Eine große Studie, die sich einer retrospektiven und prospektiven Kohorte aus 34 teilnehmenden Zentren der internationalen Varizenblutungs-Beobachtungsstudiengruppe und der Baveno-Kooperation bedient, untersucht die Inzidenz und Risikofaktoren dieser bakteriellen Infektionen. Es handelt sich um eine Post-hoc-Analyse einer Datenbank, die zur Untersuchung des prophylaktischen transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts bei Patienten mit Leberzirrhose und akuter Varizenblutung geführt wurde. Für die Auswertung wurden 1.656 Patienten aus einem Zeitraum von 2011–2015 ausgewertet. Der primäre Endpunkt der Studie war die Inzidenz von bakteriellen Infektionen während des Krankenhausaufenthaltes. Die Diagnose einer bakteriellen Infektion basierte auf klinischen und laborchemischen Befunden. Zum Zeitpunkt der Aufnahme durfte kein Infekt bestehen. In 76 % wurde ein Cephalosporin der 3. Generation und in knapp 20 % ein Quinolon verabreicht. Dennoch entwickelten etwa 20 % der Patienten mit akuter Varizenblutung einen bakteriellen Infekt während ihres Krankenhausaufenthaltes. Zu etwa 50 % handelte es sich um Infektionen des Respirationstraktes, die in der Regel frühzeitig (im Median nach drei Tagen) auftraten. Eine initiale Hämostase durch vasoaktive Substanzen und endoskopische Therapie wurde bei 86 % der Patienten erreicht.

In der multivariaten Analyse konnten als unabhängige Risikofaktoren für eine bakterielle Infektion eine schwere Leberzirrhose im Stadium Child-Pugh B und C sowie eine hepatische Enzephalopathie 3. bis 4. Grades eruiert werden. Für die Infektion des Respirationstraktes spielten auch die Verabreichung einer Magensonde, die orotracheale Intubation und die Ballontamponade des Ösophagus eine relevante Rolle. Insgesamt starben 13 % der Patienten innerhalb von sechs Wochen nach der Blutung. Von diesen Patienten hatten 28 % eine bakterielle Infektion trotz prophylaktischer Antibiotikagabe während ihres stationären Aufenthaltes erlitten. Leider war die Anzahl der erstellten Antibiogramme limitiert, so dass keine hinreichenden Aussagen über Resistenzen getroffen werden konnten. Die Autoren schlussfolgern als wesentliche Konsequenz ihrer Arbeit, dass die Applikation von Magensonden oder die orotracheale Intubation im Rahmen der Blutung kritisch überdacht und solchen Patienten mit Bewusstseinsstörung und/oder massiver Blutung vorbehalten sein sollte. (29)

3.4.1.2 Risikofaktoren für die Blutung nach prophylaktischer endoskopischer Ligatur von Ösophagusvarizen

Bei der endoskopischen Ösophagusvarizenligatur handelt es sich um ein Standardverfahren für die Therapie von Ösophagusvarizen bei Patienten mit Leberzirrhose. Aufgrund der oft eingeschränkten Gerinnungssituation ist ein

erhöhtes Risiko für eine postinterventionelle obere GI-Blutung gut vorstellbar. Eine deutsche retrospektive Studie aus zwei Zentren hat sich dieser Fragestellung angenommen und die Risikofaktoren für das Auftreten einer oberen GI-Blutung nach Varizenligatur innerhalb von 30 Tagen untersucht. Aus zwei deutschen Universitätskliniken wurden retrospektiv die prospektiv geführten Patientendaten aus einem Neun-Jahres-Zeitraum ausgewertet. Eingeschlossen wurden nur Patienten mit einem vollständigen Labortest, der die Thrombozytenzahl, den INR, das Bilirubin und Kreatinin umfassen musste. Insgesamt wurden 787 Ligaturprozeduren von 444 Patienten ausgewertet. Die prophylaktische Varizenligatur wurde definiert als eine nicht notfallmäßig durchgeführte Varizenligatur zur Prophylaxe der Varizenblutung bei Patienten mit Leberzirrhose und ohne Zeichen einer aktiven Blutung während der Endoskopie. Die Blutung war definiert als Nachweis von Hämatemesis und/oder Meläna sowie klinischen oder laborchemischen Zeichen eines akuten Blutverlustes innerhalb von 30 Tagen nach Ligatur. Im Median wurden vier Ligaturen in einer Sitzung appliziert. Die Leberzirrhose war zu 60 % alkoholisch oder durch eine Virushepatitis bedingt. Blutungskomplikationen wurden in etwa 5 % der Prozeduren dokumentiert. Zu etwa 80 % handelte es sich bei den Blutungsquellen um verbliebene Ösophagusvarizen oder Ligaturulzera. Die Rate der Blutung war nach der ersten Ligatursitzung mit knapp 7 % am höchsten. Nach Durchführung einer multivariaten Analyse wurde das Bilirubin als Zeichen der Schwere der Lebererkrankung und die Größe der Varizen (Varizen Grad III/IV) als unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten einer postinterventionellen Blutung ermittelt. Dagegen spielte die Gerinnungssituation keine wesentliche Rolle. Zumindest wurde kein Unterschied in der Blutungsinzidenz oder dem Mortalitätsrisiko zwischen den Gruppen gesehen, die eine Substitution von Gerinnungsfaktoren erhalten hatten und denjenigen, die sie nicht erhalten hatten. In der Koagulopathiegruppe war ein Trend zu einer höheren Blutung mit 7,5 % zu verzeichnen gegenüber den Patienten ohne Koagulopathie mit 4 %, ein statistisch signifikanter Unterschied wurde jedoch nicht erreicht. Die Koagulopathiegruppe wurde mit einem INR-Wert über 1,5 und/oder einer Thrombozytenzahl von unter 50.000/µl definiert. Die Koagulopathiegruppe umfasste 160 Patienten, von denen 98 eine Substitution von Fresh-Frozen-Plasma oder Thrombozytenkonzentraten erhielten und 62 Patienten keine Substitution bekamen.

Die Autoren schlussfolgern, dass die endoskopische Varizenligatur insgesamt eine sichere Prozedur bei Patienten mit Leberzirrhose ist und dass das postinterventionelle Blutungsrisiko durch die Schwere der Lebererkrankung und der Varizengröße bestimmt wird. Somit sollte hinterfragt werden, ob die prophylaktische Applikation von Blutprodukten bzw. Gerinnungsfaktoren vor elektiven Prozeduren sinnvoll erscheint. Es wird diskutiert, dass trotz der relativ großen Fallzahl die Studie nicht genügend gepowert war, um definitive Empfehlungen für die klinische Praxis diesbezüglich zu geben. (30)

Kommentar: Als Endoskopierende dürfen wir die Risiken unserer Patienten über die endoskopische Prozedur hinaus nicht vergessen. Also die Schutzintubation und Gabe von Gerinnungssubstanzen im Rahmen der akuten Varizenblutung kritisch hinterfragen.

3.4.2 Albumininfusion bei Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose und erniedrigten Albuminspiegeln (ATTIRE-Studie)

Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose versterben oft an Infektionen und systemischer Inflammation, die zu Organversagen führt. Albumin gilt nicht nur effektiv in Bezug auf Volumenexpansion, sondern soll auch antiinflammatorische Effekte haben. Eine britische, prospektiv-randomisierte und multizentrische (n = 35) Studie hat deshalb den Effekt von Albumininfusionen bei 777 hospitalisierten Patienten untersucht. Alle Patienten litten unter einer dekompensierten Leberzirrhose (mehrheitlich alkoholinduziert) mit Albuminspiegeln < 30 g/l. ATTIRE steht dabei für Albumin to prevent infection in chronic liver failure. Entweder erhielten sie täglichen 20%ige Albuminlösungen über 2 Wochen oder bis zur Entlassung oder sie bekamen lediglich die Standardversorgung. Primärer Endpunkt war die Kombination aus neu aufgetretenen Infektionen, Nierenversagen oder Tod zwischen Tag 3 und 15 nach Studienbeginn. Es wurden im Median 200 g vs. 20 g Albumin infundiert ohne positive Auswirkungen auf den Endpunkt, der in beiden Gruppen in 30 % erreicht wurde. Auch die Subgruppenanalyse ergab keine Unterschiede. Im Gegenteil, die Interventionsgruppe wies mehr schwere (7 % vs. 3 %) und lebensbedrohliche (4,5 % vs. 3 %) Komplikationen v. a. in Form von Lungenödem (4 % vs. 2 %) und Lungeninfekten (4 % vs. 1 %) auf. **(31)**

Kommentar: Leider hatte die hochdosierte Albumingabe nicht den gewünschten Effekt hinsichtlich der definierten Endpunkte. Im Gegenteil, zu viel Albumin führt eher zur Volumenüberladung. Allerdings sollte man jetzt nicht den Schluss daraus ziehen, zukünftig auf Albumingaben ganz zu verzichten. Niedrigere Dosen haben z. B. bei spontan bakterieller Peritonitis durchaus einen positiven Effekt.

3.4.3 Endosonographisch geführte Leberpunktion mit prospektivem Vergleich von einmaliger vs. dreimaliger Punktion

Neben der perkutanen, transjugulären und laparoskopischen Leberpunktion steht die endosonographisch geführte Leberbiopsie als Alternative zur Verfügung. Eine amerikanische Arbeitsgruppe hat in einer unizentrischen, prospektiven randomisierten Studie zwei Punktionstechniken verglichen. Es wurden Patienten mit unklarer Leberwerterhöhung oder Patienten zur Graduierung des Leberschadens bei autoimmuner, viraler oder metabolischer Lebererkrankung eingeschlossen. Die Endosonographie wurde in Propofol-Sedierung durchgeführt. Verwendet wurden 19 Gauge-Feinnadelpunktionssets und als Technik die sogenannte „nasse“ Punktion. Das bedeutet, dass die Nadel nach Entfernung des Stylets mit 3 ml Heparin gefüllt wird, 2 ml Wasser werden in die Punktionsspritze eingegeben und dann die Spritze unter Vakuum gesetzt. Unter Dopplerkontrolle erfolgte die Leberpunktion mit einem einzigen Punktionsschritt entweder mit einer Vor- und Zurückbewegung oder mit drei Vor- und Zurückbewegungen in fächerartiger Manier. Diese Punktion wurde einmal im linken Leberlappen und einmal im rechten Leberlappen durchgeführt. Die Patienten wurden für 1 Stunde nachbeobachtet und nach 24 Stunden telefonisch kontaktiert und folgten sonst ihren regulären Visiten bei ihrem Hepatologen oder Gastroenterologen. Für eine gute Gewebequalität mussten vier oder mehr komplette Portaltriaden (CPT) gefunden werden und mindestens eine 2 cm lange Stanze vorhanden sein. Die Fallzahlberechnung erfolgte anhand einer Pilotstudie aus dem gleichen Zentrum. In einem Dreimonatszeitraum wurden 40

Patienten rekrutiert, bei denen in der Mehrzahl eine Leberwerterhöhung den Punktionsgrund darstellte (72,5 %). Der Nachweis von mehr als elf kompletten Portaltriaden war im linken Leberlappen in der 1:1-Gruppe bei 15 % nachzuweisen und in der 1:3-Gruppe bei 60 %. Im rechten Leberlappen lag die Rate bei 20 % in der 1:1-Gruppe und bei 65 % in der 1:3-Gruppe. Werden beide Punktionen zusammengefasst, so wird eine zufriedenstellende CPT-Rate in 90 % in der 1:1- und 95 % in der 1:3-Gruppe erreicht. Ein Stanzzylinder von über 2 cm Länge fand sich im linken oder rechten Leberlappen in 80 % in der 1:1-Gruppe und jeweils 100 % in der 1:3-Gruppe.

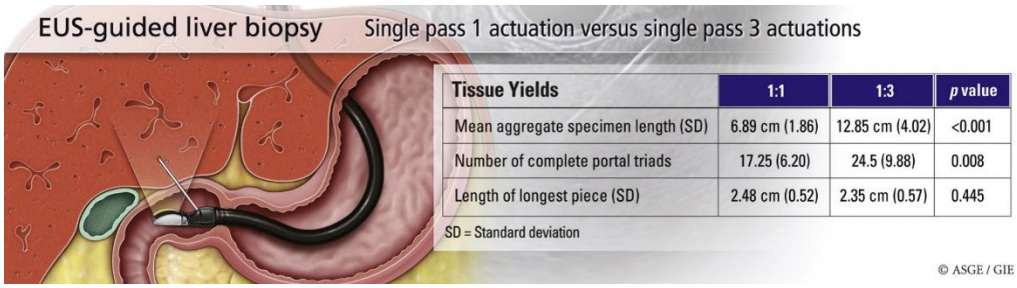


Abb. 7: EUS-gesteuerte Leberbiopsie. Ching-Companioni R.A. et al., Gastrointest Endosc 2021; 94:551-558. **(32)**

Unerwünschte Nebenwirkungen waren in 37,5 % zu verzeichnen und bestanden im Wesentlichen aus Bauchschmerzen. Analgetika mussten nicht verabreicht werden. In der 1:3-Gruppe wurden durchschnittlich längere Zylinder erreicht. Weitere prozedur- oder anästhesieassoziierte Komplikationen waren nicht zu verzeichnen.

Die Autoren sehen damit durch ihre Studie die Sicherheit und adäquate Gewebegewinnung der endosonographisch gesteuerten Leberbiopsie in der 1:1- und 1:3-Technik belegt. Aufgrund ihrer Studiendaten empfehlen sie zwei Punktionen durchzuführen, vorzugsweise jeweils in einem der Leberlappen. Ein Vorteil der endosonographisch geführten Leberpunktion im Vergleich zur perkutanen Punktion scheint zudem zu sein, dass eine Stunde Überwachung ausreicht im Gegensatz zu den sonst empfohlenen vier Stunden. Die Autoren diskutieren kritisch, dass in der Studie nur erfahrene Endosongrapheure tätig waren und keine Patienten mit Leberzirrhose in die Studie eingeschlossen waren, ebenso Patienten mit Koagulopathie. **(32)**

Kommentar: Sicher nicht die neue Standardmethode. Dennoch scheint sie gerade bei Patienten, bei denen z. B. von perkutan die Leber oder die gewünschte Läsion nicht adäquat oder schwierig einstellbar sind, eine gute Alterative.

Die beiden folgenden Arbeiten und die Arbeit 3.5.3 verdanke ich Prof. J. Pohl, der beim Gastro Update den Part Coloskopie & ERCP präsentiert.

3.4.4 COVID-19-assoziierte Cholangiopathien?

Die klinischen Merkmale der COVID-19-Erkrankungen sind vielfältig und gehen weit über grippale Symptome und eine Pneumonie hinaus. Auch erhöhte Leberenzyme werden in 15–60 % der Fälle gefunden. Eine amerikanische Arbeitsgruppe hat jetzt ein mögliches Syndrom der COVID-19-assoziierten

Cholangiopathie bei Patienten nach akuter und schwerer COVID-19-Erkrankung beschrieben, dass durch erhöhte Cholestasewerte und Cholangitisstigmata charakterisiert ist. In einer retrospektiven Analyse aller COVID-19-Patienten einer großen New Yorker Klinik wurden 12 Patienten (11 Männer, 1 Frau) identifiziert, die einen sehr schweren Erkrankungsverlauf auf der Intensivstation hatten und deutlich erhöhte Cholestasewerte und MR-morphologische-Zeichen der intrahepatischen Gallenwegsschädigung (perlschurartige Einengungen und intraduktale Füllungsdefekte) entwickelten. Nur 4 der 11 Patienten wurden ERCPiert und erhielten Dilatationen von Stenose, Stentplatzierungen und Gangsanierungen mit Extraktion von Sludge. Fünf dieser Patienten wurden auf die Transplantationsliste aufgenommen. Die Autoren beschreiben, dass diese COVID-19-assoziierte Cholangiopathie zu andauernder Morbidität, hoher Mortalität und Notwendigkeit einer Lebertransplantation führt. (33)

Kommentar: Das beschriebene COVID-19-assoziierte Syndrom gleicht in allen beschriebenen Merkmalen dem bekannten „sekundär sklerosierenden Cholangitis“-Syndrom (SSC), das als seltene Komplikation im Langzeitverlauf von schwer erkrankten Intensivpatienten mit Langzeitbeatmung und Kreislaufunterstützung bekannt ist. Als Schädigungsmechanismus wird eine ischämische Schädigung der Gallenwege durch Hyperkoagulopathie und Hypertension angenommen, die zur Nekrose der Gallenwegsepithelien und Verstopfung der Gallenwege mit totem abgestoßenem Gewebe führt – den sog. „casts“. Obwohl die Autoren auf die Ähnlichkeit der COVID-19-assoziierten Cholangiopathie mit der SCC hinweisen, vermuten sie eher eine eigene Krankheitsentität und wiesen in Biopsaten der Leber COVID-19-RNA und ein Ödem der kleinen Gallenwege nach. Ob das für den Nachweis eines spezifischen COVID-19-verursachten Schadens ausreicht, darf aus meiner Sicht bezweifelt werden. Weder Befunde noch Bildmaterial dieser Fallserie können das belegen. Im Gegenteil: alle berichteten Patienten hatten die charakteristischen Risikofaktoren für eine SCC bedingt durch schweren Krankheitsverlauf mit Katecholaminpflichtigkeit und komplexer Beatmungssituation. Der bekannte prolongierte und schwere Krankheitsverlauf der SCC deckt sich mit dem Verlauf der beschriebenen Kohorte.

Die COVID-19-Pandemie führt zu einer deutlichen Zunahme schwerkranker Patienten mit Langzeitbeatmung und Kreislaufinstabilität auf unseren Intensivstationen. Dadurch bedingt kommt es zu einer Zunahme mit Patienten mit einer SSC als schwerer ischämischen Gallenwegskomplikation – das können wir leider aus eigener Erfahrung voll bestätigen. Ob es darüber hinaus eine spezifische COVID-assoziierte Cholangitis gibt, ist aus meiner Sicht fraglich und ohnehin momentan keine therapeutische Implikation. Die Prognose ist leider in jedem Fall sehr ernst!

3.4.5 Welche Rolle spielt die intraduktale Radiofrequenztherapie bei Patienten mit nicht resektablem Cholangiokarzinom?

Bei Diagnose eines Cholangiokarzinoms sind mehr als 50 % der Patienten nicht resektabel oder operabel. Mehrere meist retrospektive Pilotstudien deuten auf die Effektivität einer palliativen Therapie mit Katheter-gestützter intraluminaler Radiofrequenzablation (RFA) hin. Dabei werden Lumen-nahe Anteile des Tumors partiell abladiert. Ein möglicher Benefit könnte für die Patienten durch eine verlängerte Offenheit einliegender Metallstents entstehen, es wird aber auch ein (eher ominöser) Antitumoreffekt durch die partielle Ablation postuliert.

Die Evidenz ist auch nach mehr als einem Jahrzehnt der technischen Verfügbarkeit sehr schwach. Jetzt wurde eine chinesische multizentrische randomisierte Studie publiziert, die n = 174 Patienten mit Cholangiokarzinomen und ampullären Karzinomen ohne systemische Behandlung in 2 Gruppen randomisierte. In der RFA-Gruppe wurde zum Zeitpunkt 0 und nach 3 Monaten eine RFA der malignen Stenose durchgeführt und jeweils danach Plastikstents eingesetzt. In der Kontrollgruppe wurde zu den betreffenden Zeitpunkten nur 1 Plastikstent eingelegt (ohne RFA). Ausgeschlossen wurden Patienten mit Bismuth IV-Situation. Primäres Therapieziel war das Gesamtüberleben, sekundäres Therapieziel waren Stentoffenheit und Komplikationen. Das mediane Follow-Up war 31,8 Monate. Die Befunde hatten es in sich: Das Gesamtüberlegen war in der RFA-Gruppe signifikant höher als in der Kontrollgruppe (14,3 vs. 9,2 Monate; $p < 0,001$). Bzgl. der Cholestasekontrolle oder der Stentoffenheit gab es keine Unterschiede – das ist natürlich auch nicht weiter verwunderlich, da der Verschluss von Plastikstents nicht durch Tumoreinwuchs, sondern durch Sludge-Okklusion erfolgt. Schwere Therapie-bedingte Komplikationen wurden in beiden Gruppen nicht dokumentiert – was verwundert. Auch n = 9 Cholezystitiden nach RFA (vs. n = 0 in der Kontrollgruppe) wurden hierbei nicht als solche gewertet, obwohl die entzündeten Gallenblasen perkutan drainiert werden mussten. Als möglichen Mechanismus für die Cholezystitis führen die Autoren ein passageres thermisch bedingtes Ödem des D. cysticus an. (34)

Kommentar: Eine sicherlich ernst zu nehmende Studie, eine eindeutige Evidenz zugunsten der RFA sollte man aber hier nicht ableiten. Wünschenswert wäre sicherlich die Angabe der Tumor-bedingten Mortalität und nicht die Overall-Mortalität. Es bleibt auch undurchsichtig, wie man sich einen vermeintlichen Vorteil der RFA durch partielle Ablation erklären soll. Eine Verminderung der Tumorlast? Wohl kaum. Diese darf sicher als gering betrachtet werden, zumal auch in der vorliegenden Studie eine Vielzahl der Patienten ein metastasiertes Erkrankungsstadium hatte.

Wichtige Zusatzinformation: Die Cholezystitis ist als Komplikation der RFA nicht selten!

3.5 Pankreas

3.5.1 Frühe Nahrungsaufnahme bei Patienten mit milder bis mäßiggradiger akuter Pankreatitis

Durch die Publikationen der letzten Jahre haben wir gelernt, dass eine frühzeitige Nahrungsaufnahme sich in vielen Situationen positiv auf den Krankheitsverlauf auswirkt. Das strikte Dogma der Nahrungskarenz bei akuter Pankreatitis ist schon längst gefallen, dennoch ist die frühe Nahrungsaufnahme weiterhin ein etwas schwammiger Begriff. In einer multizentrischen (n = 4) prospektiv-randomisierten Studie wurden deshalb 130 Patienten mit milder bis mäßiggradig ausgeprägter Pankreatitis in 2 Arme randomisiert: entweder sofortiger Beginn der enteralen Ernährung nach Krankenhausaufnahme mit einer fettreduzierten Kost oder Beginn des Kostaufbaus nach klinischer und laborchemischer Besserung. Primärer Endpunkt war die Reduktion des Krankenhausaufenthaltes. Hier konnte ein klarer Vorteil für die Gruppe mit sofortigem Kostaufbau gezeigt werden. Der mittlere Krankenhausaufenthalt betrug nur 3 Tage im

Vergleich zu 9 Tagen bei der Standardgruppe, ohne dass die Komplikationsrate zugenommen hätte. Im Gegenteil, sie lag sogar mit 8 % deutlich niedriger als die 26 % in der Standardgruppe. (35)

Kommentar: Klares Ergebnis – zumindest für die nicht schweren akuten Pankreatitiden. Trotz allem hat es sich im klinischen Alltag bewährt, auf die Signale des Körpers zu hören. Das bedeutet, dass die Patienten mit Appetit die Nahrungsaufnahme in der Regel gut vertragen. Diejenigen, die keinerlei Appetit haben, sollte man nicht zur sofortigen Nahrungsaufnahme zwingen.

3.5.2 Endoskopisch geführte Feinnadelbiopsie mit und ohne Zytologiebefundung vor Ort in der Diagnostik von soliden Pankreasläsionen

Der Benefit einer zytologischen Befundung vor Ort (sogenannte Rapid on-site evaluation, ROSE) wurde bisher kontrovers diskutiert und in prospektiv randomisierten Studien noch nicht untersucht. Eine internationale, multizentrische randomisierte Nichtunterlegenheitsstudie unter italienischer Führung hat sich dieser Fragestellung angenommen. Es beteiligten sich 14 Zentren aus acht Ländern, bei der 800 Patienten mit Pankreasraumforderung 1:1 randomisiert wurden in den EUS-FNB-Arm mit ROSE und ohne ROSE. In die endgültige Analyse gingen 385 Patienten in den FNB + ROSE-Arm ein und 386 in den FNB-ROSE-Arm. Für die Punktion wurden unterschiedliche Nadeltypen verwendet (22 G-SharkCore, 22 G-Acquire, 20 G-ProCore). Bei der Punktion wurden drei Punktionen durchgeführt. Der primäre Endpunkt war die diagnostische Treffsicherheit im Vergleich zur endgültigen Diagnose. Sekundärer Endpunkt war die Sicherheit der Punktion anhand der Rate von unerwünschten Nebenwirkungen. In beiden Armen wurden vergleichbare diagnostische Treffsicherheiten erzielt mit 96 % im ROSE-Arm und 97 % in dem alleinigen FNB-Arm, womit die Nichtunterlegenheit der alleinigen endosonographischen Feinnadelbiopsie ohne zytologische Bewertung vor Ort belegt werden konnte. Zudem ließ sich eine signifikant höhere Geweberate (71 % vs. 78 %) in der alleinigen Feinnadelbiopsie nachweisen bei gleichzeitig signifikant kürzerer Prozedurenzeit bzgl. der Gewebegewinnung (18 Minuten vs. 12 Minuten). Zu erklären ist die höhere Gewebeausbeute damit, dass kein Material für die zytologische Befundung vor Ort abgegeben werden muss. Bzgl. der Komplikationen traten zwölf unerwünschte Ereignisse auf (1,6 %), die in beiden Armen gleich verteilt waren. Dabei handelte es sich um akute Pankreatitiden, Nachweis einer pankreatischen Fistel mit Pseudozystenformation, Blutung, Synkope, apoplektischer Insult und ein Todesfall unklarer Ursache.

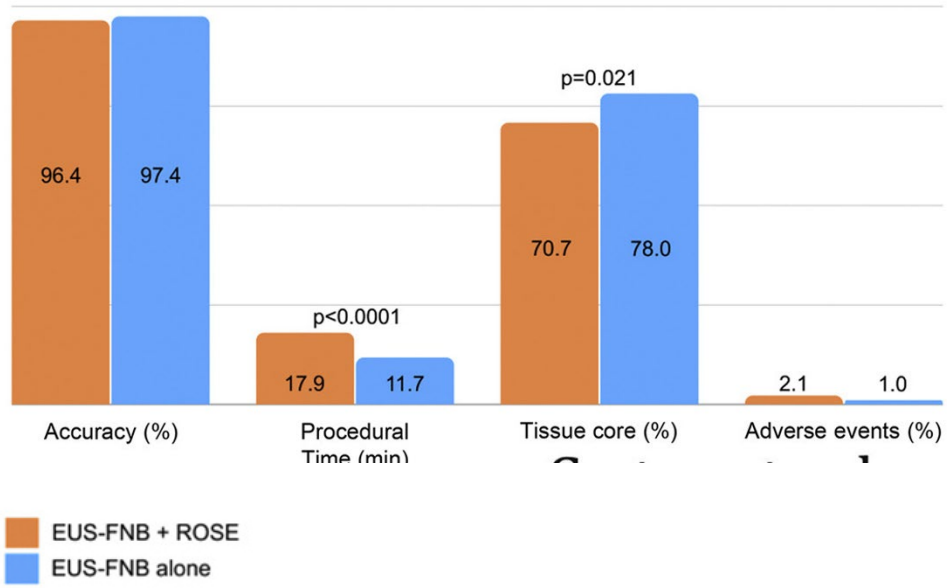


Abb. 8: Ergebnisse der EUS-gesteuerten Punktion mit und ohne ROSE. Crino S.F. et al., Gastroenterology 2021; 161: 899-909. **(36)**

Für die Punktion waren drei unterschiedliche Nadeln verwendet worden, deren Einsatz nicht randomisiert wurde. Zwar zeigte sich in der multivariablen Analyse ein Vorteil für die „End-Cutting"-Nadeln im Vergleich zu den Nadeln mit seitlichem Fenster. Insgesamt konnten in der Subanalyse allerdings ähnliche Ergebnisse ermittelt werden.

Die Autoren kommen damit zu dem Schluss, dass die endosonographisch geführte Feinnadelbiospie bei drei Punktionen ausreicht und eine zytologische Befundung vor Ort nicht erforderlich ist, was Zeit und Kosten spart. **(36)**

Kommentar: Gutes Ergebnis in unserer immer mehr ökonomisierten Medizinwelt, weil der nicht in der Fallpauschale abgebildete Mehraufwand der ROSE nicht geleistet werden muss.

3.5.3 Multiple Plastikstents vs. Metallstent für die Behandlung einer benignen DHC-Stenose bei chronischer Pankreatitis

Benigne biliäre Stenosen sind häufige und langwierige Komplikationen der chron. Pankreatitis. Die zeitlich limitierte Stenttherapie kann einigen Patienten eine Operation ersparen. Eine internationale große multizentrische Studie hat jetzt randomisiert untersucht, ob die Platzierung multipler Plastikstents (MPS) oder die eines selbstexpandierenden, voll-gecoverten Metallstents (SEMS) für 1 Jahr die bessere therapeutische Alternative ist. Primäres Therapieziel war die Auflösung einer klinisch signifikanten Stenose 12 Monate nach Beendigung der Therapie – definiert als Serum-ALP < 2-facher Normalwert. Insgesamt wurden n = 84 in den MPS-Arm und 80 in den SEMS-Arm randomisiert.

Patienten stellten sich alle 3 Monate zu Follow-Up-Visiten vor und es oblag der Entscheidung der Behandler, ob zusätzliche Plastikstents in der MPS-Gruppe gesetzt werden sollten (bis zu 4 parallele 10 French Stents). In die Endauswertung nach 24 Monaten konnten aber insgesamt n = 32 Patienten nicht aufgenommen werden – Gründe waren u. a. die Neudiagnose eines Tumors, keine

Verlaufskontrolle, Tod und Entwicklung einer Duodenalstenose. Bei den verbliebenen Patienten (n = 70 in der MPS und n = 62 in der SEMS-Gruppe) fand sich kein Unterschied in der Effektivität der Therapie. Zu einer Auflösung der Striktur in der MPS-Gruppe kam es in 77,1 % d. F. vs. 75,8 % in der SEMS-Gruppe. Die mittlere Anzahl der benötigten ERCPs war aber signifikant niedriger in der SEMS-Gruppe (2,3 $\pm$ 1,3) verglichen mit der MPS-Gruppe (3,9 $\pm$ 1,3), $p < 0,001$. Die mittlere Anzahl der benötigten Stentplatzierungen betrug 6,7 $\pm$ 4,4 in der MPS-Gruppe und 2,3 $\pm$ 3,3 in der SEMS-Gruppe, wobei es in beiden Gruppen ca. 20 % der Fälle zu spontanen Stentmigrationen kam.

Schwerwiegende Komplikationen waren nicht unterschiedlich, aber in beiden Gruppen recht häufig (19,0 % in der MPS- und 23,8 % in der SEMS-Gruppe). Die häufigsten waren Cholangitiden, abdominelle Schmerzen, Cholezystitiden und post-ERCP-Pankreatitiden. Das Einwachsen eines SEMS wurde erstaunlicherweise nicht als Komplikation gewertet. Insgesamt kam es bei n = 7 Patienten nach 1 Jahr ohne Wechseln zu einem „Einwachsen“ (also ca. jeder 8. Patient der SEMS-Gruppe mit Follow-Up). Die SEMS konnten aber durch eine passagere Stent-in-Stent-Therapie wieder befreit und entfernt werden. Eine Limitation der Studie ist sicherlich, dass aus verschiedenen Gründen n = 11 Patienten im Verlauf der Studie vom MPS in den SEMS-Arm, n = 10 vom SEMS in den MPS-Arm wechselten. (37)

Kommentar: Bei Patienten mit chronischer Pankreatitis und biliärer Stenose führt ein konsequentes endoskopisches Stenting über 1 Jahr bei 3/4 der Patienten zumindest mittelfristig zum Erfolg. Anders als in vorangegangenen Studien zeigte sich hier die Plastikstenttherapie hinsichtlich der Effektivität als ebenbürtig mit Metallstents – dies ist sicherlich der Strategie mit multiplen parallelen Plastikstents zu verdanken. Wichtig: die richtige Patientenselektion für die endoskopische Therapie ist entscheidend. Bei Pankreatitikern mit anhaltenden Schmerzen, rezidivierenden Schüben oder Duodenalstenose sollte auch initial eine Pankreaskopfresektion geprüft werden.

3.5.4 Sofortige oder zeitversetzte Nekrosektomie bei infizierter Pankreasnekrose

Die sogenannte Step-up-Therapie hat sich bei der infizierten Pankreasnekrose durchgesetzt. Es wird empfohlen zu warten, bis sich eine walled-off-Nekrose gebildet hat. Die niederländische Pancreatitis-Study-Group hat mit einer multizentrischen, prospektiven, randomisierten Studie untersucht, ob die frühzeitige Nekrosektomie für die Pateinten von Vorteil ist. Innerhalb der ersten 2 Wochen der akuten Pankreatitis wurde die infizierte Nekrose entweder über Gasbildung im CT oder über positive Kultur der Feinnadelaspiration definiert. In einem 4-Jahreszeitraum gab es 932 potentielle Patienten, von denen letztendlich nur 104 randomisiert wurden: 55 Patienten in die Gruppe mit früher (24h nach Randomisierung) Drainage der infizierten Nekrose und 49 Patienten in die Standardgruppe bis prolongierter Nekrosektomie nach Bildung der walled-off-Nekrose. Der primäre Endpunkt war die auftretenden Komplikationen innerhalb von 6 Monaten Nachbeobachtungszeit. Es konnte kein Vorteil für die frühe Intervention ermittelt werden. Die Sterblichkeit lag bei 13 % in der frühen Gruppe und bei 10 % in der späten Gruppe. Auch die schweren Komplikationen unterschieden sich nicht: neu aufgetretenes Organversagen 25 % in der frühen Gruppe, 22 % in der späten Gruppe; Blutung 15 % vs. 20 %, Fisteln 11 % vs. 8 %. Die mittlere Anzahl an chirurgischen, endoskopischen und radiologischen

Interventionen war in der frühen Gruppe mit 4,4 vs. 2,6 sogar höher in der frühen Interventionsgruppe. In der späten Interventionsgruppe musste bei 39 % der Patienten gar keine Drainage oder Nekrosektomie erfolgen, weil die alleinige Antibiotikatherapie schon zum Erfolg geführt hatte. Die endoskopische Nekrosektomie als erste Intervention erfolgte in der frühen Interventionsgruppe bei 56 % der Patienten und in 67 % bei denjenigen in der späten Interventionsgruppe. Die Autoren schlussfolgern, dass initial ein konservatives Procedere mit Antibiotika gerechtfertigt ist. Kritisch diskutiert wird die hohe Anzahl an Patienten, die nicht randomisiert werden konnten, was hauptsächlich an dem definierten Zeitfenster der Diagnose der infizierten Nekrose von 35 Tagen lag und das sowohl endoskopische als auch chirurgische Nekroesektomie erlaubt war. **(38)**

Kommentar: Wieder eine verdienstvolle Studie aus den Niederlanden, die zeigt, dass frühzeitiger Aktionismus den Patienten nicht unbedingt nutzt. Bereits früher haben Studien mit weniger hochwertigem Design nahegelegt, in dieser Situation zunächst ein konservatives Procedere zu bevorzugen.

3.6 Colon

Den Abschnitt zur Colitis ulcerosa und M. Crohn verdanke ich Prof. A. Stallmach, der beim Gastro Update den Part Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED) präsentiert.

3.6.1 Colitis ulcerosa (CU)

3.6.1.1 Therapie der akuten schweren Colitis ulcerosa

Patienten mit einem schweren akuten Schub sollten stationär behandelt werden. Die systemische Therapie mit Steroiden (Prednison 1 mg/kg/KG) stellt seit Mitte des letzten Jahrhunderts die Standardtherapie dar. Zur Beurteilung des Ansprechens einer Steroidtherapie sollten das klinische Bild und objektivierbare Parameter herangezogen werden, dazu gehören u. a. die Stuhlfrequenz, Blutbeimengungen im Stuhl, Hb-Wert, Ultraschallbefund, Endoskopiebefund, CRP, Blutbild und ggf. auch fäkale Neutrophilenmarker (wenn sie zeitnah zur Verfügung gestellt werden können). In dieser Situation ist es entscheidend, dass bei einem Nichtansprechen frühzeitig (nach etwa drei Tagen) die Indikation für eine Therapieeskalation bzw. ein Wechsel der Therapiestrategie interdisziplinär, d. h. unter Einbeziehung eines Viszeralchirurgen, geprüft wird. So gilt seit langem, dass Patienten, die mit einer nicht effektiven Medikation inklusive Steroiden behandelt wurden, nicht nur eine erhöhte Morbidität aufwiesen, sondern auch die, die verzögert operiert wurden.

Vor diesem Hintergrund wurden von S.P.T. Tiu et al. Daten aus dem Qualitätssicherungsprogramm der amerikanischen Chirurgen mit der Hypothese ausgewertet, dass eine verzögerte chirurgische Intervention mit prolongierter medikamentöser Behandlung zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität führt. Dazu wurden in einer retrospektiven Analyse Daten von 921 Patienten, die zwischen 2013 und 2016 kolektomiert wurden, bezüglich der präoperativen Behandlungsphase ausgewertet. Die Patienten wurden in zwei Gruppen eingeteilt: eine Gruppe von Patienten mit prompter (sofortiger) Kolektomie; diese Patienten

wurden innerhalb der ersten 48 Stunden operiert und eine zweite Gruppe von Patienten, die später als 48 Stunden nach Aufnahme (verzögert) operiert wurden.

	prompte Operation (n = 208)	**verzögerte Operation (n = 713)**
Alter	44,1 ± 17,3	44,2 ± 18,1
Zeit bis Operation (Tage)	1,2 ± 0,6	9,0 ± 6,8
vorheriger Steroideinsatz	74 %	78,8 %
Komorbiditäten		
Diabetes	8,7 %	9,5 %
Hypertonie	17,8 %	19,1 %
COPD	1,0 %	1,7 %
Endpunkte		
Wundinfektionen	2,9 %	5,8 %
Intra-abdominelle Infektionen	2,4 %	2,4 %
Sepsis	9,6 %	10,4 %
Lungenembolie	1,0 %	1,4 %
Apoplex	0,5 %	0,6 %
Transfusionen	16,8 %	24,7 %
Re-Operation	9,6 %	9,3 %
Wiederaufnahme ins Krankenhaus	16,8 %	18,7 %
Tod	1,4 %	2,1 %

Tab. 1: Komplikationsrate bei CU mit prompter und verzögerter Kolektomie. Tiu SPT. et al., Am Surg 2021; 87:880-884. (39)

Die Autoren schlussfolgern, dass das Abwarten auf ein Ansprechen auf die medikamentöse Therapie und beim Ausbleiben dieses Ansprechen die Durchführung einer dann verzögerten Operation nicht mit einer erhöhten Komplikationsrate oder Mortalitätsrate einhergeht. (39)

Kommentar: Damit stehen diese Ergebnisse im Widerspruch zu früheren Studien, die eine erhöhte Komplikationsrate ausweisen, wenn nicht innerhalb von 24 bzw. 48 Stunden operiert wird.

Ohne Zweifel hat diese Studie Schwächen. Es handelt sich um eine retrospektive Analyse; die Indikation zur Operation wurde individuell gestellt und folgte nicht einem vorher festgelegten Kriterienkatalog. Dennoch ergibt sich aus der Arbeit eine wichtige Konsequenz. Wenn keine absolute, notfallmäßige Indikation zur Operation besteht (z. B. eine Perforation), kann eine konservative Therapie eingeleitet werden. Es ergibt sich aus der Studie aber auch kein „Freibrief“ diese bei einem fehlenden Ansprechen auf den konservativen Behandlungsansatz zu verschieben und diese Publikation als ein Argument für ein zu langes Zuwarten („wird ja nicht schlechter“) zu verwenden.

3.6.1.2 Ileoanaler Pouch bei Colitis ulcerosa – Heilung?

Die ileoanale Pouchanlage nach restaurativer Proktokolektomie ist das Standardverfahren zur Behandlung der therapierefraktären CU bzw. der CU mit Komplikationen. In einer großen Studie mit 594 Patienten wurde der Verlauf nach Proktokolektomie analysiert. Folgende, für die Beratung von Patienten wichtige Ergebnisse, zeigten sich:

1. Die kumulative Inzidenz der akuten Pouchitis beträgt 48 % (95 %-KI: 44–52 %).

2. Eine einmalige Pouchitis entwickelten 29 % (95 %-KI: 26–33 %), die Inzidenz der rezidivierenden Pouchitis beträgt 19 % (95 %-KI: 16–22 %).

3. Eine PSC erhöht das Risiko für eine Pouchitis um den Faktor 3,94 (95 %-KI: 1,05–14,8).

4. Anti-TNF-vorbehandelte Patienten entwickeln mit höherer Wahrscheinlichkeit eine Pouchitis (OR: 1,63; 95 %-KI: 1,09–2,45).

5. Eine Pouchitis führt in 40 % (95 %-KI: 35–46 %) zu einer erneuten immunsuppressiven Therapie.

6. Bei 1 % (95 %-KI: 0,4–3,0 %) der Patienten muss innerhalb von 2 Jahren der Pouch exstirpiert werden. (40)

Die Arbeitsgruppe um R.C. Ungaro untersuchte, ob bei Patienten mit chronischer Pouchitis eine TNF-Antikörpertherapie hilfreich ist**.** Sie differenzierten 83 Patienten in zwei Gruppen: eine Gruppe, die vor Pouchanlage zur Therapie der CU schon TNF-AK erhielten (n = 44) und eine zweite Gruppe von Patienten, die bisher nicht mit TNF-AK behandelt wurden. Bei allen Patienten mit TNF-AK-Therapie wurde die Behandlung wegen eines biologischen Wirkungsverlustes beendet. Insgesamt erreichten 30 (36,1 %) der 83 Patienten eine Remission. Die Wahrscheinlichkeit für eine Remission unter einer TNF-AK-Therapie war nach Uni- und Multi-Varianzanalyse für TNF-AK-vorbehandelte Patienten signifikant niedriger (OR: 0,2, 95 %-KI: 0,06–0,61) als für TNF-AK naive Patienten. (41)

Kommentar: Sicher ist die ileoanale Pouchanlage keine Heilung, mit einer rezidivierenden/chronischen Pouchitis muss in bis 20 % gerechnet werden, Patienten mit einer PSC sind besonders gefährdet. Wurde der Patient mit seiner CU mit TNF-AK vorbehandelt, ist eine erneute TNF-AK bei chronischer Pouchitis nicht erfolgversprechend.

3.6.2 M. Crohn: Postoperative Rezidivprophylaxe beim M. Crohn

Frühere Studien haben gezeigt, dass eine TNF-Antikörper-Therapie zur Verhinderung eines postoperativen Rezidivs am effektivsten ist. Ist nun eine Behandlung mit TNF-Antikörpern bei allen Patienten postoperativ indiziert und wie effektiv ist diese in der Routine? In einer großen Analyse nutzen P. Rivière und Mitarbeiter das Rutgeerts' Scoring-System für endoskopische Befunde an der Anastomose und korrelierten dieses mit dem klinischen Verlauf. In die Untersuchung gingen Daten von 365 Patienten (Rutgeerts i0: 20 %, i1: 10 % i2: 49 %, i3: 12 % und i4: 9 %), die innerhalb von 12 Monaten nach Ileozökalresektion

zwischen 2000 und 2013 in zwei Behandlungszentren (Paris, Belgien) endoskopiert wurden. Die Patienten wurden mindestens 3 Jahre nachverfolgt. Ein klinisches Rezidiv wurde als Auftreten von Symptomen mit Entzündungszeichen (Labor, Endoskopie, Radiologie) und ein chirurgisches Rezidiv als die Notwendigkeit für Interventionen (Resektionen/Dilatationen) definiert. Nach einer medianen Nachbeobachtung von 88 Monaten hatten 48 % der Patienten ein klinisches und 26 % ein chirurgisches Rezidiv; dieses trat insbesondere bei Patienten mit i2, i3, oder i4 auf (i0: $p < 0{,}001$ und i1: $p = 0{,}02$). Aufgrund der Befunde wurde bei 129/254 Patienten (51 %) mit i2, i3, oder i4 eine immunsuppressive Therapie oder Biologika durchgeführt. Folgende Daten zeigte sich:

Die Autoren schlussfolgern, dass eine immunsuppressive Therapie oder eine Behandlung mit Biologika bei Patienten mit asymptomatischem endoskopischem Rezidiv an der Anastomose ($\leq$ i2) nicht den klinischen Verlauf verändert. Bei Patienten mit i3- oder i4-Befunden ist ein kleiner Risikoreduzierender Effekt zu sehen. (42).

Auch vor diesem Hintergrund schlägt die aktualisierte Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des M. Crohn folgendes Vorgehen vor.

Empfehlung 3.16 (neu 2020)

Postoperativ sollte unter Berücksichtigung des individuellen Krankheitsverlaufes und des Risikoprofiles

- beim Fehlen von Risikofaktoren keine remissionserhaltende Therapie erfolgen und eine endoskopische Kontrolle nach sechs Monaten durchgeführt werden. Alternativ kann auch eine postoperative Remissionserhaltung mit Mesalazin bei allerdings heterogener Evidenz eingeleitet werden.
- bei Vorliegen von Risikofaktoren für ein postoperatives Rezidiv eine Therapie direkt postoperativ mit Thiopurinen oder TNF-α-Antikörpern erfolgen und eine endoskopische Kontrolle nach sechs Monaten durchgeführt werden.

Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B, Konsens

Abb. 9: Behandlungsempfehlungen zur postoperativen Therapie des MC. Sturm A. et al., S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn“ der DGVS. Zeitschrift für Gastroenterologie 2022. **(43)**

3.6.3 Wie wirkt sich die individuelle Endoskopie-Performance auf das Risiko eines Kolonkarzinoms nach Adenom-Polypektomie aus?

In einer umfassenden Analyse der Daten des polnischen Vorsorgeprogramms wurde das Risiko für die Entstehung von Intervallkarzinomen von Patienten mit a) negativer Koloskopie, b) Z. n. Entfernung von low-risk Adenomen und c) Z. n. Polypektomie von high-risk Adenomen ermittelt – und zwar in Abhängigkeit der Performance des Endoskopikers. Diese wurde als Adenomdetektionsrate (ADR) mit < 20 % („low“ Performer) und ≥ 20 % („high“ Performer) definiert. Untersucht wurden die Datensätze von mehr als 173.000 Teilnehmern am Vorsorgeprogramm zwischen 2000 und 2011 mit einem Follow-Up bis 2017. Erste Erkenntnis: von den 262 Koloskopikern waren 61 % „low“ Performer und nur 39 % „high“ Performer. In der gesamten untersuchten Kohorte fanden sich bei 17,8 % der Koloskopien Adenome (11 % low risk, 7 % high risk). Während des 10-jährigen Follow-Ups wurden insgesamt 443 Intervallkarzinome gefunden. Das

Risiko für ein metachrones KRK hing von 2 wesentlichen Faktoren ab: dem Befund bei der Indexkoloskopie (kein Adenom vs. low-risk Adenom vs. High-risk Adenom) und der Performance des Endoskopikers. Bei Patienten ohne Adenombefund war das Risiko eines KRK im Follow-Up halb so groß, wenn die Koloskopie von einem „high" Performer durchgeführt wurde (Inzidenz 0,15 % vs. 0,30 %, Hazard Ratio 2,1; $p < 0{,}001$). Die Unterschiede für den Einfluss der Untersuchungsqualität wurden noch deutlicher bei Patienten, bei denen initial low- oder high-risk Adenome gefunden worden waren. Bei den Patienten mit low-risk Adenomen betrug die KRK-Inzidenz 0,22 % bei den „high" Performern und 0,55 % bei den „low" Performern (HR 2,35, $p = 0{,}04$). In der Gruppe der Patienten mit „high-risk" Adenomen war der Unterschied am ausgeprägtesten: die KRK-Inzidenz betrug bei „high" Performern 0,43 % vs. 1,14 % bei „low" Performern (HR 2,69; $p < 0{,}01$). **(44)**

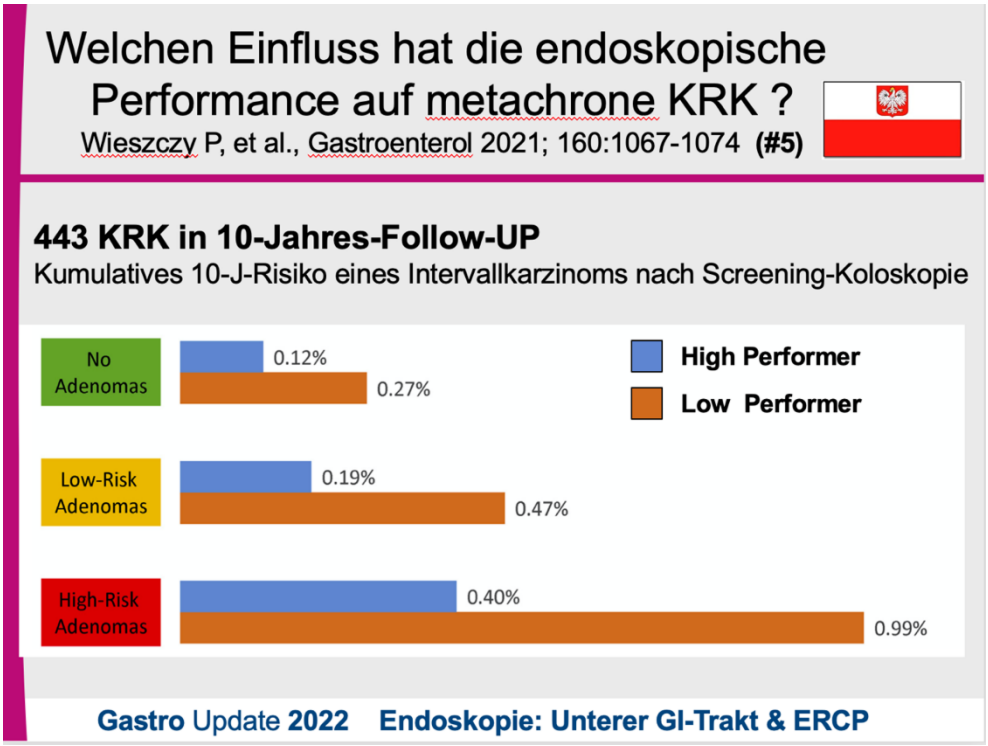


Abb. 10: Auftreten eines Karzinoms im Follow-Up-Intervall je nach Befund der Indexkoloskopie bzw. je nach Performance-Qualität des Endoskopikers. Wieszczy P. et al., Gastroenterol 2021; 160:1067-1074. **(44)**

Kommentar: Es gibt mehrere Studien, die suggerieren, dass das Risiko von metachronen Karzinomen linear mit der ADR des Endoskopikers korreliert. Persönlich hätte ich Zweifel, dass oberhalb einer bestimmten Qualitätsmarke eine immer höhere ADR noch zu einer klinisch bedeutsamen Abnahme des KRK-Risikos führt – hierfür gibt es keine Evidenz. Aber: die obige Studie zeigt, dass zumindest ein Schwellenwert einer ADR von 20 % ein wesentlicher Qualitätsindikator der Vorsorgekoloskopie ist und eine entscheidende Determinante des Intervallkarzinomrisikos – dieses Risiko erhöht sich bei unzureichender Qualität um mehr als das Doppelte!

3.6.4 Prädiktion der Polypenhistologie mit Künstlicher Intelligenz (KI)

Die Unterscheidung von nicht-neoplastischen von neoplastischen Läsionen ist in der endoskopischen Darmkrebsvorsorge wichtig und erfolgt weitestgehend durch Aufarbeitung der Resektate in der Pathologie. Kann diese Diskriminierung in Zukunft durch eine speziell geschulte KI über eine Analyse der Oberflächenmorphologie erfolgen?

Das untersuchte eine Studie von Rodriguez-Diaz et al. mit „Deep learning"-Technologie. Es wurde ein Modell entwickelt, bei dem in einer Computer-Lernphase Polypenoberflächen in verschiedene Bereiche und Segmente eingeteilt wurden und dann mittels Bildanalyse-Prozessen eine Bewertung der einzelnen Polypenregionen vorgenommen wurde, die dann später wieder zusammengefügt wurde. Das System wurde an 740 hochauflösenden und vergrößerten NBI-Bildern von 607 kolorektalen Polypen trainiert und validiert. Dabei wurden insgesamt 65.000 Subregionen erzeugt und charakterisiert. In der anschließenden Studienphase konnten dann mit diesem Trainingsmodell bei der Unterscheidung von neoplastischen (n = 171) von nicht neoplastischen (n = 83) Polypen anhand von Standbildern eine Sensitivität von 0,96 und eine Spezifität von 0,84 erreicht werden. Damit erreichte das System mit einem negativen prädiktiven Wert von 0,91 eine hohe Konfidenzrate (HCR) von 0,88. In der Subanalyse von Polypen ≤ 5 mm (93 neoplastisch und 75 nicht neoplastisch) konnten ähnlich gute Werte generiert werden (Sensitivität 0,95, Spezifität 0,84, NPV 0,91, HCR 0,86). Grundlage für diese guten Werte waren allerdings NBI-Standbilder in Magnifikation! (45)

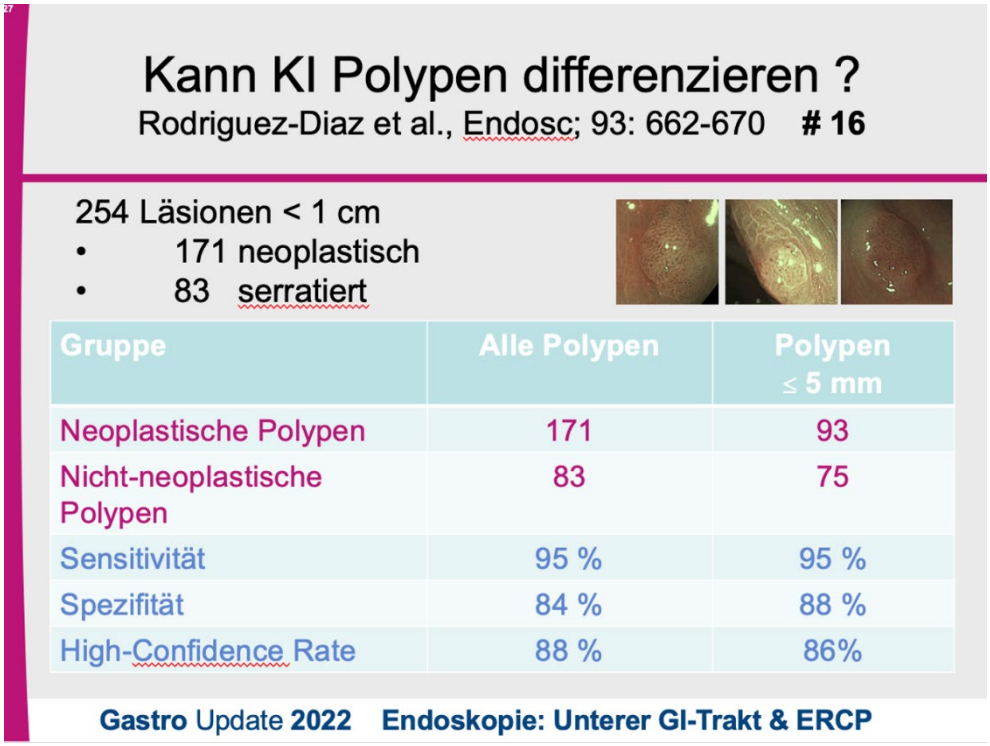


Abb. 11: Prädikation der Polypenhistologie durch KI, erfahrene und unerfahrene Endoskopiker. Rodriguez-Diaz E. et al., Gastrointest Endosc 2021; 93:662-670. (45)

Kommentar: Die Daten zeigen, dass mit KI eine hohe Verlässlichkeit bei der Unterscheidung von neoplastischen (adenomatösen) und nicht neoplastischen (hyperplastischen) Polypen erreicht werden kann. Gerade bei den sehr kleinen

Polypen wäre eine Diskriminierung wichtig, um mit einer „Resect and discard"-Strategie den Overload an histologischen Untersuchungen auf die wirklich entscheidenden Fragestellungen zu reduzieren. Aber: so weit ist das getestete System leider noch nicht. In einer „real time" klinischen Erprobungsphase mussten bei 20 % der Patienten kleinste Polypenknospen doch biopsiert werden, da die KI hier keine Zuordnung treffen konnte.

Die ersten wesentlichen Schritte sind gemacht und die Machbarkeit der histologischen Prädiktion durch KI überzeugend dargelegt. Für eine ausreichende Sicherheit im klinischen Einsatz müssen (und werden) sich die KI-Systeme in Zukunft weiter verbessern – und bis zu dem Grad eine Prädiktion der Histologie erlauben, die morphologische Charakteristika überhaupt zulassen. Da wir sicherlich in den nächsten Jahren mit einer sprunghaften Zunahme der unterschiedlichen Systeme zu rechnen haben, wird man sich in den Fachgesellschaften gewissenhaft um die Qualitätskontrolle und die Zertifizierung solcher Detektionssysteme kümmern müssen.

3.6.5 Verschlechtert eine vorherige endoskopische Resektion submukosaler kolorektaler Karzinome mit nachfolgender Notwendigkeit einer chirurgischen Nachresektion das Rezidiv-freie Überleben?

Nach kompletter endoskopischer Resektion eines submukosalen kolorektalen Karzinoms (pT1b), dass histologisch keine Hochriskostigmata aufweist (Infiltration ≥ 1.000 µm, Gefäßinfiltration (V+), Lymphgefäßinfiltration (L+), schlechter Differenzierung (≥ G3) oder Tumor-Budding) ist das Risiko einer Lymphknotenmetastasierungsrisiko sehr gering. Leitlinie-gemäß kann in diesen Fällen auf eine chirurgische Nachresektion verzichtet werden.

Vor der endoskopischen Resektion ist aber die Einschätzung der Histologie anhand der Morphologie nur bedingt möglich – meist klärt sich erst am Resektat die Notwendigkeit einer chirurgischen Nachresektion. Könnte es sein, dass eine endoskopische Resektion vor nachfolgender chirurgischer Nachresektion das Rezidiv-freie Langzeitüberleben im Vergleich zu einer primären chirurgischen Resektion verschlechtert? Ob eine endoskopische Manipulation des Karzinoms einen nachteiligen Effekt hat, wurde jetzt in einer retrospektiven, unizentrischen Datenauswertung eines großen koreanischen Zentrums untersucht. Von n = 852 Patienten waren n = 388 primär und n = 446 sekundär (nach endoskopischem Resektionsversuch mit EMR oder ESD) operiert worden. Die therapeutische Entscheidung, ob primär eine endoskopische oder eine chirurgische Resektion durchgeführt wurde, beruhte auf der Tumorgröße, dem bioptischen Nachweis von Hochrisikostigmata, der Morphologie, und der Lokalisation. Demnach waren die Karzinome in der primären OP-Gruppe eher im Rektum lokalisiert, hatten eine sessile Morphologie, waren größer und hatten häufiger eine tiefe Submukosa-Infiltration. Für die primär endoskopisch resezierten Karzinome wurde die Indikation zur chirurgischen Nachresektion gestellt, wenn sich die Neoplasie technisch resezieren ließ, basal eine R1-Situation bestand, oder am endoskopischen Resektat wenigstens ein histopathologischer Risikofaktor vorlag. Dabei zeigte sich in der Endoskopiegruppe eine erstaunlich hohe Rate an En-Bloc-Resektionen (90,6 %). In n = 40 Fällen (8,6 %) gelang eine komplette Resektion aber nicht. In den endoskopisch resezierten Präparaten fand sich in nahezu 1/3 der Fälle eine R1-Situation mit Nachweis von Karzinomausläufern in 29 % (n = 123) an den seitlichen und in 32 % (n = 138)

am basalen Rand. Im Gegensatz dazu fand sich in betreffenden chirurgisch nachresezierten Präparaten aber nur in 6,8 % d. F. (n = 29) residuelles Tumorgewebe! Um eine Vergleichbarkeit der beiden Gruppen trotz deutlich unterschiedlicher Karzinomcharakteristika zu ermöglichen, erfolgte ein Abgleich über Propensity Score-Matching.

Das mittlere postoperative Follow-Up lag bei 54,9 Monaten. Die Rate an Tumorrezidiven war niedrig und betrug insgesamt 18/852 Patienten (2,1 %). Es gab keine signifikanten Unterschiede eines Tumorrezidivs in der primär operierten Gruppe (2,8 %) vs. der sekundär operierten Gruppe (1,5 %). Auch die Mortalität unterschied sich nicht (1 % vs. 0,6 %). In den gematchten Gruppen waren sowohl die Risikofaktoren als auch das Langzeitüberleben vergleichbar. Auch in der Subgruppen-Analyse auf Lymphknotenstatus und Anzahl der Hochrisiko-Faktoren unterschied sich das rezidivfreie Überleben zwischen beiden Gruppen nicht. In der multivariaten Cox-Analyse war ein endoskopischer Resektionsversuch kein unabhängiger Risikofaktor für ein Tumorrezidiv, wohl aber das basale Serum-CEA (HR 1,64, p < 0.001). **(46)**

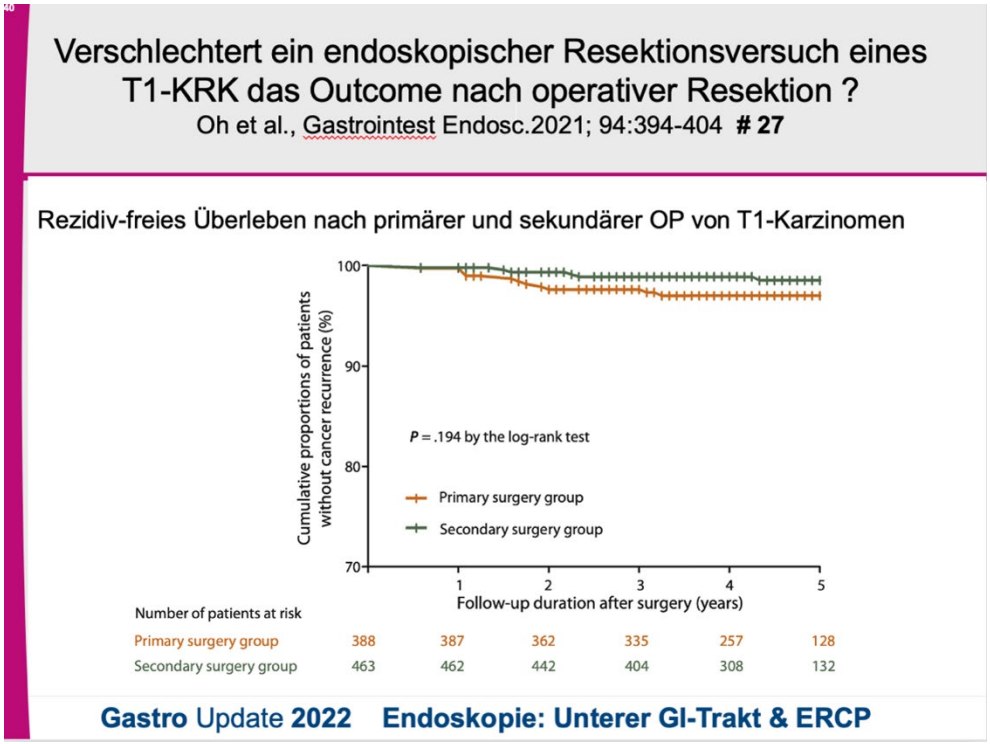


Abb. 12: Langzeitüberleben von primär operierten vs. sekundär operierten Patienten mit T1b-Karzinom. Eun H.O. et al., Gastrointest Endosc 2021; 94:394-404. **(46)**

Kommentar: Die Ergebnisse dieser Studie bestätigen frühere Publikationen, die kein erhöhtes Tumorrezidivrisiko bei primärer endoskopischer Resektion mit nachfolgender onkologischer Resektion gefunden haben. Insofern unterstützen diese Befunde auch die Leitlinien-gemäße Empfehlung, nach der submukosale kolorektale Karzinome endoskopisch reseziert werden sollen, wenn dies technisch möglich erscheint. Man sollte als Endoskopiker aber daran denken, die Tumorlokalisation genau anzugeben oder mit Tusche zu markieren, damit im Falle der Notwendigkeit einer späteren chirurgischen Nachresektion eine genaue anatomische Zuordnung erfolgen kann.

3.7 Varia

3.7.1 Endoskopie bei Patienten mit Blutverdünnung: Update der Leitlinie von 2016 (British Society of Gastroenterology, European Socity of Gastrointestinal Endoscopy)

Beide Gesellschaften haben in einem Gemeinschaftswerk die Empfehlungen bezüglich diagnostischer und therapeutischer Endoskopie bei Patienten unter blutverdünnender Medikation überarbeitet.

Zunächst erfolgte die Unterteilung in **endoskopische Hochrisikoprozeduren** wie die endoskopische Polypektomie bei Polypen > 1 cm, ERCP mit Sphinkterotomie, Ampullektomie, endoskopische Resektion, endoskopische Dilatation, endoskopische Varizentherapie, perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG), endosonographisch geführte Biopsie oder Intervention und Radiofrequenz-Ablation.

Als **Niedrigrisikoprozedur** wurde jede diagnostische Endoskopie mit Biopsieentnahme eingestuft sowie biliäres oder pankreatisches Stenting. Die „Device-Assisted"-Enteroskopie ohne Polypektomie, Stent-Applikation in Ösophagus, Dünndarm oder Kolon sowie die rein diagnostische Endosonographie (ohne Biopsie).

Bezüglich der Patienten, die Thrombozytenaggregationshemmer (wie z. B. Ticagrelor, Clopidogrel oder Prasugrel) einnehmen, werden die Patienten als Hochrisikogruppe für Thrombose eingestuft, die einen sogenannten Drug-eluting-Stent (DES) innerhalb von zwölf Monaten oder einen sogenannten Bare-metal-Stent innerhalb von einem Monat nach Einlage erhalten haben. Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie ohne Koronar-Stents, zerebrovaskulären Erkrankungen oder peripheren vaskulären Erkrankungen wurden als Gruppe mit niedrigem Thromboserisiko eingestuft.

Bezüglich der Patienten, die eine Vitamin-K-Antagonisten-Therapie haben, gehören diejenigen in die Hochrisikogruppe für Thromboembolien, die einen mechanischen Mitral- oder Aortenklappenersatz haben, unter Vorhofflimmern leiden in Kombination mit mechanischem Klappenersatz, Mitralstenose, vorangegangenem apoplektischem Insult bzw. transischämischer Attacke und drei weiteren Faktoren wie Herzinsuffizienz, arterielle Hypertonie, Alter über 75 Jahre oder Diabetes mellitus, Patienten mit Vorhofflimmern und stattgehabtem apoplektischem Insult bzw. transischämischer Attacke innerhalb von drei Monaten, venöse Thromboembolie innerhalb von drei Monaten oder unter Vitamin K-Antagonisten-Therapie. Patienten mit Bio-Klappe, Vorhofflimmern mit einem CHADS2-Score von < 4 sowie einer venösen Thromboembolie, die länger als drei Monate zurückliegt, wurden als Niedrigrisikopatienten eingestuft. Diese Einstufungen entscheiden über das Vorgehen.

Bei allen endoskopischen Niedrigrisiko-Prozeduren sollten die Thrombozytenaggregationshemmer als einfach oder Doppelantikoagulation fortgesetzt werden. Ebenso sollte die Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten weitergegeben werden. Es ist aber darauf zu achten, dass der INR nicht außerhalb des therapeutischen Bereichs liegt. Bei Einsatz der direkten oralen Antikoagulanzien (DOAK) erfolgt der Vorschlag lediglich am Morgen der Prozedur auf die Einnahme zu verzichten.

Unterziehen sich die Patienten einer endoskopischen Prozedur, die als Hochrisikoprozedur eingestuft wird, so sollten die Thrombozytenaggregationshemmer sieben Tage vor der Prozedur abgesetzt werden. Bei doppelter Plättchenhemmung wird empfohlen, das ASS weiter zu nehmen. Vitamin-K-Antagonisten sollten fünf Tage vor dem Eingriff abgesetzt werden und der INR vor der Prozedur < 1,5 liegen.

Bei der Kombination endoskopischer Hochrisikoeingriffe bei Patienten mit hohem Thromboserisiko, sollte Acetylsalicylsäure auf jeden Fall weitergegeben und der betreuende Kardiologe hinzugezogen werden. Bei Einnahme von Vitamin-K-Antagonisten wird eine Überbrückung mit niedermolekularem Heparin empfohlen. Bei der Einnahme von DOAK sollten diese drei Tage vor der Prozedur pausiert werden. Im Falle von Dabigatran und einer erniedrigten glomerulären Filtrationsrate (GFR) von 30–50 ml/min. wird dieser Zeitraum auf fünf Tage erhöht.

Vor dem Hintergrund und Bewusstsein eines erhöhten postprozeduralen Blutungsrisikos sollte nach Durchführung der endoskopischen Intervention die Plättchenhemmung oder Antikoagulation dennoch nach zwei bis drei Tagen wieder aufgenommen werden.

Im Falle einer akuten GI-Blutung sollten die Vitamin-K-Antagonisten pausiert werden und das Gerinnungssystem je nach Schwere der Blutung und Risiko für thromboembolischer Ereignisse angepasst werden. Bei hämodynamischer Instabilität empfiehlt sich die intravenöse Vitamin-K-Gabe. Wurden die Thrombozytenaggregationshemmer pausiert, so wird angeraten, eine Therapie innerhalb von fünf Tagen erneut zu beginnen.

Bezüglich der Thrombozytenaggregationshemmer wird empfohlen, Acetylsalicylsäure für alle endoskopischen Prozeduren bis auf die Ampullektomie fortzuführen (dabei handelt es sich allerdings um eine schwache Empfehlung mit niedriger Evidenzlage). Überdenkt man Acetylsalicylsäure zu pausieren, muss bedacht werden, dass bei Patienten mit Langzeiteinnahme von niedrig dosierter Acetylsalicylsäure als Sekundärprävention Unterbrechung mit einem dreifach erhöhten Risiko für kardiovaskuläre oder zerebrovaskuläre Ereignisse einhergeht. Etwa 70 % dieser Ereignisse treten in einem Zeitraum von sieben bis zehn Tagen nach Absetzen der Acetylsalicylsäure auf. **(47)**

Kommentar: Die Zielgröße von 7–10 Tagen als Grenze ist ein guter Anhaltspunkt. Vorher ist das Blutungsrisiko höher, danach das Thromboembolierisiko.

Bezüglich der Einordnung der Enteroskopie ohne Polypektomie als Niedrigrisikoeingriff muss bedacht werden, dass Enteroskopie nicht gleich Enteroskopie ist. Ich habe inzwischen etliche Doppelballonenteroskopien unter Doppelantikoagulation mit APC durchgeführt – glücklicherweise ohne Komplikationen. Dabei bin ich dem Grundsatz gefolgt, die Enteroskopie nur so weit durchzuführen, solange der Vorschub sich einfach gestaltet. Eine Spiralenteroskopie würde ich unter Doppelantikoagulation aktuell nicht durchführen wollen. Hier ist die Daten- und Erfahrungslage noch zu dünn.

3.7.2 Endoskopisch submuköse Dissektion (ESD) im Gastrointestinaltrakt: Ergebnisse aus der westlichen Welt

Bei dem Deutschen ESD-Register handelt es sich um eine prospektive, unkontrollierte, multizentrische Studie, bei der aus 20 Zentren 1.000 ESDs von neoplastischen Läsionen in einem knappen Dreijahreszeitraum gesammelt wurden. Zudem wurde ein Subgruppenanalyse durchgeführt, wobei die Zentren in drei Gruppen unterteilt wurden: Zentren mit niedrigem Volumen (< 20 ESDs/Jahr,) mit mittlerem Volumen (20–50 ESDs/Jahr) und Zentren mit hoher Fallzahl (> 50/Jahr). Zudem wurde eine multivariate Analyse der Risikofaktoren für eine nicht kurative Resektion durchgeführt. Die Gesamtrate für die En-bloc-Resektion betrug 92 %, die R0-Resektion 79 % und die kurative Resektion 72 %. Die Gesamtkomplikationsrate lag bei 8 %. In der multivariaten Analyse wurden als Risikofaktoren für die nicht kurative ESD die Größe, die Anwendung der Hybrid-ESD, Alter, submukosale Karzinome und die Behandlung außerhalb von Zentren mit großen Fallzahlen identifiziert. Betrachtet man die Verteilung auf die einzelnen Organsysteme, so entfielen 306 ESDs auf den Ösophagus, 236 auf den Magen, 78 auf das Kolon und 380 auf das Rektum. Die kurative Resektionsrate für den Ösophagus lag bei 67 %, beim Magen bei 72 %, im Kolon bei 68 % und im Rektum bei 77 %. Die Perforationsrate betrug im Ösophagus 3 %, im Magen 4 %, im Kolon 14 % und im Rektum 3 %. Die Nachblutungsrate wurde für den Ösophagus mit 3 %, für den Magen mit 6 % und das Rektum mit 1 % angegeben. Strikturbildungen waren im Ösophagus mit 5 % zu verzeichnen. Die Läsionsgrößen waren im Durchschnitt 42 x 32 mm und waren im Rektum mit 47 x 37 mm am größten.

Die höchsten En-bloc-Raten waren im Ösophagus mit 97 % dokumentiert, die höchste R0-Rate mit 80,5 % wurde im Magen gesehen und die kurative Resektionsrate mit 77 % entfiel auf das Rektum. Die niedrigste En-bloc-Resektionsrate mit 85 % und die niedrigste R0-Rate mit 72 % war im Kolon notiert, wohingegen der Ösophagus die niedrigste Rate an kurativen Resektionen mit 68 % aufwies.

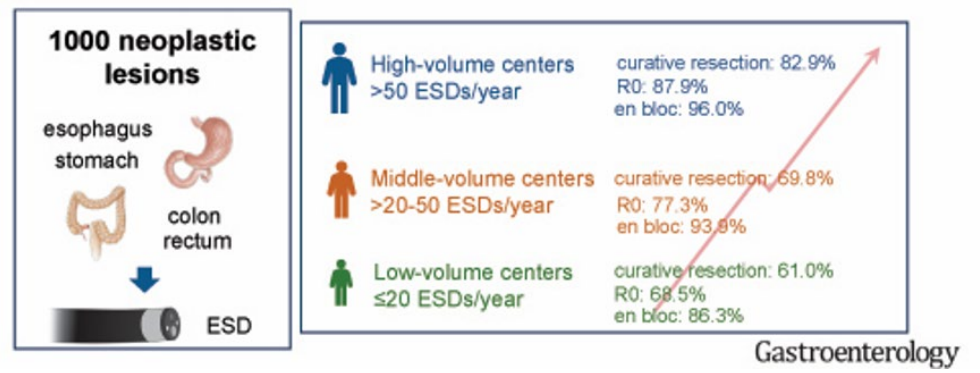


Abb. 13: Ergebnisse aus dem deutschen ESD-Register. Fleischmann C. et al., Gastroenterology 2021; 116:1168-1178. **(48)**

Vergleicht man die unterschiedlichen kurativen Resektionsraten von Zentren mit niedrigen, mit mittleren und hohen Fallzahlen, so liegen diese bei 61 % vs. 70 % vs. 83 %. Die Autoren stellen fest, dass auch in westlichen Ländern die ESD gute Ergebnisse vorweisen kann. Benannt werden die Limitationen des Registers mit fehlenden Nachsorgeuntersuchungen, so dass keine adäquate Aussage bezüglich Rezidivraten getroffen werden konnte. Zudem wurde auch nicht die individuelle Erfahrung der Endoskopien hinsichtlich ESDs in dem Register angegeben. **(48)**

Kommentar: Dieses Register gibt einen sehr guten Überblick über die ESD-Lage in Deutschland. Im Vergleich zu Asien besteht allerdings noch Luft nach oben, aber es wird…. Wir mussten erst lernen, uns an die andere Verteilung der potentiellen Läsionen anzupassen, weil bei uns Magenfrühkarzinome viel seltener sind als in Asien. Der Ösophagus steht bei uns im oberen GI-Trakt viel mehr im Fokus als der Magen. Zwar ist die Perforation mehr gefürchtet als im Magen oder gar Rektum, technisch gesehen, ist die Präparation im tubulären Ösophagus aber am „einfachsten".

Allerdings erwarte ich von uns interventionell tätigen Endoskopikern, dass sie die Verhältnismäßigkeit im Auge behalten. Nicht alles, was technisch machbar erscheint, ist sinnvoll. Wir müssen die chirurgischen Alternativen im Blick haben, schließlich haben sich die laparoskopischen Verfahren auch kontinuierlich weiterentwickelt. Den Sinn von stundenlangen ESDs (in Abhängigkeit von der Lokalisation) möchte ich in Frage stellen, wenn unsere chirurgischen Kollegen das in der Hälfte der Zeit oder weniger leisten können.

3.7.3 SARS-CoV-2-Transmission in der Endoskopie im Rahmen der Covid-Pandemie

Im Rahmen der zunehmenden Inzidenzphase von SARS-CoV-2 aufgrund einer neuen Virusvariante (Alpha/B.1.1.7/VOC 202012/01) wurde im Dezember 2020 eine multizentrische prospektive Studie in England durchgeführt. Acht Zentren nahmen teil und sammelten in einer anonymisierten Datenbank verschiedene Daten wie Endoskopieart, Covid-Test vor der Untersuchung, Überweisung und Aktivitätsdaten. Zudem wurden die Patienten per Telefon 7 und 14 Tage nach der Endoskopie nach Covid-19-Symptomen befragt. Bei Auftreten von Symptomen erfolgte eine entsprechende Testung und eine Nachverfolgung der potentiellen Infektionsquelle. Es wurden die Daten von 2.440 Patienten, die sich einer diagnostischen oder therapeutischen Endoskopie unterzogen, analysiert. Vor der Endoskopie waren 0,4 % der asymptomatischen Patienten positiv auf SARS-CoV-2 getestet worden. Nach der Endoskopie entwickelten 1,3 % der Patienten verdächtige Symptome, von denen etwa die Hälfte positiv getestet wurde. Dies entspricht 0,65 % der Gesamtpatientenzahl. Nach detaillierter Analyse war bei drei Patienten (0,12 %) kein anderer Infektionsweg als die Transmission in der Endoskopie zu eruieren. Es fand keine Transmission auf das Endoskopie-Personal statt. Somit unterstützt diese prospektive Studie die Annahme, dass die gastrointestinale Endoskopie mit einer sehr niedrigen Transmissionsrate sowohl für die Patienten als auch für das Personal einhergeht. (49)

3.8 Literatur

1. **Oude N., Renske A.B., Curvers W.L., van der Ende M., Herregods T.V.K., Schuitenmaker J.M., Smout A. J.P.M., Bredenoord A.J. Utility of Routine Esophageal Biopsies in Patients With Refractory Reflux Symptoms. American J Gastro 2021;116: 816-820**

2. Yadlapati R., Masihi M., Gyawali C.P., Carlson D.A., Kahrilas P.J., Nix B.D., Triggs J.A., Vaezi M.F., Kia L, Kaizer A., Pandolfino J.E. Ambulatory Reflux Monitoring Guides Proton Pump Inhibitor Discontinuation in Patients With Gastroesophageal Reflux Symptoms: A Clinical Trial. Gastroenterology 2021; 160.174-182

3. Yanes M, Santoni G, Maret-Ouda J, Markar S., Ness-Jensen E., Kauppila J., Färkkilä M., Lynge E, Pukkala E., Tryggvadottir L., von Euler-Chelpin M., Lagergren J. Mortality, reoperation and hospital stay within 90 days oh primary and secondary antireflux surgery in a population-based multinational study. Gastroenterology 2021; 160:2283-2290

4. Struyvenberg M.R., de Groof A.J., van der Putten J., van der Sommen F., Baldaque-Silver F., Omae M., Pouw R., Bisschops R., Vieth M., Schoon E.J., Curvers W.L., de With P.H., Bergman J.J. A computer-assisted algorithm for narrow-band imaging-based tissue characterization in Barrett's esophagus, Gastrointest Endosc 2021; 93: 89-98

5. Ali S., Bailey A., Ash S., Haghighat M., Leedham S.J., Lu X., East J.E., Rittscher J., Braden B. A Pilot Study on Automatic Three-Dimensional Quantification of Barrett's Esophagus for Risk Stratifiaction and Therapy Monitoring. Gastroenterology 2021; 161: 865-878

6. Ebigbo A., Mendel R., Rückert T., Schuster L., Probst A., Manzeneder J., Prinz F., Mende M., Steinbrück I., Faiss S., Rauber D., de Souza L.A., Papa J.P., Deprez P.H., Oyama T., Takahashi A., Seewald S., Sharma P., Byrne M.F., Palm C., Messmann H. Endoscopic prediction of submucosal invasion in Barrett's cancer with the use of artificial intelligence: a pilot study. Endoscopy 2021; 53: 878-883

7. Zagari R.M., Marasco G., Tassi V., Ferretti S., Lugaresi M., Fortunato F., Bazzoli F., Mattioli S. Risk of Squamous Cell Carcinoma and Adenocarcinoma oft the Esophagus in Patients With Achalasia: A Long-Term Prospective Cohort Study in Italy. American Journal of Gastroenterology 2021; 116: 289-295

8. **Gruner M., Denis A., Masliah C., Amil M., Metivier-Cesbron E., Luet D., Kaasis M., Coron E., Gross E. Le Rhun M., Lecleire S., Antonietti M., Legoux J.L., Lefrou L., Renkes P., Tarreirias A.L., Balian P., Rey P., Prost B., Cellier C., Rahmi G., Samaha E., Fratte S., Guerrier B., Landel V., Touzet S., Ponchon T., Pioche M. Narrow-band imaging versus Lugol chromoendoscopy for esophageal squamos cell cancer screening in normal endoscopic practice: randomized controlled trial. Endoscopy 2021; 53: 674-682**

9. Ishihara R., Mizusawa J., Kushima R., Matsuura N., Yano T., Kataoka T., Fukuda H., Hanaoka N., Yoshio T., Abe S., Yamamoto Y., Nagata S., Ono H., Tamaoki M., Yoshida N., Takizawa K., Muto M.Assessment of the Diagnostic Performance of Endoscopic Ultrasonography after Conventional Endoscopy for the Evaluation of Esophageal Squamous Cell Carcinoma Invasion Depth..Jama Network-Open 2021; 4:e2125317

10. Repici A., Cappello A., Spadaccini M., Nicoletti R., Carrara S.,. Fugazza A., Galtieri P.A., Lamonaca L., Romana C., Badalamenti M., Di Leo M., Pellegatta G., Ferrara E.C., Anderloni A., Maselli R. Cap-Assisted Endoscopic Septotomy of Zenker's Diverticulum: Early and Long-Term Outcomes. American Journal of Gastroenterology 2021: 116: 1853-1958

11. **Maselli R., Oliva A., Badalamenti M., Galtieri P.A., Belletrutti P.J., Spadaccini M., Nicoletti R., Finati E., Vetrano S., Fosso F., Correale C., Pellegatta G., Hassan C., Repici A. Single-dose versus short-course prophylactic antibiotics for peroral endoscopic myotomy: a randomized controlled trial. Gastrointest Endosc 2021; 94: 922-929**

12. **Gu L., Ouyang Z., Lv L., Liang C., Zhu H., Liu D. Safety and efficacy of peroral endoscopic myotomy with standard myotomy versus short myotomy for treatment-naive patients with type II achalasia: a prospective randomized trial. Gastrointest Endosc 2021; 93: 1304-1312**

13. Watanabe K., Shimodaira Y., Takahashi S., Fukuda S., Koizumi S., Matsuhashi T., Iijima K., Potent Acid Suppression With Vonoprazan vs Proton Pump Inhibitors Does Not Have Higher Association With Clostridioides difficile Infection. American Journal of Gastroenterology, 116: 1.632-1.637

14. **Rokkas T, Gisbert J.P., Mafertheiner P., Niv Y., Gasbarrini A., Leja M., Megraud F., O`Morain C., Graham D.Y. Comparative effectiveness of multiple different first-line treatmrent regiments for Helicobacter pylori infection: a network meta-analysis. Gastroenterology 2021; 161:495-507**

15. **Gralnek I.M., Stanley A.J., Morris A.J., Camus M., Lau J., Lanas A, Laursen S. B., Radaelli F., Papanikolaou I.S., Gonçalves T.C., Dinis-Ribeiro M., Awadie H., Braun G., de Groot N., Udd M., Sanchez-Yague A., Neeman Z.,van Hooft J.E. Endoscopic diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage (NVUGIH): European Society of gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline – Update 2021. Endoscopy 2021; 53:300-332**

16. Laine L., Barkun A.N., Saltzman J.R., Martel M. Leonitiadis G.I. ACG Clinical Guideline: Upper Gastrointestinal and ulcer bleeding. Am J Gastroenterol 2021; 116:899-917

17. Wu L., He X., Liu M., Xie H., An P., Zhang J., Zhang H., Ai Y., Tong Q., Guo M., Huang M., Ge C., Yang Z., Yuan J., Liu J., Zhou W., Jiang X., Huang X., Mu G., Wan X., Li Y., Wang H., Wang Y., Zhang H., Chen D., Gong D., Wang J., Huang L., Li J., Yao L., Zhu Y., Yu H. Evaluation on the effects of an artificial intelligence system on endoscopy quality and preliminary testing of its performance in detecting early gastric cancer: a randomized controlled trial. Endoscopy 2021; 53: 1199-1207

18. Ishioka M., Yoshio T., Miyamoto Y., Namikawa K., Tokai Y., Yoshimizu S., Horiuchi Y., Ishiyama A., Hirasawa T., Tsuchida T., Fujisaki J. Incidence of metachronous cancer after endoscopic submucosal dissection: a comparison between undifferentiated-type and differentiated-type early gastric cancer. Gastrointest Endosc 2021; 93: 557-564

19. Thosani N., Rashtak R., Cannadath B.S., Munja L., Merriwether M., Yoon E., Herman A., Ali S., Haddad P.G., Patil P., Ramireddy S., Badillo R., DaVee R.T., Guha S. Bleeding Risk and Mortality Associated With Uninterrupted Antithrombotic Therapy During Percutaneous Endoscopic Gastrostomy Tube Placement. American Journal of Gastroenterology 2021; 116: 1868-1875

20. Huberty V., Boskoski I., Bove V., Van Ouytsel P., Costamagna G., Barthet M.A., Devière J. Endoscopic sutured gastroplasty in addition to lifestyle modification: short-term efficacy in a controlled randomised trial. GUT 2021; 70: 1479-1485

21. Hajifathalian K., Mehta A., Ang B., Skaf D., Shah S.L., Saumoy M., Dawod Q., Dawod E., Shukla A., Aronne L., Brown R.S., Cohen D.E., Dannenberg A.J., Fortune B., Kumar S., Sharaiha R.Z. Improvement in insulin resistance and estimated hepatic steatosis and fibrosis after endoscopic sleeve gastroplasty. Gastrointest Endosc 2021; 93: 1110-1118

22. Qumseya B.J., Qumsiyeh Y., Ponniah S. A. Estors D., Yang D., Johnson-Mann C.N., Friedman J., Ayzengart A., Draganov P.V. Barrett´s esophagus after sleeve gastrectomy: a systematic review and meta-analysis. Gastrointest Endosc 2021; 93:343-352

23. Rodrigues-Pinto E., Pereira P., Sousa-Pinto B., Shehab H., Pinho R., Larsen M.C., Irani S., Kozarek R.A., Capogreco A., Repici A., Shemmeri E., Louie B.E., Rogalski P., Baniukiewicz A., Dabrowski A., Correia de Sousa J., Barrias S., Ichkhanian Y., Kumbhari V., Khashab M.A., Bowers N., Schulman A.R., Macedo G. Retrospective multicenter study on endoscopic treatment of upper GI postsurgical leaks. Gastrointest Endosc 2021; 93: 1283-1299

24. Ragheb J., Mony S., Klapman J., Erim T., Reagan A., Butler R., Dong Y., Cruise M., Centeno B.A., Bejarano P., Stevens T., Hayat U., Bhatt A. Impact of margin status on outcomes after endoscopic resection of well-differentiated duodenal neuroendocrine tumors Gastrointest Endosc 2021; 94: 580-588

25. Wang R., Mohapatra S., Jovani M., Akshintala V.S., Kamal A., Brewer O.G., Kumbhari V., Shin E.J., Canto M.I., Khashab M.A., Singh V.K., Lennon A.M., Kalloo A.N., Ngamruengphong S. Risk factors for lymph node metastasis and survival of patients with nonampullary duodenal carcinoid tumors treated with endoscopic therapy versus surgical resection: analysis of the surveillance, empidemiology and end results program. Gastrointest Endosc 2021; 93: 1384-1392

26. Nishiwaki S., Kurobe T., Baba A., Nakamura H., Iwashita M., Adachi S., Hatakeyama H., Hayashi T., Maeda T. Prognostic outcomes after direct percutaneous endoscopic jejunostomy in elderly patients: comparison with percutaneous endoscopic gastrostomy. Gastrointest Endosc 2021; 94: 48-56

27. Dray X., Riccioni M.E., Johansson G.W., Keuchel M., Perrod G., Martin A., Tortora A., Nemeth A., Baltes P., Perez-Cuadrado-Robles E., Zammit S.C., Lee P.S., Leenhardt R., Koulaouzidis A. Feasibility and diagnostic yield of small-bowel capsule-endoscopy in patients with surgically altered gastric anatomy: the SAGA study. Gastrointest Endosc 2021; 94: 589-597

28. Ramchandani M., Rughwani H., Inavolu P., Singh A.P., Tevethia H.V., Jagtap N., Sekaran A., Kanakagiri H., Darishetty S., Reddy D.N. Diagnostic yield and therapeutic impact of novel motorized spiral enteroscopy in small-bowel disorders: a single-center, real-world experience from a tertiary care hospital. Gastrointest Endosc 2021, 93: 616-626

29. Martinez J., Hernández-Gea V., Rodríguez-de-Santiago E., Bosch J., García-Pagán J.C., Albillos A. & The international Variceal Bleeding Observational Study Group and Baveno Cooperation. Bacterial infections in patients with acute variceal bleeing in the era of antibitic prophylaxis. J. Hepatol. 2021; 75:342-350

30. Drolz A., Schramm C., Seiz O., Groth S., Vettorazzi E., Horvatits T., Wehmeyer M.H., Schramm C., Göser T., Rösch T., Lohse A.W., Kluwe J. Risk factors associated with bleeding after prophylactic endoscopic variceal ligation in cirrhosis. Endoscopy 2020; 53: 226-234

31. China L, Freemantle N, Forrest E, Kallis Y, Ryder S.D., Wright G., Portal A. J., Salles N. B., Gilroy D.W., O`Brien A., ATTIRE Trial Inverstigators. A randomized trial of albumin infusions in hospitalized patients with cirrhosis. N Engl J Med 2021; 384:808817

32. Ching-Companioni R.A., Johal A.S., Confer B.D., Forster E., Khara H.S., Diehl D.L. Single-pass 1-needle actuation versus single-pass 3-needle actuation technique for

EUS-guided liver biopsy sampling: a randomized prospective trial. Gastrointest Endosc 2021; 94: 551-558

33. Faruqui S, Okoli FC, Olsen S, et al. Cholangiopathy after severe COVID-19: clinical features and prognostic implications. Am J Gastroenterol 2021; 116:1414-1425

34. Gao DJ, Yang JF, Ma SR, et al., Endoscopic radiofrequency ablation plus plastic stent placement versus placement alone for unresectable extrahepatic biliary cancer: a multicenter randomized controlled trial. Gastrointest Endosc 2021; 94:91-100

35. Ramírez-Maldonado E., Gordo S., Pueyo E.M., Sánchez-García A., Mayol S.; González S., Elvira J., Memba R., Fondevila C., Jorba R. Immediate Oral Refeeding in Patients With Mild and Moderate Acute Pancreatitis: A Multicenter, Randomized Controlled Trial (PADI trial). Ann Surg 2021; 274:255-263

36. Crino S.F., Di Mitri R., Nguyen N.Q., Tarantino I., de Nucci G., Deprez P.H., Carrara S., Kitano M., Shami V.M., Fernandez-Esparrach G., Poley J.W., Baldaque-Silva F., Itoi T., Manfrin E., Bernardoni L., Gabbrielli A., Conte E., Unti E., Naidu J., Ruszkiewicz A., Amata M., Liotta R., Manes G., Di Nuovo F., Borbath I., Komuta M., Lamonaca L., Rahal D., Hatamaru K., Itonaga M., Rizzatti G., Costamagna G., Inzani F., Curatolo M., Strand D.S., Wang A.Y., Gines A., Sendino O., Signoretti M., van Driel L.M.J.W., Dolapcsiev K., Matsunami Y., van der Merwe S., van Malenstein H., Locatelli F., Correale L., Scarpa A., Larghi A. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle biopsy with or without rapid on-site evaluation for diagnosis of solid pancreatic lesions: a randomized controlled non-inferiority trial . Gastroenterology 2021; 161: 899-909

37. Ramanchandi M, Lakhtakia S, Costamagna G, Tringali A., Püspöek A., Tribl B., Dolak W., Deviere J., Arvanitakis M., van der Merwe S., Laleman W., Ponchon T., Lepilliez V., Gabbrielli A., Bernardoni L., Bruno M.J., Poley J.W., Arnelo U., Lau J., Roy A., Bourke M., Kaffes A., Nuhaus H., Peetermans J., Rousseau M., Reddy D.N. Fully covered self-expanding metal stent vs multiple plastic stents to treat benign biliary strictures secondary to chronic pancreatitis: a multicenter randomized trial. Gastroenterol 2021; 161:185-195

38. Boxhoorn L. van Dijk S.M., van Grinsven J., Boermeester M.A., Bollen T.L., Bouwense S.A.W, Bruno M.J., Cappendijk V.C., Dejong C.H.C., van Duijvebdijk P., van Eijck C.H.J., Fockens P., Francken M.F.G., van Goor H.,Hadithi M., Hallensleben N.D.L., Haveman J.W., Jakobs M.A.J.M., Jansen J.M.,Kop M.P.M., van Lienden K.P., Manusama E.R., Mieog J.S.D., Molenaar I.Q., Nieuwenhuijs V.B., Poen A.C., Pole J.W., van de Poll M., Quispel R., Römkens T.E.H., Schwartz M.P., Seerden T.C., Stommel M.W.J., Straathof J.W.A., Timmerhuis H.C., Venneman N.G., Voermans R.P., van de Vrie W., Witteman B.J., Dijkgraaf M.G.W., van Santvoort H.C., Besselink M.G. fort he Dutch Pancreatitis Study Group. Immediate versus postponed intervention for infected necrotizing pancreatitis. N Eng J Med 2021; 385:1372-1381

39. Tiu SPT, Hajirawala LN, Leonardi C, Davis KG, Orangio GR, Barton JS. Delayed Surgery Does Not Increase Risk in Urgent Colectomy for Ulcerative Colitis. Am Surg 2021; 87:880-884

40. Barnes EL, Herfarth HH, Kappelman MD, Zhang X, Lightner A, Long MD, Sandler RS. Incidence, Risk Factors, and Outcomes of Pouchitis and Pouch-Related Complications in Patients With Ulcerative Colitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2021; 19:1583-1591 e1584

41. Kayal M, Lambin T, Plietz M, Rizvi A, Radcliffe M, Khaitov S, Sylla P, et al. Recycling of Precolectomy Anti-Tumor Necrosis Factor Agents in Chronic Pouch Inflammation Is Associated With Treatment Failure. Clin Gastroenterol Hepatol 2021; 19:1491-1493 e1493

42. Riviere P, Vermeire S, Irles-Depe M, Van Assche G, Rutgeerts P, Denost Q, Wolthuis A, et al. Rates of Postoperative Recurrence of Crohn's Disease and Effects of Immunosuppressive and Biologic Therapies. Clin Gastroenterol Hepatol 2021; 19:713-720 e711

43. Sturm A, R. Atreya R, Bettenworth D, B. B, Dignaß A, Ehehalt R, Germer C, et al. Aktualisierte S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn“ der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechsel-krankheiten (DGVS). Zeitschrift für Gastroenterologie 2022:in press

44. Wieszczy P, Waldmann E, Loberg M, et al. Colonoscopist performance and colorectal cancer risk after adenoma removal to stratify surveillance: two nationwide observational studies. Gastroenterol 2021; 160:1067-1074

45. Rodriguez-Diaz E, Baffy G, Lo WK, et al. Real-time artificial intelligence-based histologic classification of colorectal polyps with augmented visualization. Gastrointest Endosc 2021; 93:662-670

46. Eun Hye Oh, Nayoung Kim, Sung Wook Hwang, et al., Comparison of long-term recurrence-free survival between primary surgery and endoscopic resection followed by secondary surgery in T1 colorectal cancer. Gastrointest Endosc 2021; 94:394-404

47. Veitch A.M., Radaelli F., Alikhan R., Dumonceau J.M., Eaton D., Jerrome J., Lester W., Nylander D., Thoufeeq M., Vanbiervliet G., Wilkinson J.R., Van Hooft J.E. Endoscopy in patients on antiplatelet or anticoagulant therapy: British Society of gastroenterology (BSG) and European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline update. Gut 2021/70:1611-1628

48. Fleischmann C., Probst A., Ebigbo A., Faiss S., Schumacher B., Allgaier H.-P., Dumoulin F.L., Steinbrueck I., Anzinger M.I, Marienhagen J, Muzalyova A, Messman H. Endoscopic submucosal dissection in europe: results of 1000 neoplastic lesions from the German endoscopic submucosal dissection registry. Gastroenterology 2021; 161:1168-1178

49. Hayee B., Bhandari P., Rees C.J., Penman I., SCOTS II Project group. Covid-19 transmission following outpatient endoscopy during pandemic acceleration phase involving SARS-CoV-2 VOC 202012/01 variant in UK. Gut 2021; 70: 2227-2229

4 PERIOPERATIVE MEDIZIN – HOT TOPIC: SCHMERZTHERAPIE

4.1 Akutschmerztherapie: ein G-BA-Beschluss macht sie zur „Chefsache“

4.2 Leitlinien in der perioperativen Schmerzmedizin
4.2.1 S3-Leitlinie: Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen
4.2.2 Präoperative Aufklärung und Schulung des Patienten
4.2.3 Schmerzerfassung und Indikatoren für eine effektive Therapie
4.2.4 Organisation der postoperativen Schmerztherapie

4.3 Medikamentöse Schmerztherapie in der perioperativen Phase
4.3.1 Nicht-Opioid-Analgetika
4.3.2 Opioide
4.3.3 Adjuvantien

4.4 Regionalanalgesieverfahren in der perioperativen Phase
4.4.1 Epiduralanalgesieverfahren und Alternative Regionalanalgesieverfahren

4.5 Nicht-Medikamentöse Verfahren in der perioperativen Phase
4.5.1 Suggestion und Musik

4.6 Prozedurenspezifische perioperative Analgesie – Empfehlungen
4.6.1 Laparoskopische Gastric-Sleeve-Operation
4.6.2 Laparoskopische Cholecystektomie
4.6.3 Offene leberchirurgische Eingriffe

4.7 Prävention akuter und chronischer Schmerzen nach Operationen

4.8 Literatur

Interessenkonflikte

Die Autorin erklärt, dass sie sich bei der Erstellung des Beitrages nicht von wirtschaftlichen Interessen leiten ließ. Sie legt die folgenden potenziellen Interessenkonflikte offen:

Forschungsunterstützung: Fakultät, IZKF, EU/IMI, DFG, BMBF, Grünenthal

Vorträge/Beratung: Grünenthal, Novartis

4.1 Akutschmerztherapie: ein G-BA-Beschluss macht sie zur „Chefsache“

Akutschmerztherapie in Deutschland ist seit vielen Jahren sowohl klinisch als auch wissenschaftlich ein Thema mit einer Erfolgsgeschichte – sowohl publikatorische als auch klinische Ergebnisse vieler Protagonisten lassen sich im internationalen Vergleich sehen. Dennoch zeigte sich in Deutschland immer wieder ein sehr inhomogenes Bild, wenn es um die Ergebnisqualität der Akutschmerztherapie in deutschen Krankenhäusern ging. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) macht das Akutschmerz-Management nun für alle Einrichtungen, die (ambulant oder stationär) operative Eingriffe vornehmen, zum verbindlichen Teil des Qualitätsmanagements. Nach einem vor ca. 6 Jahren aufgelegten Antrag des Deutschen Ärztetages für die Entwicklung eines fächerübergreifenden Qualitätsindikators „Schmerz“ für die Qualitätsmanagementsysteme der Krankenhäuser hat der G-BA auf Initiative von Patient:innenvertretungen und mit Unterstützung der Deutschen Schmerzgesellschaft Ende 2020 eine Qualitätsmanagement-Richtlinie „zur verpflichtenden Einführung und Umsetzung von Akutschmerzmanagementkonzepten für eine angemessene postoperative Schmerztherapie“ verabschiedet (https://www.g-ba.de/presse/pressemitteilun-gen-meldungen/892/). Damit sind Krankenhäuser und ambulant operierende Praxen verpflichtet, ein Konzept zum Akutschmerzmanagement als Bestandteil ihres internen Qualitätsmanagements zu etablieren (vgl. zu den Eckpunkten Abb. 1).

Diese Richtlinie beinhaltet, wie in Abb. 1 dargestellt, auch Aspekte zur Organisation der Akutschmerztherapie **(1)**. Hier heißt es z. B: „Wesentlicher Bestandteil eines internen Akutschmerzmanagementkonzeptes werden indikationsspezifische Regelungen sein. Hier stellt die Einrichtung ihre personellen und organisatorischen Ressourcen für die Akutschmerztherapie dar und legt die Verantwortlichkeiten bei der Erfassung und Therapie der Akutschmerzen fest.“ Wichtig und interessant ist, dass sich die Fachgesellschaften der Chirurgen und Anästhesisten (BDC und BDA) gemeinsam schon vor 3 Jahren zusammengesetzt und aktualisierte Empfehlungen für derartige Vereinbarungen herausgegeben haben, die dann 2019 veröffentlicht werden konnten **(2)**. Solche Rahmenvereinbarungen sind nicht nur sinnvoll, um die Effektivität der Akutschmerztherapie zu verbessern, sondern werden auch für die Sicherheit als notwendig erachtet.

TABELLE

Eckpunkte für die interne Konzepterstellung

Konzept-Elemente	Anmerkungen
Vorhalten von Personal, Personalplanung	– Vorhalten und Benennen von qualifiziertem pflegerischen und ärztlichen Personal mit reserviertem Zeitkontingent für die Akutschmerz-Therapie unter Berücksichtigung der Zahl und Art der Interventionen in der Einrichtung, zum Beispiel in Form eines Akutschmerz-Dienstes
Festlegung der Zuständigkeiten	– Schriftliche Festlegung der Zuständigkeiten innerhalb der Einrichtung. Hierbei ist ein gemeinsames Verständnis aller beteiligten Professionen und Disziplinen herzustellen.
Patienteninformation	– Präinterventionelle Patienteninformation und Aufklärung, Anbieten von Therapieverfahren, ggf. auch Alternativverfahren und Einbeziehung des Patienten in die Therapieentscheidungen
Identifikation von Patienten	– Identifikation von Patienten mit erhöhtem Risiko akuter Schmerzen oder einer Schmerzchronifizierung zum Beispiel durch Checklisten – Ggf. Einleitung präventiver und/oder therapeutischer Maßnahmen
Schmerzerfassung	– Erfassung, Reevaluierung und Dokumentation von Schmerzen und schmerzbedingten Beeinträchtigungen mit in internationalen Leitlinien empfohlenen Instrumenten – Erfassung von Nebenwirkungen der Schmerztherapie
Behandlung, Medikation	– Schriftliche Festlegung interventionsspezifischer/prozedurspezifischer schmerztherapeutischer Verfahren (Standard Operating Procedures) – Standardisierter Umgang mit potenziellen Nebenwirkungen der Therapie
Entlass- beziehungsweise Überleitungs-Management	– Bei noch fortzuführender Medikation mit Analgetika nach Entlassung schriftliche Patienteninformation zur weiteren Einnahme und Ausschleichen der Medikation – Ggf. Sicherungsaufklärung – Schriftliche Information an den weiterbehandelnden Arzt – Bei Risikopatienten für eine Schmerzchronifizierung und/oder problematischer postoperativer Analgesie, Anbieten/Anbindung zur weiteren ambulanten Betreuung in einer Schmerzambulanz, Schmerzzentrum
Dokumentation	– Bedarfsgerechte für alle beteiligten Disziplinen und Professionen einsehbare Dokumentation
Vorhalten von Ausrüstung und Material	– Pumpen- und Spritzensysteme, Visiten- und Verbandsmaterialien mit dazugehörigen Verbrauchsmaterialien – Überall zugängliches Dokumentationssystem – Räumliche Ressourcen, Arbeitsplatz des Schmerzdienstes
Fehler- und Defizitanalyse	– Analyse von kritischen Ereignissen, zum Beispiel im Rahmen eines CIRS (critical incident reporting system) – Defizitanalyse, zum Beispiel durch vergleichendes Benchmarking und Lernen von „guten" Kliniken – Systematische Analyse von Auffälligkeiten, zum Beispiel in bestimmten Abteilungen, an Wochenenden
Maßnahmen zur Qualitätssicherung	– Beteiligung an Audits und Benchmarks, zum Beispiel durch die Nutzung von Patientenbefragungen
Maßnahmen zur Weiterbildung	– Regelmäßige Weiterbildung aller beteiligten Professionen und Disziplinen – Diskussion von kritischen Ereignissen und ggf. daraus resultierenden Änderungen in den Prozessen – Kommunikation der Defizitanalysen, der Ergebnisse der Patientenbefragungen oder andere Maßnahmen der Qualitätssicherung
Implementierung	– Die Implementierung beziehungsweise Aktualisierungen können auch stufenweise erfolgen.

Abb. 1: Eckpunkte zum G-BA Beschluss Akutschmerzmanagement. Brunsmann F et al., Dtsch Arztebl. 2021; 118(6):A301–2. **(1)**

Kommentar: Akutschmerzmanagementkonzepte sind verpflichtende Bestandteile eines internen Qualitätsmanagements und müssen durch Konzepte in jeder Klinik verstätigt sein.

4.2 Leitlinien in der perioperativen Schmerztherapie

4.2.1 S3-Leitlinie: Behandlung akuter perioperativer und post-traumatischer Schmerzen

Aktualisierung der S3-Leitlinie „Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen“

Die 2007 erstmals veröffentlichte S3-Leitlinie „Behandlung perioperativer und posttraumatischer Schmerzen“ erfuhr in den letzten Jahren eine umfangreiche Aktualisierung, so dass im Jahr 2022 diese Leitlinie (mit großer Wahrscheinlichkeit) von der AWMF freigegeben und veröffentlicht werden kann (https://www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/ll/001-025.html). Die Aktualisierung dieser Leitlinie wird durch die DGAI als Federführende Fachgesellschaft koordiniert (Wissenschaftliche Koordinatoren: Prof. E. Pogatzki-Zahn/ Prof. W. Meissner), eine Vielzahl weiterer Fachgesellschaften, die ihrerseits Delegierte entsendeten, war an der Aktualisierung beteiligt. Die Delegierten aller beteiligten Fachgesellschaften (sowie einige weitere Experten auf dem Gebiet der Akutschmerztherapie) bearbeiteten eine Vielzahl der Kapitel unter mit der AWMF abgestimmten S3-konformen Vorgehensweisen. Zusammen mit den Delegierten wurden nicht nur die Evidenzen gesichtet, sondern auch in insgesamt acht Delphi-Abstimmungen ein Konsensus für eine Vielzahl von nun vorliegenden Empfehlungen gefunden. Die Empfehlungen decken eine breite Spanne von Themen ab, die aus Sicht der Delegierten Priorität hatten. An vielen Stellen wurde ersichtlich, dass noch deutliche Lücken in der Evidenzlage vorliegen; hier zeigt sich der immense Forschungsbedarf im Rahmen der perioperativen Schmerztherapie, der in einigen Kapiteln auch adressiert wird. Die Inhalte dieser Leitlinie werden uns in diesem Skript begleiten; es werden immer wieder Inhalte genannt werden, die zu den entsprechenden Themengebieten passen. Dies macht es möglich, Sie als Leser auf den neuesten Stand zu bringen, was die Evidenz wie auch die Einschätzung der Experten zu dieser Evidenz im Rahmen der abgestimmten Empfehlungen betrifft.

Im Folgenden werden einige neue Empfehlungen, u. a. zur Aufklärung der Patient:innen im Rahmen der perioperativen Schmerztherapie, zur Schmerzerfassung und Anpassung einer Schmerztherapie anhand von Parametern sowie zur Organisation der perioperativen Schmerztherapie besprochen, die sich keine der anderen Kapitel dieses Beitrags unterordnen lassen, aber aus Sicht der Autorin wichtig für die (chirurgische) Versorgung der Patient:innen mit Blick auf die Schmerztherapie sind.

4.2.2 Präoperative Aufklärung und Schulung des Patienten

Individuell angepasste präoperative Informationen und Schulungen erhöhen das Wissen der Patient:innen über Behandlungsoptionen möglicher postoperativer Schmerzen (3). Beratung über realistische Ziele, Möglichkeiten und Grenzen des Schmerzmanagements und das Einbeziehen des Patienten in schmerzreduzierende Maßnahmen kann damit zu einer adäquaten und erfolgreichen Schmerztherapie beitragen.

In verschiedenen Studien und Metanalysen konnte gezeigt werden, dass eine individuell angepasste präoperative Information der Patient:innen über die realistischen Ziele, Möglichkeiten und Grenzen des Schmerzmanagements zu

einer adäquaten und erfolgreichen Schmerztherapie beitragen und ihren Erfolg damit verbessern kann (3). Dies führte zur folgenden Empfehlung in der S3-Leitlinie „Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen“:

„Allen Patient:innen sollen präoperativ individuell angepasste Informationen über verfügbare Behandlungsoptionen möglicher postoperativer Schmerzen angeboten werden. Empfehlungsgrad: GoR A“

Das Wissen über die Möglichkeiten einer perioperativen Schmerztherapie vermindert u. a. Angst. Emotionale Aspekte wie ein hoher Angstlevel oder auch unrealistische Vorbehalte gegenüber der Gefahr der Abhängigkeit von Medikamenten können zu erhöhten postoperativen Schmerzen führen (3). Informationen sind deshalb wichtig, da eine Vorbereitung auf den postoperativen Schmerzverlauf eine Schmerzreduktion, eine geringere negative Beeinflussung wie auch eine kürzere Krankenhausverweildauer bewirken kann. Was durch die Studien noch nicht ganz klar ist, sind die genauen Inhalte einer Aufklärung, die zum gewünschten bzw. besten Erfolg führen. Wichtig ist es dabei aber, die Selbstwirksamkeit der Patient:innen zu stärken. Eine weitere Empfehlung aus der Leitlinie lautet deshalb:

„Die Informationsvermittlung soll die Selbstwirksamkeit der Patient:innen stärken und helfen die Erwartungen der Patient:innen dem wahrscheinlichen Schmerzverlauf anzupassen. Empfehlungsgrad GoR A“

Es wird darüber hinaus empfohlen, über das persönliche Aufklärungsgespräch hinaus den Patient:innen andere Formen der Informationsvermittlung (in digitaler Form, als Folder) bezüglich des postoperativen Schmerzverlaufes und der postoperativen Schmerztherapie zur Verfügung zu stellen. Nicht zuletzt ist es ebenfalls von Bedeutung, die Patient:innen im Rahmen des Entlassungsgespräches bezüglich der Schmerztherapie zu beraten; dies sollte mindestens die weitere Einnahme von Schmerzmitteln oder zu ergreifender Maßnahmen beim Auftreten von Komplikationen umfassen. Das Entlasskonzept zur Schmerztherapie sollte dabei auf klinikinternen Standards beruhen, die aber für jeden Patienten individuell angepasst werden. Auch in der Kommunikation mit den weiterbehandelnden Ärzten sollte die Schmerztherapie einen Raum finden. Die S3-Leitlinie „Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen empfiehlt“ hierzu unter anderem:

„Konzepte zur nachstationären Weiterbehandlung sollen vorliegen und mit weiterbehandelnden Kolleg:innen kommuniziert werden. Empfehlungsgrad: GoR A“

4.2.3 Schmerzerfassung und Indikatoren für eine effektive Therapie

Die Erfassung von Schmerzen und ihren Auswirkungen bildet die Basis für eine effektive Therapie. Die Schmerzintensität ist dabei ein wichtiger Indikator. Valide Angaben zur Schmerzintensität kann nur die zu behandelnde Person selbst machen. Die Einschätzungen von Patient:innen differieren oft erheblich von der Fremdeinschätzung durch das Klinikpersonal. Die Instrumente, die genutzt werden, sollen validiert sein. Die meistgenutzten Skalen sind dabei die visuelle Analogskala (VAS), die verbale Rating Skala (VRS) und die numerische Ratingskala (NRS). Dabei zeichnet sich die NRS durch eine geringe Fehlerquote, hohe Akzeptanz, einfache Handhabung und hohe Sensitivität aus. Die Schmerzerfassung sollte dementsprechend bevorzugt mit Hilfe der 11-stufigen

numerischen Ratingskala (NRS) mit den Endpunkten 0 = keine Schmerzen und 10 = stärkste vorstellbare Schmerzen erfolgen. Deshalb findet sich in der S3-Leitlinie „Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen“ folgende Empfehlungen:

„Die Schmerzintensität bei Erwachsenen soll mittels validierter ein-dimensionaler Schmerzintensitätsskalen regelmäßig erfasst werden. Empfehlungsgrad: GoR A

Die Einschätzung soll durch die Patien:innen selbst erfolgen. Empfehlungsgrad: GoR A“

Zu erfassen sind hierbei Schmerzintensitäten in Ruhe so wie bei Belastung. Gerade letzteres ist wichtig, um den Patient:innen eine gute Mobilisation, Physiotherapie und letztendlich nach der Entlassung adäquate Alltagsaktivitäten zu ermöglichen. Hierzu wird in der S3-Leitlinie „Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen“ empfohlen:

„Die Einschätzung sollte Ruhe- und Belastungsschmerz betreffen. Empfehlungsgrad: GoR A“

Für die Entscheidung, ob eine perioperative Schmerztherapie effektiv oder nicht effektiv genug bei einem individuellen Patient:innen ist, sollten aber noch weitere Aspekte herangezogen werden. Auch der Einfluss von Schmerzen auf z. B. funktionelle Beeinträchtigung der Patient:innen muss berücksichtigt werden. Hierzu gehört z.B. die Beeinträchtigung des Patienten durch den Schmerz, die zu Konsequenzen führen könnte (z. B. das Verhindern physiotherapeutischer Maßnahmen).

Was genau sind heute also die Ziele einer postoperativen Schmerztherapie, was sind Interventionsgrenzen? Wichtig ist natürlich weiterhin hierbei die Schmerzintensität. Aber: nicht Schmerzfreiheit ist das Ziel. Hinsichtlich der Einteilung der Schmerzintensität in leichte, mittelstarke und starke Schmerzen liegen verschiedene Studien vor. Häufig findet sich eine Klassifikation nach milden (NRS 0–3), moderaten (NRS 4–6) und starken Schmerzen (NRS 7–10). Ein Ruheschmerzwert von 4 > (NRS0-10) und größter Schmerz von > 5 wird als mögliche Interventionsgrenze definiert. Besonders geeignet als Therapieziel in der perioperativen Schmerztherapie ist darüber hinaus eine möglichst geringe Beeinträchtigung relevanter postoperativer Funktionen (z. B. Atmung und Abhusten, Mobilisierung, Schlaf) sowie die (subjektive) Erträglichkeit von Schmerzen. Schmerzen, die eine von den Behandelten tolerierbare Schmerzschwelle übersteigen, führen oft zu funktionellen Einschränkungen. Sie erfordern zunächst grundsätzlich eine Abklärung der Ursache (z. B. Wundinfektion) und ggf. eine kausale Behandlung, um den Verlauf beurteilen zu können.

Hierzu liegt eine weitere Empfehlung vor:

„Bei schmerzbedingten Beeinträchtigungen, die die von den Patient:innen tolerierbare Schwelle übersteigen oder notwendige Maßnahmen wie z. B. Physiotherapie oder Mobilisierung beeinträchtigen, soll unter Beachtung möglicher Nebenwirkungen unverzüglich eine Anpassung der Schmerztherapie erfolgen. Empfehlungsgrad: GoRA“

Die Bedeutung von Aspekten in der postoperativen Phase, die über die Schmerzintensität hinausgehen, konnte auch durch einen kürzlich durchgeführten internationalen Konsensusprozess hervorgehoben werden. Dabei wurden neben *Schmerzintensität in Ruhe* und *Schmerzintensität bei Belastung* (wichtig zu unterscheiden) auch Aspekte wie *Funktionelle Beeinträchtigung durch den Schmerz, Nebenwirkungen* und Selbstwirksamkeit als wesentlich bedeutsam für die Abschätzung der Effektivität schmerztherapeutischer Maßnahmen in der perioperativen Phase angesehen **(4)**.

Kommentar: Zusammenfassend besteht laut der S3-Leitlinie „Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen“ dann Handlungsbedarf, wenn 1. Patient:innen eine Verbesserung der Schmerztherapie wünschen und 2. relevante postoperative Funktionen schmerzbedingt beeinträchtigt sind. Nebenwirkungen sollten ebenfalls in Betracht gezogen und die Selbstwirksamkeit der Patient:innen wenn nötig optimiert werden.

4.2.4 Organisation der postoperativen Schmerztherapie

In der postoperativen Schmerztherapie arbeiten häufig mehrere Disziplinen gemeinsam; dies gilt insbesondere für Patient:innen mit einem kontinuierlichen Regionalanalgesieverfahren, sei es einer Epiduralanalgesie oder einem peripheren Nervenkatheter, oder auch anderer Verfahren wie einer PCIA. Hier ist häufig ein (Akut)schmerzdienst im Einsatz, der diese Patient:innen nach der Operation (mit)betreut. Darüber hinaus gibt es in vielen Kliniken auch Absprachen über eine Mitbehandlung weiterer Patient:innen, zum Beispiel wenn sie eine Vormedikation mit Opioiden über einen längeren Zeitraum vor der Operation verzeichnen oder andere Risiken für starke Schmerzen und/oder eine komplexe Schmerzbehandlung mitbringen. Eine enge Zusammenarbeit und eine funktionierende strukturierte Informationsvermittlung aller beteiligten Berufsgruppen ist dabei Voraussetzung für eine erfolgreiche perioperative Schmerztherapie. Die Organisation der perioperativen Schmerztherapie in operativen Abteilungen/Kliniken sowie die Verantwortlichkeiten und Befugnisse für die einzelnen an der Schmerztherapie beteiligten Berufsgruppen sollen eindeutig und schriftlich festgelegt werden. Die genaue Empfehlung der S3-Leitlinie „Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen“ hierzu lautet:

„Übergeordnete Rahmenvereinbarungen zur Durchführung der perioperativen und posttraumatischen Schmerztherapie sollen zwischen den beteiligten Fachgebieten und Berufsgruppen gemeinsam schriftlich getroffen werden. Empfehlungsgrad: GoR A“

Die Empfehlung erhielt die höchste Empfehlungsstufe trotz geringer formaler Evidenz (die auch schwer generierbar ist), da solche Rahmenvereinbarungen nicht nur aus Gründen der Effektivität, sondern auch der Sicherheit als notwendig erachtet werden. Dazu liegen aktuelle übergreifende Verbandsvereinbarungen zwischen den einzelnen Berufsgruppen **(2)** sowie verbindliche Anforderungen in Form der QM-Richtlinie des G-BA vor (https://www.g-ba.de/beschluesse/4461/, siehe oben). Eine schriftlich formulierte Rahmenvereinbarung wird jedoch nur dann den gewünschten Effekt erbringen, wenn die Grundlagen der Schmerztherapie vom ärztlichen und pflegerischen Fachpersonal verinnerlicht und aktiv ausgeführt werden. Daher sollen Inhalte der

Schmerztherapie regelmäßig in die berufsspezifische Fortbildung integriert werden.

Neben den Rahmenvereinbarungen ist ein weiterer wichtiger Aspekt unter der Rubrik „Organisation“ in den Leitlinien die Implementierung eines Akutschmerzdienstes bzw. vergleichbarer Strukturen. Um hier zu einer aktuellen Empfehlung zu gelangen, wurde in der S3-Leitlinie „Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen“ u. a. auf die großen internationalen Leitlinien zurückgegriffen. Diese empfehlen mit einer sehr hohen Empfehlungsstärke eine solche Organisationseinheit. Darüber hinaus spiegelt sich diese Empfehlung auch in aktuellen Verlautbarungen der Fachgesellschaften wider **(2)**. Alle Quellen unterlegen ihre Evidenz mit systematischen Reviews und Einzelstudien, von denen aber keine eine hohe Evidenzstärke erreichen. Dies liegt daran, dass randomisiert-kontrollierte Studien zur Effektivität von Akutschmerzdiensten wünschenswert, aber sehr aufwendig und kaum durchführbar sind. Auch der G-BA hat aktuell auf die Notwendigkeit einer organisatorisch mit qualifiziertem Personal ausgestatteten Struktur im Rahmen der QM-RL hingewiesen („Vorhalten und Benennen von qualifiziertem pflegerischen und ärztlichen Personal mit reserviertem Zeitkontingent für die Akutschmerztherapie unter Berücksichtigung der Zahl und Art der Interventionen in der Einrichtung, z. B. in Form eines Akutschmerzdienstes“, https://www.g-ba.de/beschluesse/4461). Weitere Gründen für einen hohen Empfehlungsgrad für die Einrichtung von ASD sind:

- Die Durchführung von Regionalanalgesieverfahren und die Anwendung von opioidbasierter PCA vor allem auf Normalstationen setzt eine Überwachung durch qualifiziertes Personal voraus, um sicher zu sein. Dafür erscheint ein ASD am besten geeignet. Für Deutschland konnten Analysen von Alltagsdaten eine sichere Durchführung dieser Verfahren nachweisen, jedoch vor dem Hintergrund eines gut funktionierenden Akutschmerzdienstes. Auch Evidenzreporte und andere Leitlinien betonen die Bedeutung eines ASDs für die sichere Durchführung von Techniken wie PCA und kontinuierliche RA-Verfahren und die Verringerung von Komplikationen wie z. B. neurologische Symptome.

- Die Qualität der Analgesie wird in einigen Studien durch einen Akutschmerzdienst verbessert. Auch eine aktuelle kleine kontrollierte Studie demonstrierte einen positiven Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein eines ASDs und niedrigeren Schmerzen sowie höherer Zufriedenheit (5).

- In vielen Kliniken nimmt ein ASD nicht nur die Aufgaben der unmittelbaren Patient:innenversorgung wahr, sondern ist der Initiator für die Etablierung schmerzmedizinischer Prozesse wie Schmerzerfassung, Erstellung von Therapiestandards, Patient:inneninformation usw. für die gesamte Klinik. Auch Fort- und Weiterbildung sowie Qualitätssicherung werden oft vom ASD koordiniert. Ein ASD oder vergleichbare Strukturen können sich damit förderlich auf die Wirksamkeit und Sicherheit des Schmerzmanagements im gesamten Krankenhaus auswirken **(6)**.

Die Empfehlung aus der S3-Leitlinie „Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen“ lautet deshalb:

„Ein Akutschmerzdienst (oder eine entsprechende organisatorische Einheit) soll in jeder Klinik mit operativer Einheit zur Verbesserung der Akutschmerztherapie

und Reduktion von Komplikationen vorgehalten werden. Empfehlungsgrad GoR A“

Wie ein Akutschmerzdienst organisiert und ausgestattet sein sollte, formuliert eine DGAI-Empfehlung als Expertenkonsens **(6)**, deren Inhalte Überschneidungen mit den Empfehlungen der Leitlinien anderer Länder zur Akutschmerztherapie aufweisen. Der hohe Empfehlungsgrad für eine ASD-Etablierung, zusammen mit den gleichlautenden Empfehlungen der Fachgesellschaften der Anästhesie und Chirurgie sowie der expliziten Erwähnung solcher Maßnahmen in den QM-RL des G-BA (s. o.) verdeutlichen, dass ein ASD oder vergleichbare Strukturen in operativ tätigen Abteilungen auf Grundlage der nun bestehenden S3-Leitlinie „Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen“ als obligat anzusehen ist. Bei der Ausgestaltung eines ASD sollen letztendlich die Rahmenbedingungen und Anforderungen des jeweiligen Krankenhauses berücksichtigt werden (z. B. Operationsspektrum, Liegedauer, Vorhandensein postoperativer Überwachungsbereiche, Qualifikation der Mitarbeiter).

4.3 Medikamentöse Schmerztherapie in der perioperativen Phase

4.3.1 Nicht-Opioid-Analgetika

Zur Basisanalgesie in der postoperativen Schmerztherapie sollen Nicht-Opioid-Analgetika (NOPA) eingesetzt werden; diese reduzieren nachweislich, vor allem in ausreichenden Dosierungen und regelmäßiger Gabe, postoperative Schmerzen, können Opioide einsparen und ggf. sogar opioidbedingte Nebenwirkungen reduzieren. Die aktualisierte S3-Leitlinie „Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen“ gibt neben dieser Empfehlung auch 2 weitere interessante Empfehlungen. Die erste lautet:

„NSAR, COX-2-Hemmer und Metamizol haben eine gleich gute Analgesiequalität und sollen dem schwächer wirksamen Paracetamol vorgezogen werden. Empfehlungsgrad GoRA“

Die Empfehlung beruht auf großen Meta-Analysen zu NOPA, z. B. der Meta-Analyse von Moore et al. (7), in der eine deutlich niedrigere (eine niedrigere NNTB bedeutet, dass mehr Patient:innen effektiv behandelt worden sind) NNTB für NSARs und Metamizol im Vergleich zu Paracetamol identifiziert werden konnte. Auf Grund dieser Daten kann geschlossen werden, dass Paracetamol postoperativ analgetisch wirksam ist, aber die Wirksamkeit von Paracetamol der Wirksamkeit von NSARs und auch Metamizol unterlegen ist. Paracetamol kann aber bei Kontraindikationen gegen NSARs oder Metamizol als Reserveanalgetikum eingesetzt werden.

Eine weitere Empfehlung aus der S3-Leitlinie „Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen“ ist darüber hinaus interessant:

„Eine niedrig dosierte Kombination aus Ibuprofen und Paracetamol hat eine sehr gute Wirksamkeit bei verminderter Nebenwirkungsrate und kann als Alternative

zur alleinigen Gabe (in höheren Dosen) erwogen werden. Empfehlungsgrad GoR0“

Im Vergleich zu der Gabe der Einzelsubstanzen allein sind deutlich niedrigere NNTB-Werte (die eine höhere Effektivität ausdrücken) bei einer Kombination der beiden Substanzen Ibuprofen und Paracetamol nachgewiesen bzw. niedrigere Dosen notwendig, um den gleichen Effekt wie bei der Gabe der Einzelsubstanz zu erreichen. Allerdings sind die meisten der in der Meta-Analyse eingegangenen Studien bei Zahnextraktionsoperationen durchgeführt worden (7). Hinweise dafür, dass sich dieser Kombinationseffekt auch bei anderen Operationen findet, gibt eine etwas aktuellere Metaanalyse **(8)** sowie weitere, neuere RCTs bei vorwiegend orthopädischen Operationen (z. B. 9,10). In den meisten Kombinationsstudien wurde in den Niedrigdosisgruppen 200 mg Ibuprofen mit 500 mg Paracetamol kombiniert. Ob eine Kombination von Metamizol und Paracetamol in niedrigen Dosierungen ebenfalls solche guten Effekte zeigt, ist bisher nicht untersucht worden.

Kommentar: Nicht-Opioid-Analgetika stellen weiterhin die Basisanalgesie da; hier bieten sich NSARs sowie Metamizol sehr gut perioperativ an. Paracetamol und Ibuprofen in Kombination scheinen sogar einen supraadditiven Effekt aufzuweisen, wenn sie in niedrigen Dosierungen in Kombination verabreicht werden.

4.3.2 Opioide

Die Inzidenz Opioid-bedingter Apnoe-Ereignisse, die behandlungsbedürftig sind, liegt bei ca. 1,6 pro 1.000 Opioid-behandelter Patient:innen auf der Allgemeinstation (11). Das Risiko ist weiter reduziert bei der Anwendung einer Patient:innen-kontrollierten Analgesie (12), jedoch erhöht bei Risikopatient:innen (z. B. mit Schlaf-Apnoe-Syndrom) bzw. bei intrathekaler Anwendung von Opioiden und begleitender zentral wirksamer Medikation. Wie bei anderen Verfahren der Akutschmerztherapie auch handelt es sich bei der PCIA um ein Verfahren mit potentiellen Risiken, welches in die Hände von erfahrenen Behandlern gehört und struktureller Voraussetzungen bedarf **(13)**. Hier stellen eine sorgfältige Patient:innenauswahl, Standards zur Anwendung der PCIA und deren Monitoring, ein Akutschmerzdienst sowie gut geschultes Stationspersonal grundlegende Voraussetzungen für eine verantwortungsvolle PCIA-Therapie dar **(13)**.

4.3.3 Adjuvantien

Adjuvantien wie Ketamin, i. v. Lidocain oder Dexamethason gelten als mögliche Zusatzmedikationen, die zwar primär keinen starken analgetischen Effekt haben, dafür aber einen zusätzlichen Effekt auf Schmerzen durch vor allem Verminderung zentraler (und z. T. auch peripherer) Sensibilisierungsprozesse ausüben, und damit sekundär die analgetischen Effekte von z. B. Opioiden verstärken. Dies soll zur Einsparung von Opioiden, Reduktion von Nebenwirkungen und – z. B. bei i. v. Lidocain – auch ggf. zu einer Verbesserung der gastrointestinalen Erholung führen. Insgesamt sind diese Effekte aber vorwiegend dann klinisch relevant, wenn der Patient:in z. B. schon mit chronischen Schmerzen in die Operation geht, einen hohen (ggf. auch präoperativen) Opioidverbrauch hat und/oder es sich um ausgesprochen große Operationen handelt. Entsprechend sind, auch weil die dafür aktuellsten Meta-Analysen sehr

eingeschränkte Benefits für die meisten dieser Subtanzen geben, die Empfehlungen der S3-Leitlinie „Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen“ nur sehr restriktiv.

Die neueste Meta-Analyse zu Adjuvantien perioperativ gibt es zu Gabapentinoiden **(14)**. Gabapentin und Pregabalin binden mit hoher Affinität an die α2-δ-Untereinheit der spannungsabhängigen Kalziumkanäle; diese finden sich im peripheren und zentralen Nervensystem und ihre Hemmung führt zu einer Reduktion von aktivierendem Kalziumeinstrom und sorgen damit für eine Reduktion erregender Neurotransmitter. Die meisten Studien die Gabapentinoide perioperativ untersucht haben, verabreichen diese einmalig vor der Operation, ggf. mit postoperativer Gabe für die ersten 24–48 Stunden. Eine aktuelle und sehr große Meta-Analyse von Verret et al. 2020 **(14)** mit eingeschlossenen 281 RCTs (24.682 Patient:innen) zeigt insgesamt geringe Effekte bei Gabe von Gabapentinoiden perioperativ. Diese sind nur kurzfristig und klinisch weitestgehend irrelevant (mittlere Differenz der Schmerzintensität (0–100): -10; 95 %-KI: -12 bis -9), nach 6 bis 12 Stunden (mittlere Differenz: -9; 95 %-KI: -10 bis -7), und nach 24 Stunden (mittlere Differenz: -7; 95 %-KI: -8 bis -6) und 48 Stunden nach Operation (mittlere Differenz: -3; 95 %-KI: -5 bis -1). Auf der anderen Seite treten Nebenwirkungen auf, diese sind insbesondere Müdigkeit und Sedierung. Weitere Nebenwirkungen sind Sehstörungen und Schwindel, Gangstörungen und Ataxie, vor allem dann, wenn die Substanzen in diesen Dosierungen mehrmals verabreicht werden. Diese können aber auch schon bei Einmaldosierungen auftreten, sodass auch die Gabe von Pregabalin oder Gabapentin als Adjuvans perioperativ nur bei besonderer Indikation – wenn überhaupt – empfohlen werden kann.

Table 1. Summary Estimates from Meta-analyses with the Assessment of the Statistical Heterogeneity and the Quality of the Evidence

		Number of Patients		Summary Estimate		Quality of the Evidence
Outcomes	Number of Trials	Gabapentinoids	Control	Mean Difference or Risk Ratio [95% CI]	I^2, %	Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation Rating
Postoperative acute pain (100-point scale)*						
6 h	129	5,499	4,710	−10 [−12 to −9]	91	Low†
12 h	130	5,871	5,198	−9 [−10 to −7]	90	Low†
24 h	141	6,593	5,481	−7 [−8 to −6]	88	Low†
48 h	59	3,434	2,778	−3 [−5 to −1]	88	Low†
72 h	32	2,410	1,724	−2 [−4 to 0]	76	Low†
Postoperative subacute pain (100-point scale)	18	650	642	−6 [−9 to −3]	98	Low‡
Postoperative chronic pain	27	1,767	1,431	0.89 [0.74 to 1.07]	42	Moderate§
Postoperative opioid administration, mg of IV morphine equivalent‖						
24 h	117	4,807	4,253	−7.90 [−8.82 to −6.98]	98	Very low#
48 h	24	808	692	−9.79 [−12.81 to −6.78]	93	Very low#
72 h	4	200	173	−29.18 [−46.89 to −11.47]	94	Very low#
Length of stay (h)						
Postanesthesia care unit	10	512	383	−0.01 [−0.09 to 0.07]	73	Low†
Intensive care unit	6	184	184	0.14 [−3.49 to 3.78]	0	Low†
Hospital	17	1,359	1,104	2.96 [0.28 to 5.63]	62	Moderate§
Adverse events						
Ataxia or fall	14	1,228	1,107	1.31 [0.88 to 1.95]	40	Moderate**
Delirium	4	452	454	1.12 [0.85 to 1.47]	0	Low††
Visual disturbance	54	2,494	2,143	1.89 [1.53 to 2.33]	0	Moderate‡‡
Respiratory depression	42	2,251	2,108	0.79 [0.46 to 1.35]	0	Low§§
Nausea and/or vomiting	187	9,337	7,808	0.77 [0.72 to 0.82]	44	Moderate‡‡
Dizziness	134	6,645	5,409	1.25 [1.12 to 1.39]	39	Low‖‖

*Intervals considered for the time point: 6 h, 0 to 6 h; 12 h, 7 to 12 h; 24 h, 13 to 24 h; 48 h, 25 to 48 h; and 72 h, 49 to 72 h. †One level for potential risk of bias and one level for inconsistency. ‡One level for inconsistency and one level for imprecision. §One level for potential publication bias. ‖Intervals considered for the time point: 24 h, 0 to 24 h; 48 h, 0 to 48 h; and 72 h, 0 to 72 h. #One level for potential risk of bias, one level for indirectness, one level for inconsistency, and one level for potential publication bias. **One level for imprecision. ††Two levels for imprecision. ‡‡One level for potential risk of bias. §§One level for potential risk of bias and one level for imprecision. ‖‖One level for potential risk of bias and one level for potential publication bias.

Abb. 2: Effekte von Gabapentinoiden (Wirkungen und Nebenwirkungen), wenn sie perioperativ verabreicht werden. Verret M et al., Anesthesiology. 2020; 133(2):265-279. **(14)**

Die Empfehlungen der S3-Leitlinie „Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen“ zu dieser Substanzgruppe sieht deshalb auch folgendermaßen aus:

„Gabapentinoide (Gabapentin, Pregabalin) bringen perioperativ keine klinisch relevanten Vorteile und sollten deshalb sowie aufgrund von Nebenwirkungen nicht routinemäßig eingesetzt werden. Empfehlungsgrad GoRB“

Die S3-Leitlinie „Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen“ weist auch auf ein potentielles Missbrauchsrisiko von Gabapentinoiden hin. Auch wenn das Risiko möglicherweise nur gering ist (und wahrscheinlich eher bei Langzeit- als bei Kurzzeitgabe auftritt), sollten Patient:innen vor Beginn einer Behandlung darauf aufmerksam gemacht werden. Nach Absetzen einer Kurzzeit- oder Langzeittherapie von Pregabalin wurden (laut Fachinformation) bei einigen Patient:innen Entzugssymptome beobachtet. Die Patient:innen sollten zu Beginn der Behandlung hierüber informiert werden. Wichtig ist auch, dass Gabapentinoide, wenn sie perioperativ verabreicht werden, eine off-label Gabe darstellen.

4.4 Regionalanalgesieverfahren in der perioperativen Phase

4.4.1 Epiduralanalgesieverfahren und Alternative Regionalanalgesieverfahren

Sowohl die S3-Leitlinie „Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen“ als auch die S3-Leiltinie „Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin“ (DAS-Leitlinie 2020) der AWMF weisen beide darauf hin, dass die Epiduralanalgesie ein Verfahren ist, dass sowohl die perioperative Morbidität als auch die perioperative Mortalität verbessern kann. Sympathikolyse, Stress- und Schmerzreduktion wirken hier synergistisch und sind gerade bei abdominellen Eingriffen vorteilhaft. Deshalb lautet auch die Empfehlung der S3-Leitlinie „Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen“ folgendermaßen:

„Bei Patient:innen, die sich bestimmten Eingriffen unterziehen müssen, soll in die Risiko-Nutzen-Abwägung für die Wahl eines neuraxialen Verfahrens auch ein geringeres Mortalitätsrisiko durch das Verfahren einbezogen werden. GoRA“

Aber auch periphere Blockaden der Bauchwand kommen zunehmend und z. T. auch als Katheterverfahren zum Einsatz. Je nach operativem Zugangsweg werden spezifische Blockaden des Nervus ilioinguinalis/iliohypogasticus (insbesondere bei der inguinalen Hernienchirurgie, und Faszienblockaden (Rektusscheidenblock), Transversus abdominis plane (TAP)-Block, Erectus spinae plane (ESP)-Blockade, Musculus quadratus lumborum-Blockade unterschieden **(15,16**,17**)**. Die S3-Leitlinie „Behandlung perioperativer und posttraumatischer Schmerzen“ kommt zu dem Schluss, dass die beste Evidenz aktuell zum TAP-Block und dem ESP-Block vorliegt; beide können zu einer vorübergehenden Reduktion der Schmerzintensität, des Opioidverbrauchs und ggf. auch opioidbedingter Nebenwirkungen nach abdominellen Operationen führen. Als Katheterverfahren können sie als Alternative zur Epiduralanästhesie oder

Spinalanästhesie mit Morphin, aber nur als Verfahren der 2. Wahl, falls diese aus verschiedenen Gründen (z. B. Gerinnungsstörungen) nicht möglich ist, eingesetzt werden **(15,16**,17**)**.

Kommentar: Die Epiduralanalgesie ist immer noch das Verfahren der Wahl, um effektiv nach großen abdominellen Eingriffen Schmerzen zu senken und das Outcome zu verbessern; für weniger invasive Eingriffe und Patient:innen mit Kontraindikationen stehen heute aber auch weniger invasive Blockaden der Bauchwand zur Verfügung, die effektiv Schmerzen reduzieren und Opioide einsparen können.

4.5 Nicht-Medikamentöse Verfahren in der perioperativen Phase

4.5.1 Suggestion und Musik

Psychologische Verfahren können das Ausmaß postoperativer Schmerzen verbessern. Schon Entspannungstechniken in Form von angeleiteter Imagination mit oder ohne Musik, das Hören von Musik und Suggestion jeweils kann das Ausmaß postoperativer Schmerzen reduzieren. Interessant in diesem Zusammenhang ist eine neuere Studie hierzu **(18)**. In dieser Studie wurde der Effekt einer therapeutischen Suggestion, die intraoperativ (unter Allgemeinanästhesie) über Kopfhörer dargeboten wurde, auf den postoperativen Schmerz und Opioidverbrauch untersucht. Die Intervention bestand aus einem Tonband mit Hintergrundmusik und positiven Suggestionen, die auf hypnotherapeutischen Prinzipien basieren und den Patient:innen während der Vollnarkose wiederholt 20 Minuten lang, gefolgt von 10 Minuten Stille, über Kopfhörer vorgespielt wurden. Die Patient:innen der Kontrollgruppe bekamen ein leeres Tonband vorgespielt. Die Interventionsgruppe zeigte eine signifikante Reduktion des postoperativen Opioidverbrauchs und eine um 25 % geringere Schmerzintensität in den ersten 24 Stunden nach der Operation als die Kontrollgruppe.

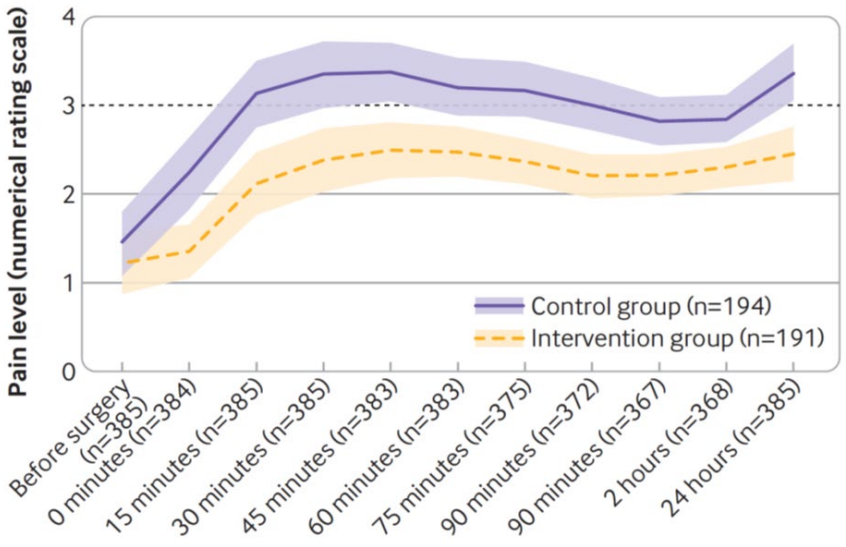


Abb. 3: Intraoperative Suggestion und Musik verringern postoperative Schmerzen. Nowak H et al., BMJ. 2020; 371:m4284. **(18)**

Therapeutische Suggestionen, die während der Vollnarkose über Kopfhörer abgespielt werden, könnten somit eine Möglichkeit sein, nicht-medikamentös postoperative Schmerzen einfach und nebenwirkungsfrei zu reduzieren. Interessant ist auch noch ein weiterer Aspekt: Basierend auf dem Befund einer offensichtlich intraoperativen Wahrnehmung trotz Allgemeinanästhesie, sollten Chirurgen und Anästhesisten auf Hintergrundgeräusche und Gespräche während der Operation achten.

4.6 Prozedurenspezifische perioperative Analgesie – Empfehlungen

Grundlage einer berufsgruppenübergreifenden Akutschmerztherapie in einer Klinik ist der Abgleich mit bestehenden Empfehlungen, Leitlinien und Möglichkeiten. Für bestimmte, häufig in einer Klinik durchgeführte Operationen bietet es sich hier an, sogenannte Prozeduren-Spezifische SOPs zu generieren, die angepasst an die aktuelle Evidenz und Leitlinien sowie den klinikinternen Gegebenheiten sein sollten. Dies entspricht quasi den „clinical pathways“. Die prozedurenspezifischen Empfehlungen der PROSPECT-Arbeitsgruppe (procedure specific postoperative pain management) geben hier speziell für die perioperative Schmerztherapie evidenz-basiert und durch Experten konsentierte Empfehlungen (https://esraeurope.org/prospect/). Hier werden nach dem Cochrane-Verfahren evidenzbasiert die Ergebnisse aktueller randomisierter Studien systematisch aufgearbeitet und daraus Empfehlungen zu bestimmten Prozeduren gegeben. Auf der PROSPECT-Homepage finden sich formulierte Empfehlungen, hinterlegt mit den zugrundeliegenden Originalarbeiten (https://esraeurope.org/prospect/), die gleichfalls publiziert und damit durch Peer-Review-Verfahren bestätigt sind. Interessant ist hier die Zusammenarbeit von Anästhesisten und Chirurgen schon seit mehr als 10 Jahren. Auch die aktualisierte S3-Leitinie „Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen“ hat für ihren speziellen prozedurenspezifischen Teil diese Empfehlungen aufgegriffen, gesichtet und mit meist nur leichten Modifikationen in ihre Empfehlungen aufgenommen. Einige neuere Prospekt-Empfehlungen sollen hier kurz dargestellt und mit den Leitlinienempfehlungen zusammen diskutiert werden.

4.6.1 Laparskopische Gastric-Sleeve-Operation

Auch wenn die laparoskopische Gastric-Sleeve-Operation eine verminderte postoperative Schmerzintensität und weniger schmerzbedingte Beeinflussung nach sich zieht als eine offene Operation, ist der postoperative Schmerz weiterhin relevant und sollte adäquat behandelt werden. Evidenzbasierte Empfehlungen hierzu gibt die Publikation von McFater et al. 2019 **(19)** der PRSOPECT-Arbeitsgruppe; einige dieser Empfehlungen wurden auch in die S3-Leitlinie „Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen“ aufgenommen.

Table 4 Overall recommendations for pain management after laparoscopic sleeve gastrectomy

Pre-operative and intraoperative period
Acetaminophen (Grade A)
Non-steroidal anti-inflammatory drugs (Grade A)
Single intravenous low dose of dexamethasone (Grade A)
Gabapentinoids, when acetaminophen and/or NSAID are not possible (Grade A)
Postoperative period
Acetaminophen (Grade A)
Non-steroidal anti-inflammatory drugs (Grade A)
Opioid as rescue (Grade A)
Not recommended
Transversus abdominis plane blocks (Grade D)
Alpha-2 adrenergic agonists (Grade D)
Magnesium sulfate (Grade D)
Intraperitoneal local anesthetic instillation (Grade D)
Single-port approach (Grade B)

Abb. 4: Empfehlungen zur perioperativen Scherztherapie nach Gastric-Sleeve-Operation. Macfater H et al., World J Surg. 2019; 43(6):1571-1580. **(19)**

Wichtig sind hier insbesondere drei Kommentare. Der erste bezieht sich auf die Gabe von Nicht-Opioid-Analgetika. Da Metamizol international nicht in allen Ländern verfügbar ist, ist diese Substanz bei PROSPECT in keiner Empfehlung enthalten. Stattdessen wird Paracetamol empfohlen. Dies entspricht nicht der Vorgehensweise und den Empfehlungen der deutschen Leitlinie. Deshalb empfiehlt auch die deutsche S3-Leitlinie immer die in diesem Kapitel dargestellte Vorgehensweise bei der Gabe von Nicht-Opioiden (siehe oben, Kapitel 2). Dies gilt für alle PROSPECT-Empfehlungen. Zweitens wird bei der Gastric Sleeve-Operation Dexamethason als Einzeldosis empfohlen, da dies die Anwendung von Analgetika reduziert. Auch die S3-Leitlinie greift diese Empfehlung auf. Drittens werden bei der Gastric-Sleeve-Operation von PROSPECT Gabapentinoide empfohlen **(19)**. Dies solle aber nur in Einzelfällen und unter Beachtung von Nebenwirkungen angewendet werden, wenn eine Verabreichung von „Basisanalgetika“ (NOPA) nicht möglich ist. Wenn NOPA verabreicht werden, zeigen Gabapentinoide keinen Vorteil mehr. Das ist eine wichtige Erkenntnis, die häufig ignoriert wird; mehr Medikamente resultiert nicht zwangsläufig in mehr Effekt. Deshalb sind für die Kombination von Analgetika/ Adjuvantien immer wichtig, die zusätzlichen Effekte zu eruieren, da jede Substanz auch Nebenwirkungen birgt (siehe oben).

4.6.2 Laparoskopische Cholecystektomie

Die laparoskopische Cholezystektomie ist nachweislich eine deutlich schmerzhaftere Operation als angenommen. PROSPEKT hat hierzu schon 2018 Empfehlungen herausgegeben **(20)**, die von der S3-Leitlinie „Behandlung perioperativer und posttraumatischer Schmerzen“ aufgegriffen wurden. In Abb. 5 finden sich die Empfehlungen der PROSPECT-Initiative, die sich auch sehr ähnlich so in der S3-Leitlinie widerspiegeln.

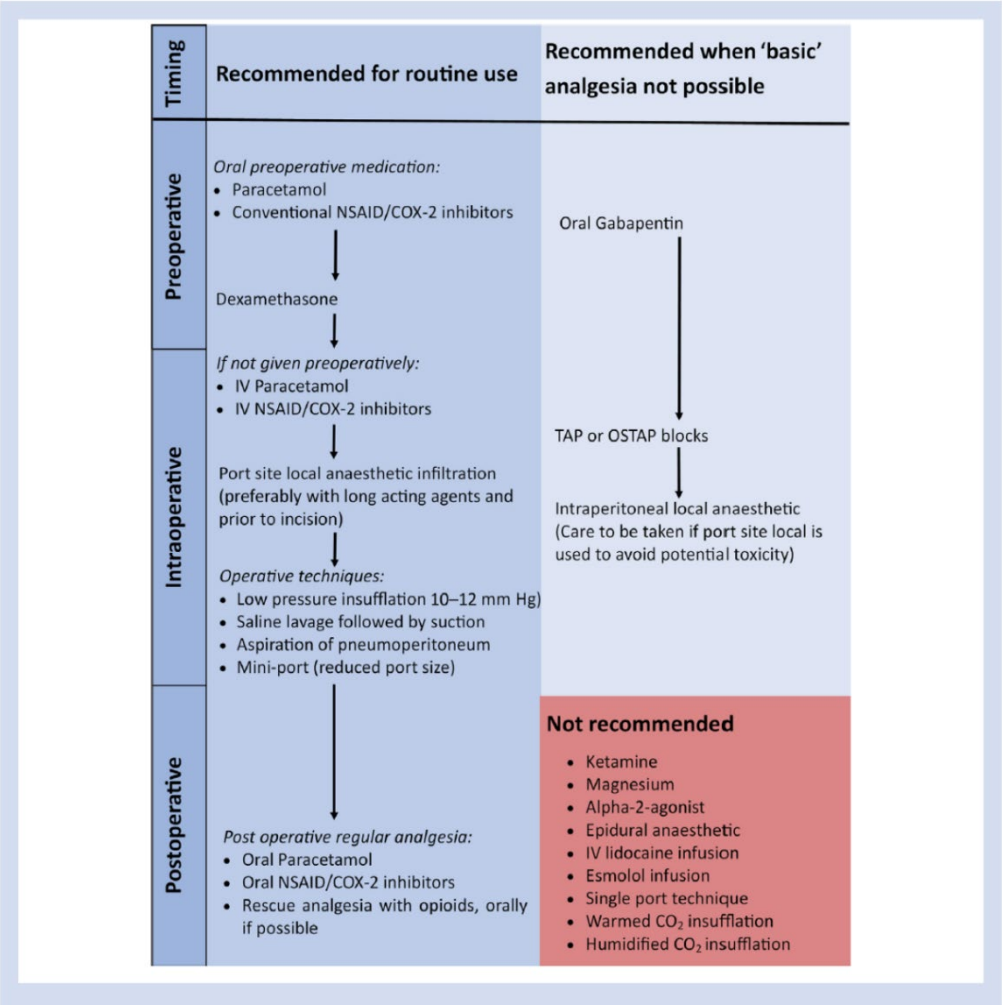
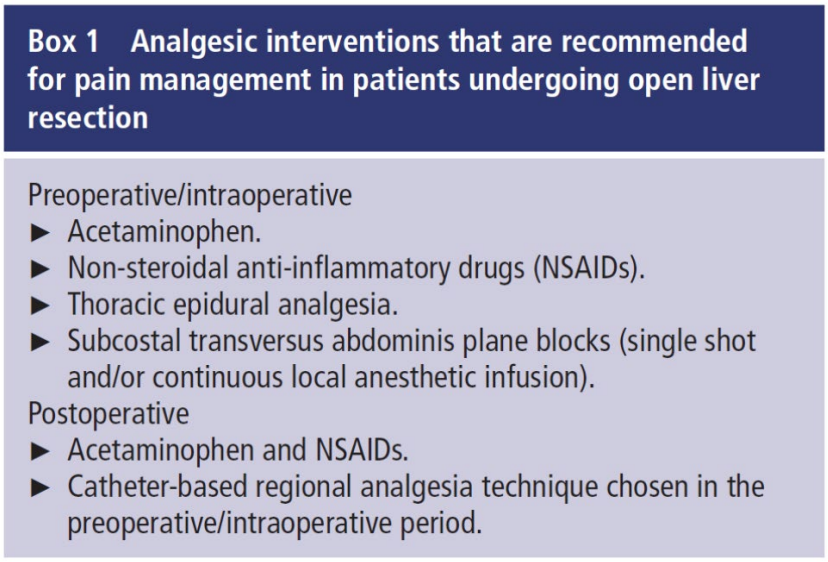


Abb. 5: Empfehlungen für die laparoskopische Cholecystektomie. Barazanchi AWH et al., Br J Anaesth. 2018; 121(4):787-803. **(20)**

Interessant hier ist wieder die Aufteilung in Patient:innengruppen, die NOPA als Basisanalgesie erhalten können gegenüber denen, die keine erhalten können und die operativen Möglichkeiten (siehe Abb. 5).

4.6.3 Offene leberchirurgische Eingriffe

Gerade aktuell ist die Empfehlung der PROSPECT-Arbeitsgruppe zu den offenen Lebereingriffen veröffentlicht worden; diese konnte auch noch nicht in die S3-Leitlinie mit aufgenommen werden. Die auf der Evidenz und dem Expertenkonsensus endgültige PROSPECT-Empfehlung findet sich in Abb. 6 **(21)**.



Box 1 Analgesic interventions that are recommended for pain management in patients undergoing open liver resection

Preoperative/intraoperative
- Acetaminophen.
- Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs).
- Thoracic epidural analgesia.
- Subcostal transversus abdominis plane blocks (single shot and/or continuous local anesthetic infusion).

Postoperative
- Acetaminophen and NSAIDs.
- Catheter-based regional analgesia technique chosen in the preoperative/intraoperative period.

Abb. 6 Therapieempfehlungen von PROSPECT zur offenen Leberchirurgie. Dieu A et al., Reg Anesth Pain Med. 2021; 46(5):433-445. **(21)**

Hier ist sicher interessant, dass die Epiduralanalgesie aus Risiko-Nutzen-Abwägung nicht mehr als erste Wahl genannt wird, sondern der TAP-Block **(21)**. Das Vorgehen muss sicher in Zukunft weiter diskutiert werden, individuelle Indikationen sind nach Abwägung von Risiko-Nutzen wichtig. Und noch einmal muss betont werden: In Deutschland empfehlen wir nicht das Paracetamol, da wir das analgetisch bessere Metamizol zur Verfügung haben.

4.7 Prävention akuter und chronischer Schmerzen nach Operationen

Bei einer nicht unproblematischen Anzahl von Patient:innen können Schmerzen nach einer Operation chronifizieren. Erste Berichte darüber, dass chronische postoperative Schmerzen ein signifikantes Problem darstellen könnten, gibt es seit 1998. Heute wissen wir viel mehr darüber. So existieren relativ gute Daten über die Inzidenz chronischer Schmerzen nach einem chirurgischen Eingriff **(22)**. Grob zusammenfassend entwickelt von allen operierten Patient:innen ungefähr einer von 10 Patient:innen chronische postoperative Schmerzen (CPSP) und einer von 100 leidet an starken, den Patient:innen in seiner Lebensqualität einschränkenden Schmerzen **(22)**. Allerdings ist die Inzidenz chronischer Schmerzen nach verschiedenen Operationen sehr unterschiedlich: In Abb. 7 sind die Inzidenzen abhängig von der Art der Operation aufgeführt. Auffällig sind die recht großen Spannbreiten der Inzidenz-Angaben. Diese ergeben sich aus den unterschiedlichen Erhebungsmethoden und verschiedenen Definitionen für den postoperativen chronischen Schmerz, die in den Studien verwendet wurden. 2019 konnte im Rahmen einer Neudefinition der internationalen Klassifikation von Krankheiten (ICD-Codes), die für ICD-11 demnächst Codes für chronische Schmerzen nach Operationen und Verletzungen beinhalten wird, auch eine Neudefinition von chronischen postoperativen Schmerzen gefunden werden. Eine einheitliche Definition ermöglicht zukünftigen Studien eine genauere Angabe der Inzidenz chronischer postoperativer Schmerzen. Die Aufnahme chronischer postoperativer Schmerzen in

die ICD-11 wird zudem das Bewusstsein für die Existenz chronischer post-operativer Schmerzen in Zukunft schärfen und die Forschung auf diesem Gebiet sowie die Entwicklung von Präventionsstrategien und Therapiemaßnahmen für betroffene Patient:innen vorantreiben.

Incidence of chronic postsurgical pain (CPSP), severe CPSP, and the proportion of neuropathic pain in CPSP.

Type of surgery	Incidence of all CPSP	Incidence of severe CPSP (>5/10 of 10/10)	Proportion of neuropathic pain in CPSP
Abdominal surgery (bowel and colorectal)	17%-21%	Not reported	Not reported
Amputation	30%-85%	5%-10%	80%
Caesarean delivery	6%-55%	5%-10%	50%
Cholecystectomy	3%-50%	Not reported	Not reported
Craniotomy	7%-30%	25%	Not reported
Dental surgery	5%-13%	Not reported	Not reported
Hip arthroplasty	27%	6%	1%-2%
Inguinal herniotomy	5%-63%	2%-4%	80%
Knee arthroplasty	13%-44%	15%	6%
Melanoma resection	9%	Not reported	Not reported
Mastectomy	11%-57%	5%-10%	65%
Sternotomy	7%-17%	Not reported	Not reported
Thoracotomy	5%-65%	10%	45%
Vasectomy	0%-37%	Not reported	Not reported

With permission from Ref. 54.

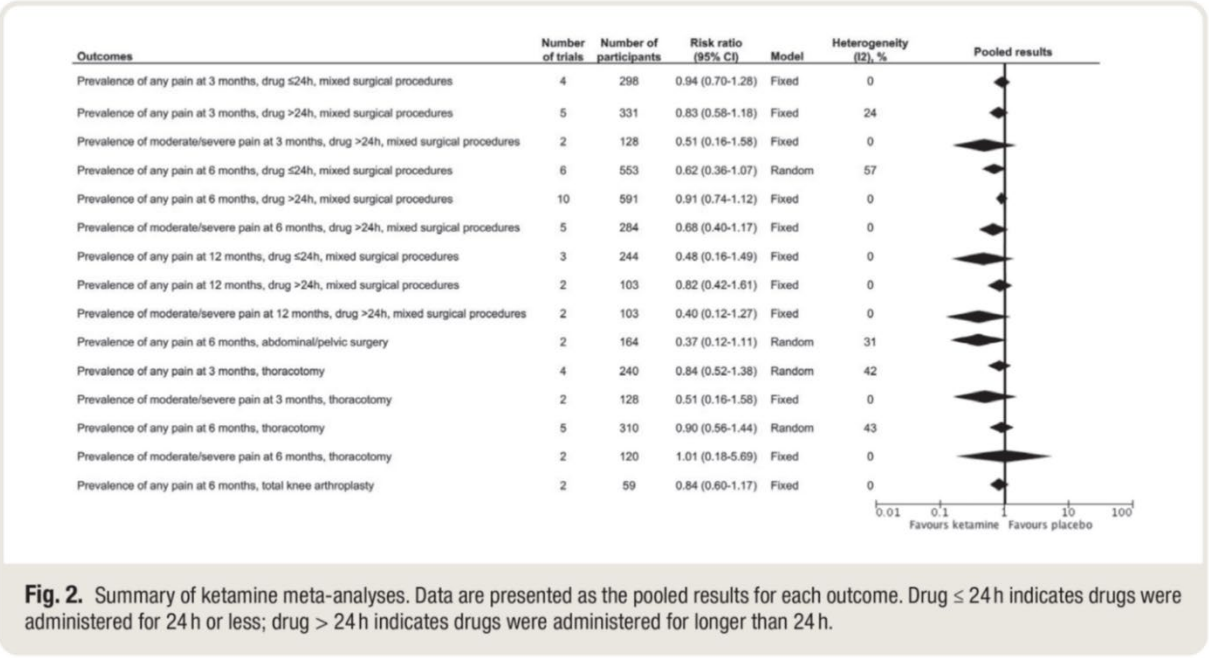
Abb. 7: Inzidenz und Art chronischer Schmerzen. Schug SA et al., Pain. 2019; 160(1):45-52. **(22)**

Leider sind bisher wenig Möglichkeiten vorhanden, chronische Schmerzen nach einer Operation aktiv zu verhindern; das liegt daran, dass die Ursache von CPSP multifaktoriell sind.

Interventionell als Präventionsmöglichkeit von CPSP sind zwei Erkenntnisse wichtig:

1. Momentan scheint es kein Medikament zu geben, dass evidenzbasiert chronische Schmerzen nach Operationen verhindern kann **(23)**. In der kürzlich zu diesem Thema publizierten großen Meta-Analyse konnte keine Substanz, nicht einmal Ketamin i. v., CPSP verhindern (vgl. Abb. 8).

2. Wenn perioperativ etwas hilft, sind das Regionalanalgesieverfahren; hier ist allerding unklar, ob das daran liegt, dass diese am effektivsten postoperative Schmerzen verhindern (die ein Risikofaktor für CPSP darstellen), oder weil sie Opioide einsparen oder vielleicht weil sie Sensibilisierungsprozesse verhindern. Hier ist noch weitere Forschung nötig, um nähere Einblicke zu gewinnen.



Outcomes	Number of trials	Number of participants	Risk ratio (95% CI)	Model	Heterogeneity (I2), %
Prevalence of any pain at 3 months, drug ≤24h, mixed surgical procedures	4	298	0.94 (0.70-1.28)	Fixed	0
Prevalence of any pain at 3 months, drug >24h, mixed surgical procedures	5	331	0.83 (0.58-1.18)	Fixed	24
Prevalence of moderate/severe pain at 3 months, drug >24h, mixed surgical procedures	2	128	0.51 (0.16-1.58)	Fixed	0
Prevalence of any pain at 6 months, drug ≤24h, mixed surgical procedures	6	553	0.62 (0.36-1.07)	Random	57
Prevalence of any pain at 6 months, drug >24h, mixed surgical procedures	10	591	0.91 (0.74-1.12)	Fixed	0
Prevalence of moderate/severe pain at 6 months, drug >24h, mixed surgical procedures	5	284	0.68 (0.40-1.17)	Fixed	0
Prevalence of any pain at 12 months, drug ≤24h, mixed surgical procedures	3	244	0.48 (0.16-1.49)	Fixed	0
Prevalence of any pain at 12 months, drug >24h, mixed surgical procedures	2	103	0.82 (0.42-1.61)	Fixed	0
Prevalence of moderate/severe pain at 12 months, drug >24h, mixed surgical procedures	2	103	0.40 (0.12-1.27)	Fixed	0
Prevalence of any pain at 6 months, abdominal/pelvic surgery	2	164	0.37 (0.12-1.11)	Random	31
Prevalence of any pain at 3 months, thoracotomy	4	240	0.84 (0.52-1.38)	Random	42
Prevalence of moderate/severe pain at 3 months, thoracotomy	2	128	0.51 (0.16-1.58)	Fixed	0
Prevalence of any pain at 6 months, thoracotomy	5	310	0.90 (0.56-1.44)	Random	43
Prevalence of moderate/severe pain at 6 months, thoracotomy	2	120	1.01 (0.18-5.69)	Fixed	0
Prevalence of any pain at 6 months, total knee arthroplasty	2	59	0.84 (0.60-1.17)	Fixed	0

Fig. 2. Summary of ketamine meta-analyses. Data are presented as the pooled results for each outcome. Drug ≤ 24 h indicates drugs were administered for 24 h or less; drug > 24 h indicates drugs were administered for longer than 24 h.

Abb. 8: Effekt von Ketamine i. v. auf die Prävention von CPSP nach Operationen. Carley ME et al., Anesthesiology. 2021;135(2):304-325. **(23)**

Darüber hinaus ist es notwendig, eine Art Prädiktionsmöglichkeit zu entwickeln, um die Patient:innen frühzeitig identifizieren zu können, die besonders gefährdet sind, chronische Schmerzen zu entwickeln. Hieran arbeiten viele Arbeitsgruppen weltweit; sehr verlässliche Prädiktionsalgorithmen konnten aber noch nicht oder noch nicht zufriedenstellend entwickelt werden **(24)**. Ein Risikoscore, der das Risiko von Patient:innen für starke ***akute*** postoperative Schmerzen einfach und relativ (moderat) verlässlich vor der Operation einschätzen kann, wurde vor kurzem veröffentlicht (25, vgl. Abb. 9). Je höher die Zahl, desto höher das Risko für sehr starke akute postoperative Schmerzen. Möglicherweise kann, da akute Schmerzen nach Operation einen wesentlichen Risikofaktor darstellen, dieser Score momentan helfen, zumindest einige der Risikopatient:innen zu identifizieren.

Description of simple risk score for the prediction of severe postoperative pain.

Is the patient female?	Yes = 1 point	No = 0 points
Does the patient have persistent pain of NRS intensity over 3?	Yes = 1 points	No = 0 points
Did the patient receive opioids before admission?	Yes = 1 point	No = 0 points
Is the patient		
<30 years?	Yes = 2 point	
30–49 years?	Yes = 1 point	
50–70 years?	Yes = 0 point	
>70 years?	Yes = −1 point	

NRS, numeric rating scale.

Abb. 9: Risikoscore zur Identifizierung von Patient:innen mit hohem Risiko für akute postoperative Schmerzen nach Operationen. Schnabel A et al., Pain Rep. 2020;27;5(4):e831. **(25)**

Letztendlich ist es natürlich wesentlich, die veränderbaren Risikofaktoren zu identifizieren und diese bei Risikopatient:innen zu adressieren; eine gezielt auf individuelle Risikofaktoren abgestimmte Prävention erfolgt bisher in Studien selten und in der klinischen Praxis so gut wie gar. Allerdings sind einige Studien mit sehr unterschiedlichen, aber interessanten Ansätzen in der Pipeline, die hier ansetzten.

Kommentar: Chronische postoperative Schmerzen sind nicht selten: Wer chronische postoperative Schmerzen entwickelt und wie man diese verhindern kann, wird gerade weltweit viel untersucht.

4.8 Literatur

1. Brunsmann F, Stamer U, Meissner W. Akutschmerz-Management: Aufgabe für Team und Leitung. Dtsch Arztebl 2021; 118 (6): A 301–2.

2. Freys, S. M., Erlenwein, J., Koppert, W., Meißner, W., Pogatzki-Zahn, E., Schwenk, W., Simanski, C. 2019. '[Agreement of the Professional Association of German Anesthesiologists and the Professional Association of German Surgeons for the Organization of Postoperative Pain Therapy for Surgical Patients (revised version 2019)]', Chirurg, 90: 648-51.

3. Horn, A., Kaneshiro, K., and Tsui, BCH. 'Preemptive and Preventive Pain Psychoeducation and Its Potential Application as a Multimodal Perioperative Pain Control Option: A Systematic Review', Anesth Analg, 2020;130: 559-73.

4. Pogatzki-Zahn EM, Liedgens H, Hummelshoj L, Meissner W, Weinmann C, Treede RD, Vincent K, Zahn P, Kaiser U; IMI-PainCare PROMPT consensus panel. Developing consensus on core outcome domains for assessing effectiveness in perioperative pain management: results of the PROMPT/IMI-PainCare Delphi Meeting. Pain. 2021;162(11):2717-2736.

5. Mitra, S., Jain, K., Singh, J., Jindal, S., Saxena, P., Singh, M., Saroa, R., Ahuja, V., Kang, J., and Garg, S. 2020. 'Does an acute pain service improve the perception of postoperative pain management in patients undergoing lower limb surgery? A prospective controlled non-randomized study', J Anaesthesiol Clin Pharmacol, 36: 187-94.

6. Erlenwein, J., Meißner, W., Petzke, F., Pogatzki-Zahn, E., Stamer, U., and Koppert, W. 2019. 'Staff and organizational requirements for pain services in hospitals: A recommendation from the German Society for Anaesthesiology and Intensive Care Medicine', Anaesthesist. 2019;68(5):317-324.

7. Moore, R. A., Derry, S., Aldington, D., and Wiffen, P. J. 2015. 'Adverse events associated with single dose oral analgesics for acute postoperative pain in adults - an overview of Cochrane reviews', Cochrane Database Syst Rev, 2015: Cd011407.

8. Martinez, V., Beloeil, H., Marret, E., Fletcher, D., Ravaud, P., and Trinquart, L. 2017. 'Non-opioid analgesics in adults after major surgery: systematic review with network meta-analysis of randomized trials', Br J Anaesth, 118: 22-31.

9. Thybo, K. H., Hägi-Pedersen, D., Dahl, J. B., Wetterslev, J., Nersesjan, M., Jakobsen, J. C., Pedersen, N. A., Overgaard, S., Schrøder, H. M., Schmidt, H., Bjørck, J. G., Skovmand, K., Frederiksen, R., Buus-Nielsen, M., Sørensen, C. V., Kruuse, L. S., Lindholm, P., and Mathiesen, O.. 'Effect of Combination of Paracetamol (Acetaminophen) and Ibuprofen vs Either Alone on Patient-Controlled Morphine Consumption in the First 24 Hours After Total Hip Arthroplasty: The PANSAID Randomized Clinical Trial', JAMA 2019, 321: 562-71.

10. Daniels, S. E., Playne, R., Stanescu, I., Zhang, J., Gottlieb, I. J., and Atkinson, H. C. 2019. 'Efficacy and Safety of an Intravenous Acetaminophen/Ibuprofen Fixed-dose Combination After Bunionectomy: a Randomized, Double-blind, Factorial, Placebo-controlled Trial', Clin Ther, 41: 1982-95.e8.

11. Khanna, A. K., Bergese, S. D., Jungquist, C. R., Morimatsu, H., Uezono, S., Lee, S., Ti, L. K., Urman, R. D., McIntyre, R., Jr., Tornero, C., Dahan, A., Saager, L., Weingarten, T. N., Wittmann, M., Auckley, D., Brazzi, L., Le Guen, M., Soto, R., Schramm, F., Ayad, S., Kaw, R., Di Stefano, P., Sessler, D. I., Uribe, A., Moll, V., Dempsey, S. J., Buhre, W., and Overdyk, F. J. 2020. 'Prediction of Opioid-Induced Respiratory Depression on Inpatient Wards Using Continuous Capnography and Oximetry: An International Prospective, Observational Trial', Anesth Analg, 131: 1012-24.

12. Nardi-Hiebl, S., Eberhart, L. H. J., Gehling, M., Koch, T., Schlesinger, T., and Kranke, P. 2020. 'Quo Vadis PCA? A Review on Current Concepts, Economic Considerations, Patient-Related Aspects, and Future Development with respect to Patient-Controlled Analgesia', Anesthesiol Res Pract, 2020: 9201967.

13. Emons, M. I., Maring, M., Stamer, U. M., Pogatzki-Zahn, E., Petzke, F., and Erlenwein, J. 2021. '[Safety and monitoring of patient-controlled intravenous analgesia: Clinical practice in German hospitals]', Anaesthesist, 70: 476-85.

14. Verret M, Lauzier F, Zarychanski R, Perron C, Savard X, Pinard AM, Leblanc G, Cossi MJ, Neveu X, Turgeon AF; Canadian Perioperative Anesthesia Clinical Trials (PACT) Group. Perioperative Use of Gabapentinoids for the Management of Postoperative Acute Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. Anesthesiology. 2020 ;133(2):265-279.

15. Korgvee, A., Junttila, E., Koskinen, H., Huhtala, H., and Kalliomaki, M. L. 'Ultrasound-guided quadratus lumborum block for postoperative analgesia: A systematic review and meta-analysis', Eur J Anaesthesiol, 2021; 38: 115-29.

16. Koo, C. H., Lee, H. T., Na, H. S., Ryu, J. H., and Shin, H. J. 2021. 'Efficacy of Erector Spinae Plane Block for Analgesia in Thoracic Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis', J Cardiothorac Vasc Anesth.

17. Desai, N., El-Boghdadly, K., and Albrecht, E. 2021. 'Epidural vs. transversus abdominis plane block for abdominal surgery - a systematic review, meta-analysis and trial sequential analysis', Anaesthesia, 76: 101-17.

18. Nowak, H., Zech, N., Asmussen, S., Rahmel, T., Tryba, M., Oprea, G., Grause, L., Schork, K., Moeller, M., Loeser, J., Gyarmati, K., Mittler, C., Saller, T., Zagler, A., Lutz, K., Adamzik, M., and Hansen, E. 'Effect of therapeutic suggestions during general anaesthesia on postoperative pain and opioid use: multicentre randomised controlled trial', BMJ 2020, 371: m4284.

19. Macfater H, Xia W, Srinivasa S, Hill AG, Van De Velde M, Joshi GP; PROSPECT collaborators. Evidence-Based Management of Postoperative Pain in Adults Undergoing Laparoscopic Sleeve Gastrectomy. World J Surg. 2019;43(6):1571-1580.

20. Barazanchi AWH, MacFater WS, Rahiri JL, Tutone S, Hill AG, Joshi GP; PROSPECT collaboration. Evidence-based management of pain after laparoscopic cholecystectomy: a PROSPECT review update. Br J Anaesth. 2018;121(4):787-803.

21. Dieu A, Huynen P, Lavand'homme P, Beloeil H, Freys SM, Pogatzki-Zahn EM, Joshi GP, Van de Velde M; PROSPECT Working Group of the European Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy (ESRA). Pain management after open liver resection: Procedure-Specific Postoperative Pain Management (PROSPECT) recommendations. Reg Anesth Pain Med. 2021;46(5):433-445. doi: 10.1136/rapm-2020-101933.

22. Schug SA, Lavand'homme P, Barke A, Korwisi B, Rief W, Treede RD; IASP Taskforce for the Classification of Chronic Pain. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic postsurgical or posttraumatic pain. Pain. 2019;160(1):45-52.

23. Carley ME, Chaparro LE, Choinière M, Kehlet H, Moore RA, Van Den Kerkhof E, Gilron I. Pharmacotherapy for the Prevention of Chronic Pain after Surgery in Adults: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. Anesthesiology. 2021;135(2):304-325.

24. Papadomanolakis-Pakis N, Uhrbrand P, Haroutounian S, Nikolajsen L. Prognostic prediction models for chronic postsurgical pain in adults: a systematic review. Pain. 2021;162(11):2644-2657.

25. Schnabel A, Yahiaoui-Doktor M, Meissner W, Zahn PK, Pogatzki-Zahn EM. Predicting poor postoperative acute pain outcome in adults: an international, multicentre database analysis of risk factors in 50,005 patients. Pain Rep. 2020;27;5(4):e831.

5 ENDOKRINE CHIRURGIE

5.1 Schilddrüse
5.1.1 OP-Indikation
5.1.1.1 Molekulares Profiling von Schilddrüsenknoten
5.1.1.2 Beobachtung von kleinen, sonographisch malignomsuspekten Schilddrüsenknoten
5.1.1.3 Präoperatives Calcitonin-Screening
5.1.2 Perioperatives Management
5.1.2.1 Patientenaufklärung mit 3D-Modell
5.1.2.2 Prophylaktische Vitamin-D-Gabe vor Thyreoidektomie
5.1.2.3 Prophylaktische präoperative Dexamethason-Gabe
5.1.2.4 Prophylaktische postoperative Sauerstoffgabe
5.1.2.5 Postoperative sonographische Stimmbandkontrolle
5.1.2.6 Endoskopische Behandlung doppelseitige Recurrensparese
5.1.3 OP-Technik
5.1.3.1 Anatomischer Verlauf des Nervus recurrens und Risiko einer Nervenverletzung
5.1.3.2 Intermittierendes versus kontinuierliches intraoperatives Neuromonitoring (IONM)
5.1.3.3 Vermeidung bilateraler Recurrensparese durch IONM
5.1.3.4 Darstellung mit IONM des N. laryngeus superior
5.1.3.5 Autofluoreszenz (Near-Infrarotlicht Angiographie) der Nebenschilddrüsen
5.1.3.6 Stammnahe Ligatur der A. thyreoidea inferior
5.1.3.7 Anwendung von Instrumenten zur Gefäßversiegelung
5.1.3.8 Alternative Zugangswege zur Schilddrüse
5.1.3.9 Perkutane Ablation von benignen Schilddrüsenknoten
5.1.3.10 Embolisation der Knotenstruma
5.1.4 Schilddrüsenkarzinom
5.1.4.1 Aktive Beobachtung von „low-risk“ differenzierten Schilddrüsenkarzinomen
5.1.4.2 Operationsausmaß beim „low-risk“ gut differenzierten Schilddrüsenkarzinom
5.1.4.3 Prophylaktische zentrale Lymphadenektomie bei papillären Schilddrüsenkarzinom (PTC)
5.1.4.4 Behandlung des PTC bei Kindern
5.1.4.5 Karbon-Nanopartikel zur Identifikation von Lymphknoten beim PTC
5.1.4.6 Erholung postoperativer Hypoparathyreoidismus nach TTX wegen Karzinom
5.1.4.7 Komplikationen bei Operation eines medullären Schilddrüsenkarzinoms
5.1.4.8 Anaplastisches Schilddrüsenkarzinom

5.2 Nebenschilddrüse
5.2.1 Leitlinie zum chirurgischen Management des Hyperparathyreoidismus (HPT)
5.2.2 Operationsergebnisse sporadischer primärer HPT
5.2.3 Präoperative Lokalisationsdiagnostik beim pHPT
5.2.4 Beobachtung versus OP beim asymptomatischen milden pHPT
5.2.5 Subtotale versus totale Parathyreoidektomie beim tertiären HPT
5.2.6 Medico-legale Aspekte der Nebenschilddrüsenchirurgie

5.3 Nebenniere
5.3.1 Roboter-assistierte versus laparoskopische Adrenalektomie
5.3.2 Retroperitoneoskopische versus laparoskopische Adrenalektomie
5.3.3 Operationsergebnisse beim subklinischem und symptomatischem Phäochromozytom
5.3.4 Adrenalektomie bei nicht-funktionellen NNR-Adenomen und subklinischem Cushing-Syndrom
5.3.5 Zytoreduktive Chirurgie beim metastasiertem Nebennierenrindenkarzinom (ACC)

5.4 Gastroenteropankreatische neuroendokrine Neoplasien (GEP-NEN)
5.4.1 Häufigkeit von Lymphknotenmetastasen bei neuroendokrinen Pankreastumoren
5.4.2 Primäre Resektion eines pNEN bei älteren Patienten
5.4.3 Rolle der Portalvenenresektion bei pNEN
5.4.4 Prognostische Faktoren beim kurativ resezierten Dünndarm (SI)-NEN
5.4.5 Prophylaktische Cholezystektomie beim SI-NEN
5.4.6 Primärtumorresektion bei fernmetastasiertem SI-NEN
5.4.7 Primärtumorresektion vor PRRT bei metastasierten NEN
5.4.8 Behandlungsempfehlungen zu MEN1-dpNEN
5.4.9 Ergebnisse von Major-Pankreasresektionen bei MEN1-dpNEN

5.5 Literatur

Interessenkonflikte

Der Autor erklärt, dass er sich bei der Erstellung des Beitrages nicht von wirtschaftlichen Interessen leiten ließ. Er legt die folgenden potenziellen Interessenkonflikte offen:

Vortragstätigkeit: ENETS

Beratungstätigkeit: Vorstand ENETS

Forschungsunterstützung: DFG (KFO 325) zum Pankreaskarzinom, Sanderstiftung zum Pankreaskarzinom

5.1 Schilddrüse

5.1.1 OP-Indikation

5.1.1.1 Molekulares Profiling von Schilddrüsenknoten

In letzter Zeit wird die molekulare Untersuchung von zytologisch unklaren Schilddrüsenknoten zunehmend populär. Allerdings sind die Daten bezüglich der Zuverlässigkeit der Testergebnisse und einer hierdurch aufgeschobenen Operation sehr limitiert. Zhu et al. (1) untersuchten die verzögerte Operationsrate und die Rate von falsch-negativen molekularen Testergebnissen von zytologisch unklaren Schilddrüsenknoten, welche in der molekularen Testung mittels dem Gene-Expression-Classifier „Afirma GEC“ und der zielgerichteten Next-Generation-Sequenzierung „ThyroSeq v2“ einen benignen bzw. negativen Befund aufwiesen. Hierzu wurden Patienten mit einer Schilddrüsen-Feinnadelaspirationsbiopsie (FNAB) mit indeterminierter Zytologie (Bethesda 3 und 4) zwischen Juni 2016 und Juli 2017 eingeschlossen. Der primäre Endpunkt war die falsch-negative Rate der molekularen Testung. Von 95 unklaren Schilddrüsenknoten mit negativem molekularen Testergebnis wurden 12 Knoten unmittelbar reseziert, keiner war maligne. Ein beobachtendes, nicht operatives Vorgehen wurde 83 Patienten empfohlen. Die mediane Nachbeobachtung war 27 Monate. 10 Patienten wurden während der Beobachtungszeit operiert und ein Malignom zeigte sich bei 4 Patienten (falsch-negative Rate 5,8 %). Bei den anderen 71 Patienten bestand zum Auswertungszeitpunkt kein klinischer/sonographischer Hinweis auf ein Malignom. Die Autoren schlussfolgerten, dass ein Großteil der zytologisch unklaren Schilddrüsenknoten mit einem negativen molekularen Testergebnis zumindest über drei Jahre einen stabilen klinischen Verlauf haben, aber die falsch-negativ-Rate von 6 % die Bedeutung einer kontinuierlichen sonographischen Verlaufsbeobachtung unterstreicht.

Kommentar: Die molekulare Untersuchung zytologisch unklarer Schilddrüsenknoten wird in Zukunft zur Entscheidung bzgl. Operation oder Beobachtung beitragen. Daher sollten sich Chirurgen mit dieser Thematik vertraut machen.

5.1.1.2 Beobachtung von kleinen, sonographisch malignomsuspekten Schilddrüsenknoten

Die aktive Beobachtung von zytologisch nachgewiesenen Mikrokarzinomen hat sich in den letzten Jahren als ein relativ sicheres Vorgehen erwiesen. Allerdings wird weder von der Europäischen Thyroid Association (ETA), noch von der American Thyroid-Assosiation (ATA) eine Feinnadelaspirationsbiopsie (FNAB) für verdächtige Knoten < 10 mm empfohlen. Das Ziel der Studie von Rozenbaum et al. (2) war daher, die Ergebnisse einer aktiven Beobachtung von EU-TIRADS-5-(entspricht sonographisch einem Karzinom)-Knoten < 10 mm ohne FNAB zu untersuchen. Hierzu wurden 80 Patienten mit zumindest einem EU-TIRADS-5-Knoten < 10 mm und ohne verdächtige Lymphknoten, welche die aktive Beobachtung akzeptierten, eingeschlossen. Zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie war der durchschnittliche Schilddrüsenknotendurchmesser 5,4 mm (± 2 mm). Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 36 Monaten unterzogen sich 24 Patienten (30 %) einer FNAB, wobei sich in 46 % ein maligner Befund zeigte. 16 Patienten (20 %) wurden nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 57 Monaten operiert, wobei sich bei 15 von 16

Patienten ein papilläres Schilddrüsenkarzinom zeigte. Alle Patienten waren 12 Monate nach der Operation rezidivfrei. Die Autoren schlussfolgerten, dass EU-TIRADS-5-Schilddrüsenknoten kleiner 10 mm einer aktiven Beobachtung unterzogen werden können, solange keine Knotenprogression oder verdächtige Lymphknoten auftreten, da dies kein zusätzliches Risiko für den Patienten darstellt.

Kommentar: Wie bereits in anderen Studien gezeigt, können TIRADS-5-Knoten < 10 mm ohne Lymphknotenmetastasen ohne Nachteile für den Patienten beobachtet werden.

5.1.1.3 Präoperatives Calcitonin-Screening

Das präoperative Calcitonin-Screening bei Patienten mit Schilddrüsenerkrankungen kann potenziell zu einer erhöhten Detektionsrate des kleinen medullären Schilddrüsenkarzinoms (MTC) führen. Dennoch wird ein solches Screening international kontrovers diskutiert. Während die aktuelle deutsche Leitlinie ein solches Screening empfiehlt, überlässt es die amerikanische Leitlinie dem behandelnden Arzt und die britische Leitlinie kann sich bisher zu einer Empfehlung für ein Routinescreening nicht durchringen. Weber et al. **(3)** führten basierend auf dem StuDoQ/Schilddrüsen-Register eine retrospektive Studie durch, um die Wertigkeit des präoperativen Calcitonin-Screenings in der Routineversorgung zu beurteilen. Hierzu wurden alle an der Schilddrüse operierten Patienten, die zwischen 03/2017 und 09/2020 im StuDoQ/Schilddrüsen-Register dokumentiert wurden, eingeschlossen. Um die präoperative Diagnose eines MTC basierend auf einem Calcitoninwert vorherzusagen, wurden bei allen Patienten mit einem nachgewiesenen MTC die Calcitoninwerte geschlechtsspezifisch ausgewertet und die Grenzwerte mittels ROC-Kurvenanalyse bestimmt. Bei 75 % (29.590 von 39.679) Patienten wurde präoperativ ein Calcitoninwert bestimmt. Bei 357 Patienten (227 Frauen) wurde histopathologisch ein MTC nachgewiesen. Beim Großteil der Patienten (93 %) wurde eine Thyreoidektomie durchgeführt. Der durchschnittliche Tumordurchmesser betrug 14,7 mm. 173 (48,4 %) MTCs wurden als T1a, 100 (28 %) als T1b, 65 (18,2 %) als T2, 17 (4,8 %) als T3 und 2 (0,6 %) als T4 pathologisch klassifiziert. Bei 93 (31 %) wurden Lymphknotenmetastasen nachgewiesen. Durch die Operation wurde eine biochemische Heilung bei 71,4 % der Patienten erreicht.

Die ROC-Kurvenanalyse ergab Calcitonin-Grenzwerte für die Diagnose eines MTC von 7,9 pg/ml für Frauen und 15 pg/ml für Männer ($p < 0,001$). Die Sensitivität und Spezifität dieser Werte lag bei Frauen bei 95 % und 98 %, bei Männern bei 96 % und 97 %. Der Großteil der Tumore (77,2 %) waren T1a- und T1b-Tumore.

Ctn, pg/ml	Females (21.614 (73.1%))			Males (7968 (26.9%))		
	n	MTC, *n* (%)	CCH, *n* (%)	*n*	MTC, *n* (%)	CCH, *n* (%)
≤ 10	21.164	15 (0.07%)	18 (0.09%)	7.341	3 (0.04%)	11 (0.2%)
11 - 20	186	11 (5.9%)	39 (20.9%)	395	8 (2.0%)	54 (13.7%)
21 - 30	54	11 (20.4%)	9 (16.7%)	73	3 (4.1%)	29 (39.7%)
31 - 40	23	7 (30.4%)	4 (17.4%)	21	4 (19.0%)	6 (28.6%)
41 - 50	17	10 (58.8%)	3 (17.6%)	22	4 (18.2%)	10 (45.6%)
51 - 60	13	8 (61.5%)	2 (15.4%)	12	4 (33.3%)	5 (41.7%)
61 - 70	13	11 (84.6%)	1 (7.7%)	13	7 (53.8%)	2 (15.4%)
71- 80	11	8 (72.7%)	2 (18.2%)	6	5 (83.3%)	0
81 - 100	10	10 (100%)	0	2	2 (100%)	0
101 - 200	32	31 (96.9%)	0	19	14 (73.7%)	4 (21.1%)
> 200	91	90 (98.9%)	0	64	64 (100%)	0

Abb. 1: Correlation of mean properative calcitonin (Ctn) levels with the diagnosis of MTC and C-Cell hyperplasia (CCH) in 29.582 patients. Weber et al., Eur J Endocrinol. 2021; EJE-21-1015.R1. doi: 10.1530/EJE-21-1015 **(3)**.

Die Autoren schlussfolgerten, dass das Calcitonin-Screening die frühe Detektion eines MTC ermöglicht, was häufig in der Operation in einem nicht metastasierten Stadium resultiert und somit die Heilungsrate verbessert. Frauen mit Calcitonin-Werten > 7,9 pg/ml und Männer mit > 15 pg/ml ohne andere extrathyreoidale Quellen für ein erhöhtes Calcitonin sollten engmaschig beobachtet werden. Eine Schilddrüsenresektion ist angezeigt, wenn die Calcitoninwerte steigen und/oder im Ultraschall verdächtige Schilddrüsenläsionen zu sehen sind.

Kommentar: Ein Calcitonin-Screening vor Schilddrüsenoperationen wird in Deutschland entgegen der gültigen S2k-Leitlinien nur bei ca. 75 % der Patienten durchgeführt. Ein Calcitonin-Screening ist sinnvoll, die optimalen Grenzwerte zur verlässlichen präoperativen Diagnose eines MTC bedürfen aber weiterer Untersuchungen, insbesondere da die in dieser Studie bestimmten Grenzwerte deutlich niedriger liegen als die bisher basierend auf deutlich kleineren Fallzahlen angegebenen Grenzwerte von > 30 pg/ml für Frauen und > 60 pg/ml für Männer (Raue und Fank-Raue, Dtsch Ärztbl. Int 2018; 115:221).

5.1.2 Perioperatives Management

5.1.2.1 Patientenaufklärung mit 3D-Modell

In einer prospektiven randomisierten Studie (4) wurde der Nutzen eines personalisierten 3D-gedruckten Schilddrüsenmodells, dass die individuelle Pathologie des jeweiligen Patienten charakterisiert, untersucht. 53 Patienten, die sich einer Schilddrüsenoperation unterzogen, wurden zufällig zwei Gruppen zugeteilt, wobei die eine Gruppe mit und die andere Gruppe ohne 3D-Druckdmodell ihrer Schilddrüsenläsion über die Operation aufgeklärt wurde. Eine Deep-Learning Software zur Übertragung der Computertomographie-Daten und eine netzartige 3D-Modellierungstechnik wurden verwendet, um das personalisierte 3D-Modell zu fabrizieren. Die durchschnittliche 3D-Druckzeit war 260 Minuten, der durchschnittliche Preis für die Produktion des Modells war $4,23 ohne die Berechnung der erforderlich CT des Halses. Die Größe, Lokalisation und die anatomischen

Beziehungen des Tumors und der Schilddrüse konnten effektiv mit dem netzartigen 3D-Modell dargestellt werden (Abb. 2). Die Patientengruppe (n = 27), die anhand des personalisierten 3D-Modells für die Operation aufgeklärt wurde, zeigte eine signifikante Verbesserung in den vier, anhand eines Fragebogens überprüften Kategorien Verständnis der Erkrankung, Nutzen und Risiko der Operation und Zufriedenheit (alle $p < 0,05$) gegenüber den Patienten (n = 26) ohne Aufklärung mittels 3D-Modell. Die Autoren schlussfolgerten, dass ein personalisiertes 3D-gedrucktes Schilddrüsenmodell ein effektives Werkzeug ist, um das Patientenverständnis und seine Zufriedenheit im Rahmen des informierten Konsensprozesses zu verbessern (4).

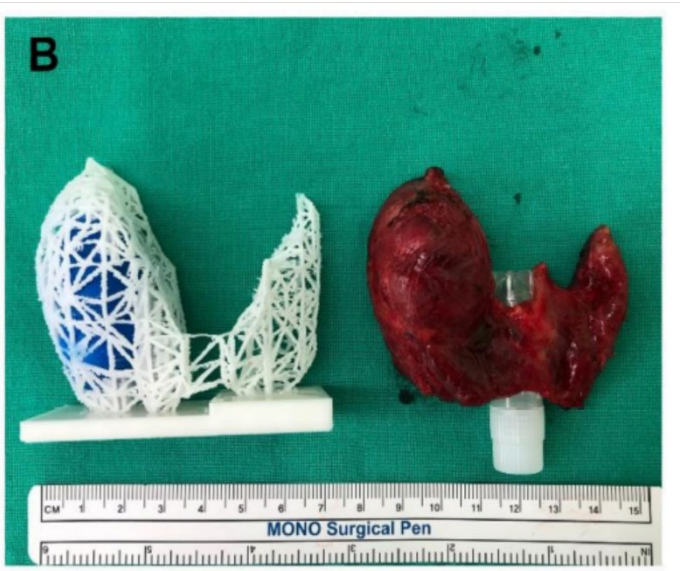


Abb. 2: Vergleich des 3D-Modells mit dem chirurgischen Präparat. Wie im 3D-Modell sieht man einen intraglandulären Tumor von vergleichbarer Größe und Form. Seok et al., J Pers Med .2021; 11: 74 (4).

Kommentar: Da Patientenbelange mehr und mehr in den Fokus rücken, ist dies ein durchaus innovativer, aber derzeit in Deutschland fraglich praktikabler Ansatz.

5.1.2.2 Prophylaktische Vitamin-D-Gabe vor Thyreoidektomie

Die totale Thyreoidektomie ist das häufigste Operationsverfahren bei Schilddrüsenerkrankungen. Die postoperative Hypokalzämie ist inzwischen die häufigste Komplikation. Diese verlängert den Krankenhausaufenthalt und beeinträchtigt die Lebensqualität. Ein niedriger Vitamin-D-Spiegel ist ein anerkannter Risikofaktor, aber der Nutzen einer präoperativen Vitamin-D-Gabe zur Vorbeugung einer postoperativen Hypokalzämie ist unklar. In der multizentrischen prospektiv-randomisierten Studie von Sonnenberg et al. (5) wurde daher der Effekt einer präoperativen Vitamin-D-Gabe vor einer totalen Thyreoidektomie untersucht. Patienten, bei denen eine totale Thyreoidektomie geplant war, erhielten in der Interventionsgruppe drei Tage vor der Operation bis zum Tag der Operation 2 x 0,5 µg Kalzitriol per os und keine Medikation in der Kontrollgruppe. Primärer Endpunkt war die Anzahl der Patienten ohne Hypokalzämie (Serumkalziumkonzentration < 2,0 mmol/l im postoperativen Verlauf). In der Zeit von 07/2014–03/2017 wurden an sechs Kliniken 287 Patienten rekrutiert, wovon 246 in die Endanalyse einbezogen werden konnten. Die Rate der postoperativen Hypokalzämien unterschied sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen

mit 29,2 % in der Interventionsgruppe gegenüber 33,6 % in der Kontrollgruppe (p = 0,546).

In der Interventionsgruppe war die Dauer der postoperativen Hypokalzämie mit median 3,5 gegenüber 7 Tagen allerdings kürzer (p = 0,016). Die Hypokalzämieraten der jeweiligen Studienorte variierten stark von 13,9–71,4 %. Wurden die Berechnungen auf Basis der Raten normokalzämer Patienten durchgeführt, so ergaben sich NNTs (number needed to treat) zwischen 3 und 16 Patienten (Abb. 3). Zentren mit einer höheren Hypokalzämierate können diese bereits mit der kurzen präoperativen Verabreichung von Vitamin D an nur wenigen Patienten senken.

	Hypokalzämierate	normokalzäme Patienten der Kontrollgruppe 3 Tage postoperativ	normokalzäme Patienten der Vitamin-D-Gruppe 3 Tage postoperativ	absolute Risiko-reduktion	NNT
Zentrum 1	41,5 %	90 %	70,6 %	−19,4 %	−5,2
Zentrum 2	20 %	84 %	90 %	6,3 %	16
Zentrum 3	62,5 %	60 %	93,3 %	33,3 %	3
Zentrum 4	71,4 %	40 %	66,7 %	26,7 %	3,8
Zentrum 6	16 %	91 %	98,1 %	6,7 %	15
alle Zentren	33,6 %	81 %	89 %	8 %	12,5

Abb. 3: Number needed to treat (NNT) um bei Patienten mit einer postoperativen Hypokalzämie eine normale Serumkalziumkonzentration am Entlassungstag zu erreichen. Sonnenberg et al., Dtsch Ätztbl Int. 2021; 118:799–805 (5).

Die Autoren schlussfolgerten daher aus der Studie, dass die kurzzeitige Verabreichung von Kalzitriol vor einer Thyreoidektomie zwar die Hypokalzämierate nicht beeinflusst, aber deren Dauer verkürzt.

Kommentar: Die Aussage dieses RCT ist aufgrund der erheblichen Spannbreite der postoperativen Hypokalzämierate zwischen den Zentren eingeschränkt. Dennoch kann die kurzfristige präoperative Vitamin-D-Gabe in Kliniken, welche häufig postoperative Hypokälzämien beobachten, ein einfaches Mittel ein, um den Behandlungsstandard zu verbessern. Es ermöglicht im Schnitt eine frühere Entlassung.

5.1.2.3 Prophylaktische präoperative Dexamethason-Gabe

Eine placebo-kontrollierte, randomisierte Doppelblind-Studie aus Pakistan **(6)** untersuchte, ob Dexamethason einen physiologischen Effekt auf die postoperative Hypokalzämie und die Stimmqualität nach Thyreoidektomie bei benigner Schilddrüsenpathologie hat. 192 Patienten (156 Frauen, durchschnittliches Alter 39 Jahre) wurden zwischen Januar 2014 und Dezember 2019 randomisiert. Die Dexamethasongruppe erhielt 8 mg Dexamethason 60 Minuten vor der Anästhesieeinleitung i. v., während die Kontrollgruppe 2 ml intravenöse Kochsalzlösung erhielt. Die primären Endpunkte waren der Nachweis einer Hypokalzämie und einer Stimmdysfunktion, welche als ein Wert < 50 im Voice-Analoge-Score (Scala 0–100 Punkte) definiert war. 96 Patienten wurden in jeden Studienarm randomisiert. Am dritten postoperativen Tag zeigten 4 von 96 Patienten (4,2 %) in der Kontrollgruppe und kein Patient (0 von 96) in der Dexamethasongruppe eine symptomatische Hypokalzämie. 24 Stunden post-

operativ wiesen 8 von 96 Patienten (8,3) in der Dexamethasongruppe und 32 von 96 Patienten (33,3 %) in der Kontrollgruppe eine Stimmdysfunktion auf. Insgesamt war die Rate einer symptomatischen Hypokalzämie 19 % niedriger in der Dexamethasongruppe als in der Kontrollgruppe (95 %-CI: 11,1–27,7 %). Die Rate der Stimmdysfunktionen war 25 % niedriger (95 %-CI: 13,7–35,7 %). Die Autoren schlussfolgerten, dass eine einzige präoperative Gabe von Dexamethason sicher und effektiv ist, um die Raten an postoperativen Hypokalzämien und Stimmdysfunktionen zu senken **(6)**.

Outcome	Group, No. (%)		Difference in proportion, % (95% CI)
	Dexamethasone (group A)	Placebo (group B)	
Hypercalcemia, postoperative			
24 h	12 (12.5)	35 (36.4)	24.0 (11.9 to 35.2)
3 d	0	4 (4.2)	4.2 (−0.44 to10.0)
Symptomatic hypercalcemia (24 h postsurgery)	0	18 (18.8)	18.8 (11.1 to 27.7)
Voice dysfunction (24 h postsurgery)	8 (8.3)	32 (33.3)	25 (13.7 to 35.7)

Abb. 4: Vergleich der Ergebnisse zwischen Dexamthason- und Placebogruppe. Dhari et al., JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2021; 147:866–870 **(6)**.

Kommentar: Dieser RCT bestätigt frühere Studien (1 RCT und 2 Beobachtungsstudien), dass eine präoperative Dexamethason-Gabe die Stimmdysfunktionen und die postoperative Hypokalzämie reduzieren kann.

5.1.2.4 Prophylaktische postoperative Sauerstoffgabe

Eine weitere prospektiv-randomisierte Studie untersuchte den Effekt einer hochkonzentrierten Sauerstofftherapie auf Stimmveränderungen und die Protektion der Nebenschilddrüsenfunktion nach Schilddrüsenresektion bei Ersteingriff wegen einem papillärem Schilddrüsenkarzinoms (7). Hierzu wurden 600 Patienten in eine experimentelle Gruppe (n = 300) und eine Kontrollgruppe (n = 300) randomisiert. Die Patienten in der experimentellen Gruppe erhielten eine hochdosierte Sauerstofftherapie mit 8 Liter/Minute für 6 kontinuierliche Stunden nach Eintreffen auf die periphere Station nach einer Thyreoidektomie, während die Patienten in der Kontrollgruppe lediglich 2 Liter O2/Minute für 6 kontinuierliche Stunden nach Eintreffen auf die periphere Station erhielten. Der postoperative Schmerzscore nach 6 Stunden war in der experimentellen Gruppe signifikant besser als in der Kontrollgruppe (1,07 versus 1,23), ebenso wie der PONV-Score nach 12 Stunden (0,09 versus 0,14, p = 0,024) und der Voice-Handicap-Index nach 24 und nach 48 Stunden (2,46 versus 3,43, p = 0,032), während die Nebenschilddrüsenfunktion nicht signifikant beeinflusst wurde.

Variable	Evaluationszeitpunkt	Testgruppe	Kontrollgruppe	p-Wert
PONV-Score (0-3)	12 Std. post OP	0,09 + 0,19	0,14 + 0,39	0,024
Schmerz Score (0-10)	12 Std. post OP	1,09 +0,64	1,20 + 0,73	0,041
VH-Index (0-40)	24 Std. post-OP	2,89 + 5,92	4,10 + 6,31	0,017
PTH (pmol/l	48 Std. post-OP	2,44 + 1,62	2,50 + 1,73	0,712
Ca (mmol/l)	48 Std. post-OP	2,18 + 0,16	2,19 + 0,37	0,686

Tab. 1: Vergleich der Variablen zwischen der hochdosierten O2-Testgruppe und der Kontrollgruppe. Zhou et al., Front Endocrinol. 2021; 12:595571 (7).

Die Autoren schlussfolgerten, dass eine hochkonzentrierte Sauerstoffgabe nach Schilddrüsenresektion sowohl das PONV wie auch die Schmerzen deutlich reduzieren kann und wahrscheinlich auch Stimmveränderungen positiv beeinflusst (7).

Kommentar: Diese große randomisierte Studie belegt, dass die postoperative Applikation von hochdosiertem Sauerstoff PONV-Symptome und Schmerzen, möglicherweise auch Stimmveränderungen, statistisch signifikant mildern kann. Die klinische Relevanz ist aber bei den geringen Unterschieden doch eher fraglich.

5.1.2.5 Postoperative sonographische Stimmbandkontrolle

Der laryngeale Ultraschall wird zunehmend häufiger genutzt, um die Stimmbandfunktion nach Schilddrüsen- und Nebenschilddrüsenoperation zu überprüfen. Die Sensitivität und der positive Vorhersagewert dieser Methode soll höher als 80 % sein. Nichtsdestotrotz ist die Visualisierungsrate der Stimmbänder gerade bei Männern schwierig, weswegen der Ultraschall bisher nicht als sonderlich attraktiv für die Stimmbandkontrolle der männlichen Patienten betrachtet wurde. Knyazeva et al. (8) haben nun den laryngealen Ultraschall mit einem Gelkissen (10 x 7x 5 mm) optimiert. Hierzu wurden retrospektiv 92 männliche Patienten mit unterschiedlichen Schilddrüsenpathologien einem laryngealen Ultraschall ohne und mit Gelkissen unterzogen. Die Visualisationsrate in der Gelkissen-Gruppe war mit 78 % deutlich höher als in der ohne Gelpad (35 %, $p < 0{,}0001$). Die Autoren schlussfolgerten daher, dass die Verwendung des Gelkissens die Visualisierung der Stimmbänder signifikant verbessert und daher v. a. bei männlichen Patienten routinemäßig angewendet werden sollte.

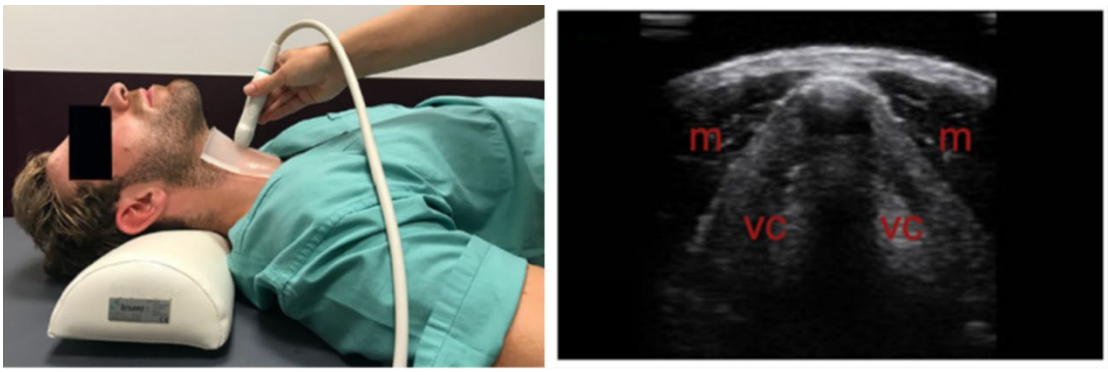


Abb. 5: Gelkissen und Ultraschallkopf im Einsatz und Ultraschallbild der Stimmbänder im B-Scan mit Gelkissen. vc vocal cords; m-strap muscle. Knyazewa et al., World J Surg. 2021; 45:1442–1445 (8).

5.1.2.6 Endoskopische Behandlung doppelseitige Recurrensparese

Eine beidseitige Stimmbandparese nach Schilddrüsenresektion ist glücklicherweise relativ selten, dennoch für den Patienten immer noch eine Katastrophe. Jahrzehntelang war die Tracheostomie die Methode der Wahl, um die Atemwege zu sichern. Rovò et al. (9) beschreiben in einer retrospektiven Studie die funktionellen Ergebnisse der endoskopischen Arytenoid-Abduktion-Lateropexy (EAAL) bei der bilateralen Stimmbandparese (BFFP). 61 Patienten mit einer BFFP und signifikanter Dyspnoe nach Schilddrüsen/Nebenschilddrüsenoperation wurden mittels unilateraler EAAL behandelt. Die maximale Phonationszeit,

die fundamentale Frequenz, der Voice-Handicap-Index, der Dysphonie-Severity-Index, Lebensqualität und der Pic-Inspiratory-Flow-Index wurden 18 Monate nach der EAAL bestimmt. Alle 61 Patienten hatten nach der EAAL eine stabile Atmung und keiner benötigte eine Tracheostomie. Bei 10 Patienten (16,4 %) kam es zu einer kompletten bilateralen Stimmbandrestitution mit normalen akustischen Parametern und bei 13 Patienten (21,3 %) kam es zu einer unilateralen, vollständigen Restitution ad integrum. Bei 15 Patienten (24,6 %) resultierte eine leicht kompromittierte Stimmqualität. Bei 12 Patienten (19,7 %) war keine signifikante Erholung der Stimmbandbeweglichkeit zu verzeichnen.

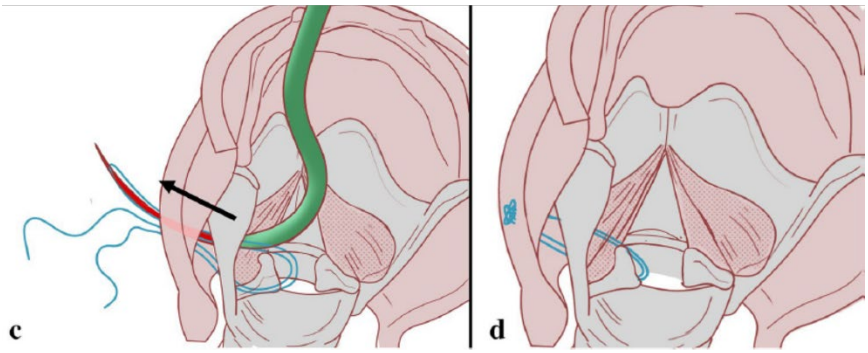


Abb. 6: c) after a repeated tilting of the arytenoid cartilage, the blade is pushed out above the voval process to the outer surface of the neck. d) the arytenoid cartilage is stablized in its maximally abducted position in a physiological manner. Rovo et al., Eur Arch Oto-Rhino-Larynol. 2021; 10-1007/s00405 (9).

Die Autoren schlussfolgerten, dass die EAAL den Regenerationsprozess des Stimmbandes nicht negativ beeinflusst und eine Reversibilität der phoniatrischen Parameter auf das physiologische Level erlaubt. Im Falle einer permanenten bilateralen Stimmbandparese resultiert dennoch eine sozial akzeptierte Stimmqualität und eine adäquate Einatmung.

Kommentar: Im Falle einer bilateralen Stimmbandparese nach Schilddrüsenoperation sollte man die EAAL im Hinterkopf haben und mit seinem HNO-Arzt als Therapiemöglichkeit erwägen.

5.1.3 OP-Technik

5.1.3.1 Anatomischer Verlauf des Nervus recurrens und Risiko einer Nervenverletzung

In einer internationalen Datenbank-basierten Studie (10) mit prospektiv gesammelten Daten, welche von der international Neuralmonitoring Studygroup (INMSG) durchgeführt wurde, wurden risiko-exponierte Recurrensnerven (nerves at risk, NAR) standardisiert bezüglich ihres anatomischen Verlaufs und, im Falle eines Signalverlustes beim Neuromonitoring (LOS), bezüglich des Mechanismus der neuronalen Verletzung untersucht. Hierzu wurden 1.000 NAR von 574 Patienten, welche an 17 Zentren von 12 Ländern in 5 Kontinenten durchgeführt wurde, untersucht. Eine höher als erwartete Rate, nämlich 23 % der NAR zeigte einen abnormalen anatomischen Verlauf. Ein LOS wurde in 3,5 % der NAR dokumentiert, wobei 34 % der LOS in Nerven mit einem atypischen Verlauf auftraten. Zugverletzungen waren die mit Abstand häufigste

Form (63 %) der NAR-Verletzung und deutlich weniger rekonvaleszent (62 %) nach 12 Monaten als in früheren Berichten.

Die Autoren schlussfolgerten, dass es eine häufiger als bisher gedachte Variabilität des anatomischen Verlaufes des Nervus recurrens gibt, welche das Risiko einer Nervenverletzung beeinflussen (10).

Kommentar: Die frühzeitige Darstellung des Nervus recurrens ist essenziell, um einen atypischen Verlauf zu erkennen und damit Nervschädigungen, insbesondere auch durch Zug, zu vermeiden.

5.1.3.2 Intermittierendes versus kontinuierliches intraoperatives Neuromonitoring (IONM)

Seit längerem wird postuliert, dass das kontinuierliche, dem intermittierendem intraoperativen Neuromonitoring (IONM) bezüglich der Prävention von Stimmbandnervenlähmungen überlegen ist. Prospektive randomisierte Daten fehlen allerdings bisher. Schneider et al. **(11)** berichteten über eine retrospektive Auswertung von 6.029 Patienten an einem Referenzzentrum, wovon 3.139 ein kontinuierliches und 2.890 ein intermittierendes IONM hatten.

Bezogen auf die Nervs at Risk (NAR 5.208 vs. 5.024) führte das kontinuierliche IONM zu einer 1,7-fach niedrigeren Rate an früh-postoperativen Recurrensparesen im Vergleich zum intermittierenden IONM (1,5 versus 2,5 %). Das resultierte in einer 30-fach niedrigeren Rate an permanenten Recurrensparesen nach kontinuierlichem IONM (0,02 % versus 0,6 %). Die multivariate Regressionsanalyse ergab, dass das kontinuierliche IONM die passagere und permanente Recurrenspares unabhängig um 1,8-fach (OR 0,56) bzw. 29,4-fach (OR 0,034) gegenüber dem intermittierenden IONM verringert. In der Gruppe mit kontinuierlichem IONM wurde eine permanente Recurrensparese pro 75 frühen Stimmbandlähmungen beobachtet, während diese Rate eine Parese pro 4,2 frühen Lähmungen nach dem intermittierendem IONM betrug. Zudem persistierten passagere Recurrensparesen 17,9-fach seltener nach kontinuierlichem als nach intermittierenden IONM.

	Intermittent IONM ($n = 2890$)	Continuous IONM ($n = 3139$)	$P^{\ddagger}$
Median age (years)*	53 (42–64)	54 (44–65)	0.001[§]
Sex ratio (M : F)	942 : 1948	1016 : 2123	0.850
Indication for initial operation	2078 (71·9)	2439 (77·7)	0.965
Benign nodular thyroid disease	1636 (78·7)	1923 (78·8)	
Thyroid cancer	318 (15·3)	375 (15·4)	
Graves' disease	124 (6·0)	141 (5·8)	
Indication for reoperation	812 (28·1)	700 (22·3)	< 0.001
Benign nodular thyroid disease	291 (35·8)	369 (52·7)	
Thyroid cancer	514 (63·3)	315 (45·0)	
Graves' disease	7 (0.9)	16 (2·3)	
Extent of neck surgery			< 0.001
Lobectomy without central neck dissection	803 (27·8)	993 (31·6)	
Lobectomy with central neck dissection	380 (13·1)	111 (3·5)	
Total thyroidectomy without central neck dissection	1343 (46·5)	1922 (61·2)	
Total thyroidectomy with central neck dissection	364 (12·6)	113 (3·6)	
Duration of operation (min)*	96 (69–132)	111 (85–145)	< 0.001[§]
Surgical complications			
Early postoperative vocal cord palsy	124 (4·3)	78 (2·5)	< 0.001
Permanent vocal cord palsy	29 (1·0)	1 (0.03)	< 0.001
Rebleeding[†]	57 (2·0)	51 (1·6)	0.309
Wound infection[†]	12 (0.4)	9 (0.3)	0.397

Values in parentheses are percentages unless indicated otherwise; *values are median (range). [†]Requiring reoperation. IONM, intraoperative nerve monitoring. [‡]χ^2 test, except [§]Mann–Whitney–Wilcoxon rank-sum test.

Abb. 7: Klinische Charakteristika und Komplikationen entsprechend des Typs des IONM. Schneider et al., Br. J Surg. 2021; 108:566–573 **(11)**.

Die Autoren schlussfolgerten daher, dass das kontinuierliche IONM dem intermittierenden IONM bei der Prävention einer Stimmbandlähmung überlegen ist **(11)**.

Kommentar: Es mehren sich die Daten, die eine Überlegenheit des kontinuierlichen gegenüber dem intermittierenden IONM andeuten. Letztlich bleibt zu hoffen, dass die prospektiv-randomisierte multizentrische CITY-Studie gefördert wird, um diesen Eindruck zu verifizieren.

5.1.3.3 Vermeidung bilateraler Recurrensparese durch IONM

In einer weiteren retrospektiven Studie wurde der Effekt des IONM auf die Verletzung des N. recurrens in der Schilddrüsenchirurgie mit besonderem Fokus auf die bilaterale Parese und deren Häufigkeit untersucht. Hierzu wurden von Smaxwil et al. **(12)** eine retrospektive Analyse der prospektiv dokumentieren Daten zwischen 2000 und 2019 an einem tertiären Zentrum untersucht. Das IONM wurde 2000 eingeführt, seit 2010 wurde das Abbrechen der Operation im Falle einer geplanten bilateralen Operation gefordert, wenn ein nicht-transienter Verlust des Neuromonitoring-Signals (LOS) auf der ersten Seite auftrat, um eine bilaterale Recurrensparese zu verhindern. Von 22.527 im Zeitraum operierten Patienten hatten 65 (0,28 %) eine bilaterale Recurrensparese. Die Rate der bilateralen Recurrensparesen nahm allerdings von 0,44 vor 2010 auf 0,09 nach 2010 ab ($p < 0,001$). Die Autoren schlussfolgerten, dass das IONM zu einer reduzierten Rate postoperativen bilateralen Recurrensparesen führt, wenn man die Strategie verfolgt, bei einem LOS nach der ersten Seite die Operation zu beenden.

Kommentar: Diese Ergebnisse der Studie unterstützen klar die Empfehlung in der aktuellen S2k-Leitlinie zur operativen Therapie der benignen Struma. Bei einem LOS der ersten Seite muss man daher inzwischen schon sehr gut begründen können, warum man auf der anderen Seite weiter operiert.

5.1.3.4 Darstellung mit IONM des N. laryngeus superior

Eine weitere Studie untersuchte im Rahmen einer prospektiv-randomisierten, unizentrischen Studie die Ergebnisse nach visueller Identifikation mit IONM versus keine Darstellung des externen Astes des Nervus laryngeus superior (13). 140 Patienten wurden der Testgruppe mit visueller und funktionaler Identifikation des Nervus laryngeus superior (EBSLN) und 138 Patienten der Kontrollgruppe ohne Darstellung des EBSLN zugelost. In der Testgruppe wurden 170 Nerven (60,7 %) mit Hilfe des IONM visualisiert. 6 (4,3 %) Patienten in der Testgruppe und 37 (26,8 %) in der Kontrollgruppe zeigten am Ende der OP keine Antwort im IONM auf die Stimulation des sternolaryngealen Dreiecks als Hinweis auf eine Schädigung des EBSLN ($p < 0,001$).

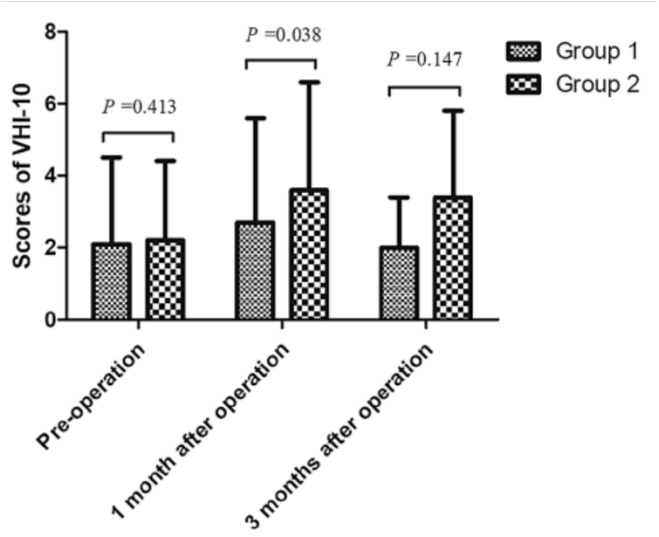


Abb. 8: Scores of the Voice Handicap Index-10 (VHI-10) in the study group 1 and the control group 2. Yuan et al., Updates Surg. 2021; doi 10.1007/s13304 (14).

Der Voice-Handicap-Index-10 (VHI-10) war in der Studiengruppe 1 Monat (2,7 (0–11) vs. 3,6 (0–17); p = 0,038) und 3 Monate (2,0 (0–9) vs. 4,4 (0–15); p = 0,147) nach der Operation besser als in der Kontrollgruppe. Die Autoren schlussfolgerten daher, dass die visuelle und funktionelle Identifikation des EBSLN während einer Schilddrüsenoperation notwendig sein könnte, um die strukturelle Integrität und motorische Aktivität des Nervens zu schützen (13).

Kommentar: Die Unterschiede im VHI-10 sind nach 3 Monaten klinisch eher wenig relevant, so dass basierend auf diesen Daten das Monitoring des EBSLN nicht gefordert werden kann.

5.1.3.5 Autofluoreszenz (Near-Infrarotlicht-Angiographie) der Nebenschilddrüsen

Das intraoperative Imaging der Nebenschilddrüsen wurde entwickelt, um das Risiko einer Nebenschilddrüsenverletzung während einer Schilddrüsenresektion zu reduzieren. Diese neue Modalität basiert im Wesentlichen auf den intrinsischen Autofluoreszenz der Nebenschilddrüsen nach Near-Infrarotlicht-Exposition. Die erste hierzu publizierte prospektiv-randomisierte Studie war sehr vielversprechend. Papavramidis et al. **(14)** führten nun eine weitere geblindete, randomisierte kontrollierte Studie an Patienten durch, die sich zwischen Dezember 2019 und März 2020 einer totalen Thyreoidektomie unterzogen. Diese Patienten wurden in die Gruppen mit Near-Infrarot-Autofluoreszenz-Imaging (NIR) bzw. ohne (non-NIR) randomisiert. Die Nebenschilddrüsenfunktion wurde präoperativ und 24 Stunden postoperativ durch Messung des Parathormons und Calcium im Serum bestimmt. 180 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen, 90 in der NIR und 90 Patienten in die non-NIR-Gruppe. Die nicht intendierte Nebenschilddrüsenexzisionsrate war in der Non-NIR-Gruppe 28,9 % und in der NIR-Gruppe 14,4 % (p = 0,02). Des Weiteren reduzierte NIR das Risiko von Nebenschilddrüsengewebe am Präparat, was zur Pathologie eingesendet wurde (Relativ-Risk 0,51, 95 %-CI: 0,28–0,92; p = 0,02). Allerdings führte die NIR nicht zu einer Reduktion des postoperativen passageren Hypoparathyreoidismus (27,4 vs. 22,4 %, p = 0,79) bzw. der Hypokalzämierate (3,3 % vs. 5,6 %, p = 0,43).

	NIR ($N = 90$)	Non-NIR ($N = 90$)	p value
Age (years)	48.4 (14.6)	45.73 (13.6)	0.21
Males (%)	27 (30%)	20 (22.2%)	0.31
Patients with fragment of parathyroid tissue in specimen (%)	13 (14.4)	26 (28.9)	**0.02**
Patients with postoperative hypocalcemia (%)	3 (3.3)	5 (5.6)	0.43
Patients with postoperative hypoparathyroidism (%)	25 (27.8)	22 (22.4)	0.79
Calcium preoperatively (mg/dl)	9.68 ± 0.29	9.7 ± 0.33	0.54
Calcium postoperatively (mg/dl)	8.85 ± 0.50	8.87 ± 0.50	0.76
PTH preoperatively (pg/ml)	60.55 ± 20.19	57.68 ± 24.48	0.39
PTH postoperatively (pg/ml)	30.06 ± 17.27	33.68 ± 18.7	0.17

Abb. 9: Patients‘ descriptive characteristics. Paravramidis et al., Endocrine. 2021; 72:546–552 **(14)**.

Jin und Cui (15) führten eine weiter, nicht-bestätigende randomisierte Studie durch, um zu klären, ob die postoperative Messung des Kalziums und Parathormons im Serum sowie die orale Substitution von Kalzium und Vitamin D weggelassen werden können, wenn bei einem Patienten zumindest eine gut perfundierte Nebenschilddrüse mittels NIR intraoperativ dargestellt wurde. Patienten mit zumindest einer gut perfundierten Nebenschilddrüse in der NIR wurden in eine Testgruppe ohne Substitution von Kalzium und/oder Vitamin D sowie eine Kontrollgruppe mit systematischer oraler Kalzium- und Vitamin-Substitution (3 x 1.000 mg/d Calciumcarbonat plus 2 x 0,5 µg/d für 30 Tage) randomisiert. Die Serumwerte des Kalziums und Parathormons wurden am 1. und 30. postoperativen Tag gemessen und zwischen den Gruppen verglichen. 56 von 68 untersuchten Patienten hatten zumindest eine gut perfundierte Nebenschilddrüse in der NIR und wurden randomisiert. Es zeigten weder am 1. noch 30. postoperativen Tag signifikante Unterschiede des Serumkalziums und Parathormons zwischen den beiden Gruppen.

Die Autoren schlussfolgerten, dass bei Patienten mit einer intraoperativ durch NIR nachgewiesenen, gut perfundierten Nebenschilddrüse sowohl auf die routinemäßige postoperative Messung des Kalziums und Parathormons, wie auch die systematische orale Substitution von Kalzium und Vitamin D verzichtet werden kann.

	Control group (n = 28)	**Test group (n = 28)**
Calcium (mmol/L)[a]		
POD 1	2.231 (0.013)	2.230 (0.012)
POD 30	2.312 (0.025)[c]	2.308 (0.024)
PTH (pmol/L)[a]		
POD 1	3.212 (1.291)	3.208 (1.287)
POD 30	4.321 (1.281)[c]	4.314 (1.283)

Abb. 10: Vergleich der Ca- und PTH-Werte im Serum zwischen Test- und Kontrollgruppe. Norm 1,6–6,9 pmol/l. Jin and Cui, Endocr Pract. 2020; 26:1469–1476 (15).

Eine weitere Studie von Bellier et al. untersuchte, inwieweit die Verwendung der NIR die Identifizierung versehentlich resezierter Nebenschilddrüsen und damit

deren Reimplantation erlaubt (16). Hierzu wurden 116 Lobektomien, die bei 70 konsekutiven adulten Patienten durchgeführt wurden, retrospektiv analysiert. Jedes Lobektomiepräparat war nach der Resektion mittels NIR gescannt worden. Jeder Autofluoreszenz-Spot wurde vom Chirurgen inspiziert und nachfolgend vom Pathologen untersucht. Die Resultate der makroskopischen und mikroskopischen Diagnose wurden verglichen. Insgesamt wurden auf den 116 Präparaten 24 Fluoreszenz-Spots erkannt, wovon 13 vom Chirurgen als Nebenschilddrüsen interpretiert wurden. Der Pathologie bestätigte die chirurgische Diagnose, aber entdeckte 15 zusätzliche Nebenschilddrüsen, die vom Chirurgen nicht erkannt wurden. Die Autoren schlussfolgerten aus ihrer Untersuchung, dass die NIR eines Schilddrüsenpräparates eine sichere und schnelle nicht-invasive Methode ist, um akzidentell entfernte Nebenschilddrüsen zu erkennen und diese dann zu autotransplantieren.

Kommentar: Die NIR der Nebenschilddrüsen ist ein neues intraoperatives Modul, das wahrscheinlich die Rate eines postoperativen Hypoparathyreoidismus reduzieren kann. Allerdings ist das Kosten/Nutzen-Verhältnis noch nicht eindeutig geklärt, insbesondere da die Anschaffungskosten relativ hoch sind. Von daher wird es von vielen endokrinen Chirurgen derzeit noch nicht routinemäßig angewendet.

5.1.3.6 Stammnahe Ligatur der A. thyreoidea inferior

Einige frühere Studien wiesen darauf hin, dass die stammnahe Ligatur der Arteria thyreoidea inferior mit einem erhöhten Risiko für einen postoperativen Hyperparathyreoidismus im Vergleich zur kapselnahen Ligatur der Endäste eingeht. Waseem et al. (17) führten in einem tertiären Zuweisungszentrum eine prospektiv-randomisierte Studie durch, um dies zu überprüfen. 319 Patienten wurden zufällig auf die trunkale Ligatur der Arteria thyreoidea inferior (ITA, n = 177) oder aber kapselnahe Ligatur der Endäste (non-ITA, n = 162) verteilt. Die primären Endpunkte waren die Kalzium- und Parathormonwerte im Serum am 2. postoperativen Tag, sowie nach 1, 3, 6 und 12 Monaten. Die Studie zeigte einen signifikanten Unterschied in der Inzidenz der transienten Hypokalzämie bei Patienten, die eine trunkale Ligatur hatten (22,9 vs. 3,1 %; $p < 0,05$). 36 Patienten der trunkalen ITA-Ligaturgruppe benötigten eine orale Kalzium- und Vitamin-D-Substitution gegenüber nur 5 Patienten aus der nicht-ITA-Ligationsgruppe ($p < 0,05$). Allerdings war die Rate an permanentem Hypoparathyroidismus in beiden Gruppen gleich (0 %). Bemerkenswert war, dass die Rate an transienten wie auch permanenten Recurrensparesen in der ITA-Gruppe signifikant höher war (10,8 und 1,9 %) als in der non-ITA-Gruppe (3,7 % und 0,6, alle $p < 0,02$). Die Autoren schlussfolgerten aus dieser bisher größten randomisierten Studie zu dieser Thematik, dass die Dissektion entlang der Schilddrüsenkapsel die passagere Nebenschilddrüsenfunktion und auch die Funktion des N. recurrens weniger beeinträchtigt als die trunkale Ligatur der A. thyreoidea inferior (17).

Kommentar: Die kapselnahe Durchtrennung der Endäste der ATI ist der stammnahen Ligatur, wenn technisch möglich, vorzuziehen.

5.1.3.7 Anwendung von Instrumenten zur Gefäßversiegelung

Diverse kleinere Studien haben postuliert, dass das Ligasure small jaw device (LSJ) Operationszeit und den intraoperativen Blutverlust bei Patienten mit

Thyreoidektomie reduziert. Die Evidenz ist allerdings relativ gering, was die postoperativen Komplikationen angeht. Deswegen haben Gröndal et al. (18) an einer großen Kohorte retrospektiv Unterschiede bei intra- und postoperativen Komplikationen zwischen dem Gebrauch des LSJ und der konventionellen Technik untersucht. Eine multivariate Analyse wurde durchgeführt, um bezüglich potenzieller Confounders zu adjustieren. Insgesamt 3.710 Patienten, die sich zwischen 2001 und 2017 einer Thyreoidektomie unterzogen, wurden ausgewertet. Von diesen wurden 2.336 konventionell operiert und 1.010 Patienten unter Gebrauch des LSJ. Die Patientengruppen waren gut ausbalanciert, wobei Patienten, die mit LSJ operiert wurden, älter waren und eine höhere Rate an malignen Erkrankungen aufwiesen. Verglichen mit der konventionellen Technik war das LSJ mit einer geringeren postoperativen Drainagemenge (OR 0,4, p = 0,02) und einer geringeren postoperativen Nachblutungsrate (OR 0,3, p = 0,02) assoziiert. Das LSJ war zudem assoziiert mit einer diskret kürzeren Operationszeit (-12 Minuten) und etwas geringerem intraoperativem Blutverlust -52 ml) verglichen mit der konventionellen Technik. Die Raten für Recurrensparese und Hypoparathyreoidismus waren in beiden Gruppen gleich.

	Conventional technique ($n=86$)	LSJ ($n=47$)	p-value (univariate analysis)	β-coef./OR (multivariate analysis)[#]	p-value
Operation duration, min[a]	146 (95% CI 132 to 162)	137 (95% CI 118 to 158)	0.42	− 10.6 (95% CI − 47.1 to 25.9)[A]	0.57
Intraoperative blood loss, ml[b]	135 (95% CI 105 to 173)	62 (95% CI 43 to 88)	0.0004	− 37.8 (95% CI − 99.5 to 24.0)[A]	0.23
Postoperative haemorrhage, n[c]	7 (8.1%)	1 (2.1%)	0.26	0.4 (95% CI 0.04 to 3.5)[B]	0.38
Postoperative drainage, n[d]	25 (41.0%)	16 (34.0%)	0.46	0.6 (95% CI 0.2 to 1.7)[B]	0.37
Postoperative infection, n[e]	0 (0.0%)	3 (6.4%)	0.04	–[C]	–
Length of hospital stay, days[f]	4 (3–6)	4 (3–5)	0.68	0.1 (95% CI − 0.9 to 1.0)[A]	0.90
Permanent RLN palsy, n[g]	7 (8.4%)	2 (4.3%)	0.49	0.5 (95% CI 0.1 to 2.6)[B]	0.39

Abb. 11: Procedural and follow-up endpoints. Gröndal et al., Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol. 2021; 278:4491–4500 (18).

Die Autoren schlussfolgerten, dass das LSJ mit einer geringeren Rate an postoperativen Nachblutungen assoziiert ist, wobei die Reduktion der Operationszeit und des intraoperativen Blutverlustes gering ausgeprägt war (18).

5.1.3.8 Alternative Zugangswege zur Schilddrüse

In den letzten drei Jahren wird die „transoral endoscopic thyreoidectomy vestibular approach (TOETVA)“ vor allem Asien und in Nordamerika zunehmend populär. Wang et al. (19) führten nun eine auf 6 nicht randomisierenden Studien mit insgesamt 1.151 Patienten basierende Metaanalyse durch, um die Ergebnisse der TOETVA mit der konventionellen offenen Thyreoidektomie (COT) zu vergleichen. Diese Metaanalyse zeigte, dass die TOETVA-Gruppe eine signifikant längere Operationszeit (durchschnittliche Differenz 66 Minuten, 95 %-CI: 35,22–96,65; p < 0,001) hatte, während die anderen postoperativen Parameter wie Hyperparathyreoidismus, Nachblutung und Recurrensparese keine signifikanten Unterschiede aufwiesen.

Die Autoren schlussfolgerten daher, dass die TOETVA eine machbare und sichere Methode für die Behandlung von Patienten mit gutartigen Schilddrüsenerkrankungen und selektionierten, differenzierten Schilddrüsenkarzinomen ist (19).

Kommentar: Die TOETVA ist eine machbare, alternative OP-Methode mit einem unästhetischen Zugangsweg, das kosmetische Ergebnis ist sehr gut. Im StudoQ/Thyroid-Register der DGAV waren Ende 2021 von über 50.000 Schilddrüsen-OPs allerdings weniger als 50 TOETVA-OPs dokumentiert, so dass dieses Verfahren bisher in Deutschland keine Rolle spielt.

5.1.3.9 Perkutane Ablation von benignen Schilddrüsenknoten

Für die Behandlung benigner Schilddrüsenknoten etabliert sich zunehmend die thermale Ablation als Alternative zur konventionellen Schilddrüsenresektion. Jin et al. **(20)** randomisierten 450 Patienten mit benignen Schilddrüsenknoten, entweder in die Gruppe der thermalen Schilddrüsenablation (n = 225) oder aber die Gruppe operative Schilddrüsenresektion (n = 225). Einschlusskriterien waren: gutartige Schilddüsenknoten > 2 mm von der Kapsel entfernt, Knotendurchmesser ≤ 2 cm, 2x FNAC mit benigner Zytologie, Kompression der Trachea und/oder ästhetisches Problem. Die Patientenzufriedenheit und methodenspezifische Lebensqualität wurden mit dem „Thyroid Specific Quality-of-Life"-Fragebogen 15 Monate nach der Randomisierung gemessen und als primärer Endpunkt definiert. Zudem wurden methodenspezifische Komplikationen dokumentiert und verglichen. 15 Monate nach Randomisierung waren mehr Patienten in der Ablationsgruppe mit dem Ergebnis vollkommen zufrieden als Patienten in der operierten Gruppe (80 % versus 56 %, p = 0,01). Mehr Patienten in der Ablationsgruppe hatten den optimalen Thyroid-specific-QLS-Score von 410 als Patienten in der operierten Gruppe (68 % versus 32 %, p < 0,01). 8 von 209 Patienten (4 %) der Operationsgruppe und 6 von 208 Patienten (3 %) in der Ablationsgruppe hatten zumindest eine schwere postoperative Komplikation (p < 0,05).

	CT (*n* = 225)	**TTA** (*n* = 225)	**AES** (95% CI)	***P* value**
Satisfaction	..	..	2.52* (1.82–3.41)	<0.0001
Totally satisfied	100/177 (56%)	139/175 (80%)	..	..
Generally satisfied	31 (18%)	18 (10%)	..	..
Fairly satisfied	17 (10%)	10 (6%)	..	..
Fairly, generally or totally dissatisfied	29 (16%)	8/175 (5%)	..	..
Overall satisfaction (fairly, generally, or totally satisfied)	167/195 (86%)	192/197 (97%)	11.8‡ (5.0–14.3)	0.00082
Total Thyroid-Specific Quality of Life score	..	..	0.34* (0.21–0.45)	<0.0001
410	54/170 (32%)	113/165 (68%)	..	..
307.6–409.9	56/170 (33%)	30/165 (18%)	..	..
205.1–307.5	41/170 (24%)	16/165 (10%)	..	..
205	19/170 (11%)	6/165 (4%)	..	..
Secondary outcomes				
Peculiar sense in throat	19/175 (11%)	35/175 (20%)	0.31* (0.20–0.49)	<0.0001
Dysphagia	4/142 (3%)	9/124 (7%)	0.32* (0.23–0.45)	<0.0001
Compression on trachea	1/135 (<1%)	6/129 (5%)	0.14* (0.07–0.21)	<0.0001
Hoarseness	1 (<1%)	0	0.81* (0.32–1.59)	0.87
Recommend treatment to friend	63/198 (32%)	189/201 (94%)	0.38* (0.31–0.49)	<0.0001

Abb. 12: Primary and secondary outcomes at the 15th postoperation months. Jin et al., Euro J Endocrinol. 2021; 184: 131–141 **(20)**.

Die Zeit, um eine messbare Volumenreduktion zu erreichen, war wie erwartet in der Ablationsgruppe länger (90 % nach 18 Monaten).

Die Autoren schlussfolgerten, dass die thermale Ablation von benignen Schilddrüsenknoten bezüglich der Patientenzufriedenheit und der postoperativen Lebensqualität der konventionellen Schilddrüsenresektion überlegen ist und damit für benigne Schilddrüsenknoten definitiv eine Alternative zur Operation darstellt **(20)**.

Zum gleichen Ergebnis kam ein systematischer Review von Muhammad et al. (21). Hierzu wurden die Datenbanken PubMed, Embase und Web of Science systematisch nach Artikeln zur thermalen Radiofrequenzablation (RFA) der Schilddrüse bis zum April 2020 untersucht. 75 Studien erfüllten die Einschlusskriterien und wurden in den Review eingeschlossen. 35 Studien fokussierten auf die Ablation solider Knoten, 12 Studien auf zystische und 10 Studien auf hyperfunktionelle Schilddrüsenknoten, wobei 18 Studien bezüglich differenzierter Schilddrüsenkarzinome publiziert wurden. Der systematische Review kam zu dem Schluss, dass die RFA von Schilddrüsenknoten eine effektive und sichere Alternative zur Chirurgie bei Hochrisikopatienten mit gutartigen Schilddrüsenknoten und selektionierten Schilddrüsenkarzinomen ist. Allerdings sind prospektive randomisierte Studien mit einer längeren Nachbeobachtung erforderlich, um die Indikationen dieser Methodik zu validieren.

Kommentar: Chirurgen sollten sich mehr mit dieser Behandlungsoption auseinandersetzen bzw. diese ggf. sogar selbst durchführen, da diese eine veritable Alternative für selektionierte Patienten mit benignen Schilddrüsenknoten darzustellen scheint.

5.1.3.10 Embolisation der Knotenstruma

In 2002 wurde erstmals die erfolgreiche arterielle Embolisation bei wenigen Patienten mit einer Basedow-Struma beschrieben (Xiao et al. 2002). Neben einer erfolgreichen Behandlung der Hyperthyreose bei ca. 2 Drittel der Patienten zeigte sich als Nebeneffekt auch eine bedeutende Volumenreduktion der Schilddrüse. Diesem sekundären Effekt wurde bisher kaum Aufmerksamkeit geschenkt. Daher wurde nun von Yilmaz et al. (22) in einer unizentrischen retrospektiven Kohortenstudie die Effektivität und Sicherheit der transarteriellen Embolisation (TAE) als Behandlungsoption von unilateralen und kontralateralen Knotenstrumen untersucht. Einschlusskriterien waren: einzelne Knoten > 5 cm und/oder intrathorakale Ausdehnung oder bilaterale Koten, die Kompressionssymptome oder kosmetische Probleme verursachten. Die FNAC durfte die Bethesda-Kategorie 3 nicht überschreiten. Zwischen 2015 und 2020 wurden 56 konsekutive Patienten mit einer Knotenstruma einer TAE zugeführt. In Gruppe A waren 20 Patienten mit einem unilateralen dominanten Knoten (5–11 cm) und in Gruppe B waren 36 Patienten mit bilateralen Knoten. Bei 56 Patienten wurden 145 der 146 Schilddrüsen-Arterien erfolgreich embolisiert. 6 Monate nach TAE zeigte das durchschnittliche Knotenvolumen eine Reduktion von 80 ml auf 25 ml, das durchschnittliche Schilddrüsenvolumen von 147 auf 62 ml, die durchschnittliche intrathorakale Ausbreitung von 32 auf 16 ml (alles $p < 0,01$). Bei 2 Patienten (4.3 %) traten bedeutende Komplikationen auf (Hämatom Leiste, hyperthyreote Krise). Von den 22 hyperthyreoten Patienten waren 19 (86 %) 6 Monate nach der TAE ohne Medikation euthyreot. Der ThyPRO-Lebensqualitäts-Score ($n = 51$) verbesserte sich zudem signifikant nach der Intervention (155 vs. 70). Die Autoren schlussfolgerten, dass die TAE der Knotenstruma eine sichere und effektive Methode zur Volumenreduktion und Symptombesserung darstellt (22).

Volume and score	Value before treatment	Value after treatment	*P* value
Thyroid volume in 32 Group B patients (mL)	147.0 ± 85.9 (50–635)	62.6 ± 31.9 (20–180)	<.001
Single/dominant nodule volume in 19 Group A patients (mL)	80.2 ± 46.7 (40–220)	25.0 ± 15.3 (9–70)	<.001
Intrathoracic extension (mm) in 45 patients	31.7 ± 19.8 (12–90)	15.9 ± 10.3 (5–50)	<.001
ThyPRO scores (51 patients)	155.4 ± 47.3 (45–246)	70.4 ± 21.2 (27–130)	<.001
Goiter scores (51 patients)	155.7 ± 46.8 (56–246)	70.3 ± 21.3 (28–129)	<.001
Hyperthyroid scores (51 patients)	73.1 ± 40.2 (23–210)	49.2 ± 22.4 (23–120)	<.001
Appearance scores (51 patients)	173.8 ± 56.9 (43–289)	75.4 ± 22.9 (33–120)	<.001

Note–Values are n (%), mean ± SD (range).
ThyPRO = thyroid-related patient-reported outcome.

Abb. 13: Volume and score changes in Group A and B patients following thyroid artery embolisation. Yilmaz et al., J Vasc Interv Radiol. 2021; 32:1449–1456 (22).

Kommentar: Die TAE einer großen (retrosternalen) Knotenstruma sollte man beim älteren Risikopatienten als Therapiealternative im Hinterkopf haben.

5.1.4 Schilddrüsenkarzinom

5.1.4.1 Aktive Beobachtung von „low-risk“ differenzierten Schilddrüsenkarzinomen

Die aktive Beobachtung (AS) von „low-risk“ differenzierten Schilddrüsenkarzinomen mit seriellen Ultraschalluntersuchungen ist eine relativ neue Behandlungsoption in der westlichen Welt. Pitt et al. (23) überprüften in den USA durch einen Fragebogen, inwieweit diese AS angenommen wird und mit welchen Faktoren dies assoziiert ist. Hierzu wurden Endokrinologen und Chirurgen der amerikanischen Medical Association zwei hypothetische Fälle, die sich für eine AS eigneten, zugeschickt und um eine standardisierte Beantwortung gebeten. Nur 464 (33,3 %) der angeschriebenen Kollegen antworteten. Kollegen, die das Konzept der AS nicht annahmen (Non-Adopters 45,7 %), arbeiteten signifikant seltener in einem akademischen Umfeld, sahen seltener mehr als 25 Patienten mit Schilddrüsenkarzinom/Jahr, kannten seltener die anzuwendenden Leitlinien, hatten seltener die erforderlichen Ressourcen für die AS und wussten seltener zu bestimmen, ob ein Patient für eine AS geeignet ist oder nicht (alles $p < 0,05$) verglichen mit den Kollegen, die das Konzept der AS praktizierten. Die Autoren schlussfolgerten aus ihrer Umfrage, dass eine flächendeckende Implementation und Anwendung der AS eine hohe Aufmerksamkeit und Aufklärung bei Patienten und Ärzten erfordert.

5.1.4.2 Operationsausmaß beim „low-risk“ gut differenzierten Schilddrüsenkarzinom

Nach wie vor ist das Ausmaß der Schilddrüsenresektion bei Patienten mit gut differenziertem Schilddrüsenkarzinom (WDTC) und gering oder intermittierendem Risiko (T1, T2, N0/Nx), nämlich entweder totale Thyreoidektomie (TT) oder Hemithyreoidektomie (HT), ein kontrovers diskutiertes Thema. Ohne Frage könnte eine randomisierte kontrollierte Studie am ehesten diese Frage lösen. Eine solche Studie ist allerdings aufgrund des exzellenten Langzeitüberlebens, der dadurch bedingten sehr großen Zahl an benötigten Patienten und der erforderlichen, sehr langen Nachbeobachtungszeit faktisch nur sehr schwierig durchzuführen. Eine Alternative zu einem RCT ist eine „Propensitiy-Score-Matched“-Analyse. Eine solche wurde von Matsuura et al. (24) durchgeführt, um herauszufinden, ob Patienten mit einem T1/T2, N0/NX WDTC nach TT oder HT

ein vergleichbares Langzeitergebnis haben. Hierzu wurden aus einer institutionellen Datenbank 6.259 Patienten mit einem WDTC über einen Zeitraum von 30 Jahren identifiziert, wovon 3.756 Patienten mit „Low-Risk"-Tumoren entweder mittels TL (n = 943) oder TT (n = 2.813) behandelt wurden. Entsprechend der Matched-Propensity-Score-Analyse wurden 918 TL-Patienten mit 918 TT-Patienten verglichen. In keiner der beiden Gruppen wurde postoperativ eine Radiojodtherapie appliziert. Zwischen beiden Gruppen zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich des 10-Jahres-Gesamtüberlebens (92,2 versus 91,3 %, p = 0,96), des krankheitsspezifischen 10-Jahresüberlebens (100 % versus 99,1 %, p = 0,19) oder des rezidivfreien 10-Jahresüberlebens (99,5 % versus 98,3 %, p = 0,079).

Die Autoren schlussfolgerten daher, dass für Patienten mit einem intrathyreoidalen WDTC < 4 cm mit niedrig oder intermittierenden Risiko die HT der TT vergleichbare Langzeitergebnisse liefert.

5.1.4.3 Prophylaktische zentrale Lymphadenektomie bei papillären Schilddrüsenkarzinom (PTC)

Die Effektivität der prophylaktischen Lymphknotendissektion im zentralen Kompartment (pCND) bei einem PTC wird ebenfalls nach wie vor kontrovers diskutiert. Ahn et al. **(25)** führten daher eine prospektiv-kontrollierte randomisierte Studie durch, um die Effektivität und Sicherheit der pCND bei Patienten mit papillärem Schilddrüsenkarzinom zu überprüfen. Hierzu wurden 101 Patienten (Alter 20–70 Jahre) mit einem kleinen, nicht invasivem PTC ohne klinischen Hinweis auf Metastasen (cT1/T2N0) zwischen 2015 und 2017 randomisiert. Von 101 eingeschlossenen Patienten hatten 50 Patienten eine totale Thyreoidektomie (TTX) und 51 Patienten eine totale Thyreoidektomie mit prophylaktischer zentraler Lymphknotendissektion (TTx+pCND). Keiner der Patienten erlitt nach einer Nachbeobachtung von 46 Monaten ein Rezidiv. Es zeigte sich kein Unterschied bezüglich der Inzidenz von Komplikationen. Allerdings wurden mehr Patienten in der Gruppe mit TTx+pCND hochgestuft auf pN1a als in der ohne Lymphknotendissektion (3 (6 %) vs. 14 (28 %), p < 0,05).

Variables	TTx group (n = 50)	TTx+pCND group (n = 51)	P value
Surgical completeness	41 (82.0%)	42 (82.4%)	1.000
RAI or scan (+)*	7 (14.0%)	5 (9.8%)	.842
RAI (-)†	35 (92.1%)	37 (92.5%)	1.000
Local recurrence			.945
Disease-free status	42 (84.0%)	44 (86.3%)	
Indeterminate response	7 (14.0%)	6 (11.8%)	
Biochemical recurrence	1 (2.0%)	1 (2.0%)	
Structural recurrence	0 (0%)	0 (0%)	
RAI ablation			1.000
None	39 (78.0%)	40 (78.4%)	.484
Yes	11 (22.0%)	11 (21.6%)	

Abb. 14: Primäre Endpunkte in den TTx und der TTx+pCND-Gruppe. RAI- Radioactive Iodine. Ahn et al., Surgery. 2022; 171(1):182–189 **(25)**.

Die Autoren schlussfolgerten, dass für kleine, nicht invasive PTC ohne klinischen Hinweis auf Lymphknotenmetastasen die prophylaktische zentrale Lymphknotendissektion nicht erforderlich ist.

5.1.4.4 Behandlung des PTC bei Kindern

Einige aktuelle Leitlinien empfehlen für die meisten PTC bei Kindern eine totale Thyreoidektomie mit postoperativer Radiojodablation. Diese Leitlinien werden von vielen als zu aggressiv kritisiert, insbesondere für frühe Tumorstadien, da diese wahrscheinlich das Überleben nicht beeinflussen und eine lebenslange Notwendigkeit des Schilddrüsenhormonersatzes resultiert. Memeh et al. (26) identifizierten aus der National Cancer Datenbank und dem SEER-Register Patienten < 18 Jahre mit einem „low-risk" PTC, die zwischen 2004 und 2016 operiert wurden. Patienten mit totaler Thyreoidektomie wurden mittels „Propensity-Score-Matching"-Analyse bezüglich Alter, Geschlecht, Rasse, Jahr der Diagnose und Tumorgröße mit Patienten, die eine Hemithyreoidektomie erhielten, angepasst und ausgewertet. Die primären Endpunkte waren das Gesamtüberleben und das krankheitsspezifische Überleben. 1.325 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien für die Anpassung, wovon 326 Patienten tatsächlich gematcht werden konnten (166 Patienten in der TTX-Gruppe, 163 Patienten in der Lobektomie-Gruppe). Die mediane Nachbeobachtungszeit war 5 Jahre. Die Analyse ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede in Bezug auf das Gesamtüberleben (96 % vs. 100 %) und das krankheitsspezifische Überleben bei Patienten mit PTCs $\leq$ 4 cm (T1/2), unabhängig davon, ob sie totale Thyreoidektomie oder eine Lobektomie mit oder ohne Radiojodtherapie erhalten hatten. Die Autoren schlussfolgerten daher, dass das Ausmaß der Thyreoidektomie das Überleben pädiatrischer Patienten mit einem frühen PTC nicht beeinflusst und dass die Lobektomie bei dieser Patientenpopulation adäquat ist (26).

Kommentar: Es mehren sich gute Studien, die belegen, dass bei einem „low-risk" cT1/T2, N0 PTC die Lobekotmie ohne zentrale Lymphknotendissektion und ohne nachfolgende Radiojodtherapie ein adäquates Therapieverfahren ist. Diesem Umstand wird wahrscheinlich in den neuen deutschen S3-Leitlinien Rechnung getragen werden.

5.1.4.5 Karbon-Nanopartikel zur Identifikation von Lymphknoten beim PTC

Seit kurzem wird die Applikation von Karbon-Nanopartikeln (CN) zur Identifizierung von Lymphknoten und Nebenschilddrüsen während der Operation von differenzierten Schilddrüsenkarzinomen von einigen asiatischen Gruppen propagiert. Chen et al. (27) überprüften in einer retrospektiven Studie den potenziellen Benefit der Verabreichung von Karbon-Nanopartikeln beim PTC ohne klinischen Hinweis auf Lymphknotenmetastasen (cN0). Von 61 ausgewerteten Patienten waren 33 in der Gruppe mit Karbon-Nanopartikeln und 28 in der Kontrollgruppe. Die Rate der detektierten Lymphknotenmetastasen war 30 % in der Karbon-Nanopartikel-Gruppe und 11,8 % in der Kontrollgruppe ($p = 0{,}058$). Als Nebeneffekt zeigte sich, dass die Applikation von Karbon-Nanopartikeln das Risiko der Nebenschilddrüsenverletzung und damit einer transienten postoperativen Hypokalzämie signifikant verringerte (n = 6 (18 %) vs. n = 17 (60 %) $p = 0{,}001$).

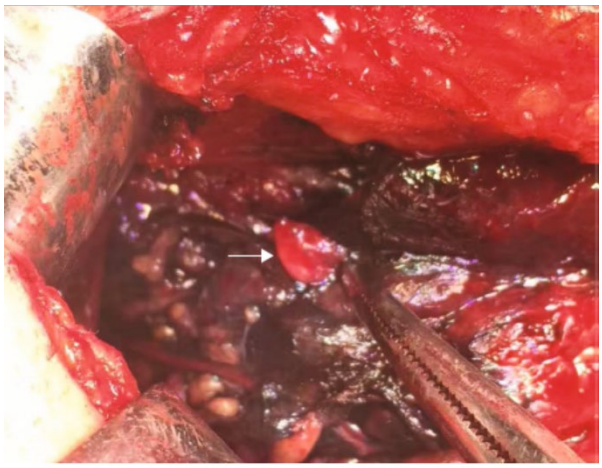


Abb. 15: Carbon nanoparticle suspensions did help highlight parathyroid glands (a)→ indicates the unstained paratyhroid gland in contrast to the thyroid and lymph nodes. Chen et al.; Bio Med Res Int. 2021; doi.org/10.1155/2021/6693585 (27).

Die Autoren schlussfolgerten, dass die Applikation von Karbon-Nanopartikeln den Chirurgen helfen kann, Patienten mit einem PTC ohne klinischen Nachweis von Lymphkotenmetastasen zu identifizieren, welche von einer prophylaktischen Lymphknotendissektion profitieren könnten. Zudem werden Nebenschilddrüsen gut erkannt und das Risiko ihrer Verletzung vermindert.

5.1.4.6 Erholung postoperativer Hypoparathyreoidismus nach TTX wegen Karzinom

Der postoperative Hypoparathyreoidismus ist die häufigste Komplikation nach Thyreoidektomie wegen eines Schilddrüsenkarzinoms. Diez et al. (28) untersuchten in einer retrospektiven, multizentrischen, nationenweiten Studie mit 20 endokrin-chirurgischen Zentren prädiktive Faktoren für die Wiederherstellung der Nebenschilddrüsenfunktion bei Patienten mit einem Hypoparathyreoidismus nach Thyreoidektomie wegen eines Schilddrüsenkarzinoms. 685 Patienten wiesen bei Entlassung nach Thyreoidektomie einen Hypoparathyreoidismus auf, wovon sich bei 495 (72,3 %) der Patienten die Nebenschilddrüsenfunktion über die Zeit wieder vollständig erholte. In der multivariaten Cox-Regressionsanalyse zeigten sich die unmittelbar postoperativen Calcium- und Parathormonwerte im Serum als signifikante unabhängige Faktoren für die vollständige Wiederherstellung der Nebenschilddrüsenfunktion ($p < 0,05$). Die Präsenz von Lymphknotenmetastasen zum Operationszeitpunkt waren ein negativer prognostischer Faktor für die Wiederherstellung der Nebenschilddrüsenfunktion ($p = 0,04$). Die Autoren schlussfolgerten daher, dass bei Patienten mit Schilddrüsenkarzinom die Wiederherstellung der Nebenschilddrüsenfunktion nach totaler Thyreoidektomie direkt mit den postoperativen Kalzium- und Parathormonkonzentrationen assoziiert ist.

5.1.4.7 Komplikationen bei Operation eines medullären Schilddrüsenkarzinoms

Van Beek et al. (29) unternahmen eine register-basierte Auswertung (EUROCRINE und Scandinavian Quality Register for Thyroid, Parathyroid and Adrenal Surgery) der prozedurspezifischen Ergebnisse und Risikofaktoren für

Komplikationen nach der Operation eines medullären Schilddrüsenkarzinoms (MTC). 650 Patienten, die wegen eines MTC in 69 Zentren mit einem medianen Alter von 56 Jahren operiert wurden, wurden in die Studie eingeschlossen. Ein postoperativer Hyperparathyreoidismus, eine Parese des Nervus recurrens sowie eine revisionspflichtige postoperative Nachblutung trat bei 117 (26,6 %), 62 (13,7 %) und 17 (2,6 %) der Patienten auf. Die Subgruppenanalyse zeigte, dass die Komplikationen mit dem Ausmaß der Operation, inklusive medialer und lateraler Lymphknotenausräumung assoziiert war. Die Autoren schlussfolgerten daher, dass die Komplikationen nach der Chirurgie eines MTC sehr prozedurenspezifisch sind und damit zumindest teilweise eine nicht vermeidbare Konsequenz der erforderlichen radikalen Dissektion darstellen.

5.1.4.8 Anaplastisches Schilddrüsenkarzinom

Das anaplastische Schilddrüsenkarzinom (ATC) ist eine sehr seltene, aber hochaggressive und nahezu immer tödliche Form des Schilddrüsenkarzinoms. Eine schnelle Evaluation und eine zügige Abarbeitung von Therapiealgorithmen sind für das optimale Patientenmanagement essenziell, wobei dieses immer einen multidisziplinären Teamansatz erfordert. Die American Thyroid Association (ATA) hat basierend auf der aktuellen Literatur ihre Leitlinien von 2012 überarbeitet und 31 Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie des ATC abgegeben. Diese stellen gute Behandlungsalgorhitmen dar, wobei die Therapie bei diesem hochaggressiven Tumor individualisiert werden sollte (30). Die Therapie beim nicht fernmetastasierten ATC beruht im Wesentlichen derzeit auf einer Abfolge von Chirurgie, Radiochemotherapie und der Gabe von bestimmten Multikinase- und/oder Checkpoint-Inhibitoren (Abb. 21).

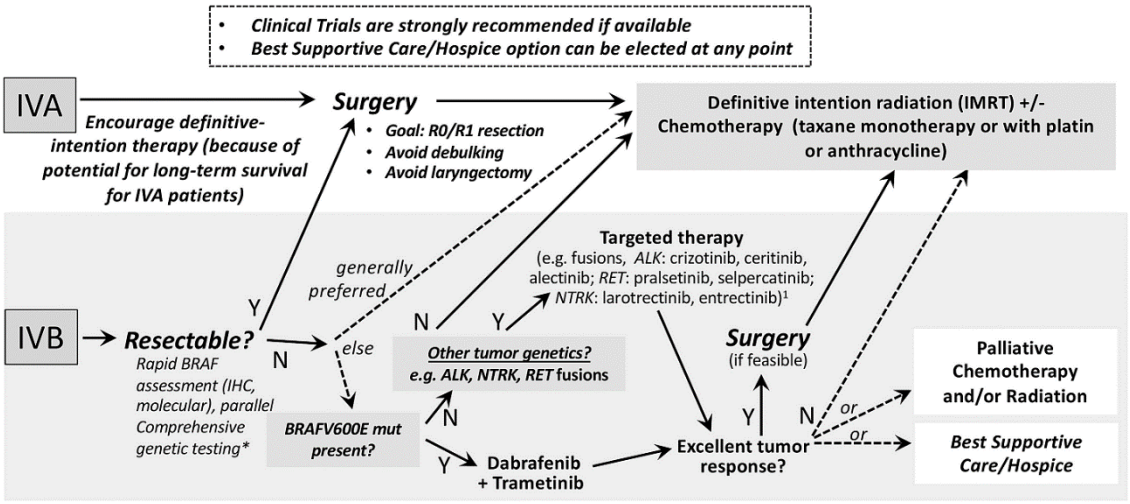


Abb. 16: Treatment algorithms for stage IVA/IVA ATC. Bible et al.; Thyroid. 2021; doi: http;//doi.org/10.1089/thy.2020.0944 (30).

Das ATC ist ein hochproliferativer Tumor mit einer hohen Rate an Mutationen, sowie häufig einer erhöhten PDL1-Expression. Daher wurde in einer deutschen Multicenterstudie geprüft, ob antiangiogene und antiproliferative Multikinase-Inhibitoren, sowie Lenvatinib und Immun-Checkpoint-Inhibitoren, wie Pembrolizumab, einen Effekt auf das ATC haben. In einer retrospektiven Analyse **(31)** wurden 8 Patienten mit einem metastasierten ATC nach Chirurgie und Strahlentherapie mit einer Kombination aus Lenvatinib und Pembrolizumab behandelt. Das mediane progressionsfreie Überleben der Patienten war 18

Monate bei einer Behandlungsdauer von 1–40 Monate. Grad III-IV Toxitäten traten bei 4 von 8 Patienten auf, was eine Reduktion der Therapie der Dosis von Lenvatinib erforderte. Das mediane Überleben war 18,5 Monate, wobei 3 Patienten mit einem ATC nach 19, 27 und 24 Monaten rezidivfrei waren, trotz einer metastasierten Erkrankung zum Zeitpunkt der Diagnose. Die Autoren schlussfolgerten, dass die Kombination von Lenvatinib und Pembrolizumab eine effektive Therapie für Patienten mit ATC und PDTC ist, welche die Prognose dieser aggressiven Tumoren nachhaltig verbessern kann. Aus diesem Grunde wurde die prospektive Phase-II-Studie „Anaplastic Thyroid Carcinoma Lenvatinib Pembrolizumab (ATLEP)“ initiiert **(31)**.

Eine weitere, retrospektive Studie (32) an 120 Patienten mit ATC zeigte in einer multivariaten Analyse, dass die Faktoren Tumorresektion, Therapie mit Thyreosinkinase-Inhibitoren, junges Alter und keine Fernmetastasen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung mit einem besseren Gesamtüberleben assoziiert sind. Die Kombination aus Chirurgie, Radiotherapie und TKI-Therapie (medianes Gesamtüberleben 34 Monate, 6-Monate-Überlebensrate 77 %) war die effektivste Therapie. Die Autoren schlussfolgerten, dass ein multimodales Therapieregime, inklusive der Behandlung mit Tyrosinkinase-Inhibitoren (Dabrafenib plus Trametinib) die derzeit effektivste therapeutische Option für Patienten mit einem BRAF-mutierten ATC ist.

Kommentar: Multikinase- und Immuncheckpoint-Inhibitoren im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzepts verbessern die bisher infauste Prognose des ATC signifikant. Die richtige Sequenz bedarf aber der weiteren Evaluation, weswegen Patienten mit ATC in Zentren mit entsprechenden Studien behandelt werden sollten.

5.2 Nebenschilddrüse

5.2.1 Leitlinie zum chirurgischen Management des Hyperparathyreoidismus (HPT)

Im Mai wurde die neue S2k-Leitlinie zum chirurgischen Management des primären (pHPT) und renalen (rHPT) Hyperparathyreoidismus von der chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Endokrinologie publiziert. Grundlage war eine umfassende Literaturrecherche in PubMed in Verbindung mit einem strukturierten Konsensusdialog. Zusammenfassend bleibt die Chirurgie der einzige kurative Behandlungsansatz für den primären HPT und sollte bei allen Patienten in Betracht gezogen werden. In den letzten Jahren führte die hochauflösende Bildgebung zusammen mit der intraoperativen Parathormonmessung zur fokussierten Parathyreoidektomie, welche inzwischen die bei weitem favorisierte chirurgische Technik ist. Beim renalen HPT ist ein mehr individuell selektioniertes Vorgehen angezeigt, wobei eine Parathyreoidektomie indiziert ist, wenn die konservativen Behandlungsoptionen versagen bzw. nicht mehr greifen (33).

5.2.2 Operationsergebnisse sporadischer primärer HPT

Internationale multizentrische Ergebnisberichte der Chirurgie des pHPT sind relativ selten. Bergenfelz et al. **(34)** analysierten die europäische EUROCRINE-Datenbank bezüglich der Ergebnisqualität bei Patienten mit Erstoperation eines

sporadischen pHPT. 5.861 Patienten von 85 Institutionen aus 14 Nationen wurden zwischen 2015 und 2018 dokumentiert und ausgewertet. Eine konkordante, richtig positive präoperative Lokalisationsdiagnostik mit Sonographie und Sestamibi-Szintigraphie gelang bei 2.215 (58,6 %) der Patienten. Bei 1.074 (27 %) Patienten erfolgte geplant eine bilaterale Halsexploration. Bei 4.683 (73 %) Patienten wurde ein fokussiertes oder unilaterales Vorgehen gewählt, allerdings wurde bei 396 (8,5 %) Patienten zu einem bilateralen Vorgehen konvertiert. Bei 4.217 (72 %) wurde eine intraoperative Parathormonmessung (ioPTH) vorgenommen. Das Risiko zu einer Konversion wurde durch Anwendung des ioPTH gesenkt (RR 0,77). Eine persistierende Hyperkalzämie zeigte sich bei 253 (4,3 %) Patienten. Eine Persistenz war weniger wahrscheinlich, wenn 2 (RR 0,55) oder 3 (RR 0,44) Prozeduren zur präoperativen Lokalisation durchgeführt wurden. Eine Persistenz war bei negativer präoperativer Lokalisationsdiagnostik (RR 2,54) und Konversion zu bilateralen Halsexploration (RR 1,70) häufiger. Bei Patienten mit konkordanter präoperativer Lokalisation einer solitären Läsion betrug die Persistenzrate nur 2,5 %, während sie bei Patienten mit negativer präoperativer Lokalsation und bilateraler Halsexploration 7,3 % betrug.

Men	0·96 (0·63, 1·46)	0·845
Age (per year)	1·02 (1·00, 1·03)	0·069
Calcium (mmol/l)		
< 2·65	1·00 (reference)	
2·66–2·76	0·91 (0·52, 1·60)	0·748
2·77–2·89	1·45 (0·87, 2·42)	0·159
2·90–5·00	1·65 (0·99, 2·75)	0·053
Use of ioPTH measurement	0·59 (0·41, 0·85)	0·005
Sestamibi scintigraphy		
Single lesion	1·00 (reference)	
Multiple lesions	1·06 (0·34, 3·29)	0·916
Negative/inconclusive	1·58 (1·07, 2·32)	0·021
Ultrasound imaging		
Single lesion	1·00 (reference)	
Multiple lesions	1·62 (0·51, 5·13)	0·417
Negative/inconclusive	2·54 (1·76, 3·66)	< 0·001
Conversion to bilateral neck exploration	1·70 (1·01, 2·84)	0·044

Values in parentheses are 95 per cent confidence intervals. Calcium was analysed preoperatively in quartiles. Results are shown for model 1 including single lesions on ultrasound imaging and sestamibi scintigraphy, and model 2 including multiple lesions and negative investigations.

Abb. 17: Results of multivariable analysis identifying risk factors for persistent hypercalcemia at first follow-up in 5.861 patients who underwent first exploration for sporadic pHPT. Bergenfelz et al.; Br J Surg. 2021; 108 675–683 **(34)**.

Die Autoren schlussfolgerten, dass eine positive konkordante Lokalisationsdiagnostik und die Anwendung der ioPTH das Risiko einer Konversion wie auch der persistierenden Hyperkalzämie reduziert.

Kommentar: Diese Registerstudie spiegelt die Versorgungsqualität des sporadischen pHPT in Europa gut wider. Eine positive Lokalisationsdiagnostik mit konsekutivem fokussiertem Vorgehen ist erstrebenswert, da dies die besten Ergebnisse liefert.

5.2.3 Präoperative Lokalisationsdiagnostik beim pHPT

Wesentliche Voraussetzung zur Durchführung einer fokussierten Parathyreoidektomie beim primären HPT ist die positive präoperative Lokalisationsdiagnostik. In einer prospektiven Studie (35) wurde die korrekte Lokalisations-

rate (CLR) des 18Fluorocholin-PET mit der Sestamibi-Szintigraphie bezüglich der Detektion von Nebenschilddrüsenadenomen verglichen. Der primäre Endpunkt der Studie war die korrekte CLR beim jeweiligen Patienten, wobei jede bildgebende Untersuchung von 3 geblindeten Nuklearmedizinern beurteilt wurde und die jeweiligen Läsionen durch eine histopathologische Analyse des chirurgischen Präparates validiert wurden. Von 98 Patienten, die prospektiv eingeschlossen wurden, wurden 60 operiert, die sowohl einen 18Fluorocholin-PET-Scan als auch eine Sestamibi-Szintigraphie hatten. Die CLR vom 18Fluorocholin-PET war 75 % (0,59, 0,79) und für die Sestamibi-Szintigraphie nur 17 % (0,10, 0,27). Die Autoren schlussfolgerten daher, dass das 18Fluorocholin-PET die überlegene Bildgebungsmodalität für die Lokalisation eines Nebenschilddrüsenadenoms ist.

Eine weitere Studie **(36)** untersuchte die Wertigkeit der 18F-Fluorocholin-PET/4D-CT-Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus. Bei 141 (95,9 %) von 147 operierten Patienten konnte damit ein Nebenschilddrüsenadenom korrekt lokalisiert werden. Bei 4 Patienten war der Befund falsch-negativ, bei 2 Patienten falsch-positiv. Dies ergab eine Sensitivität von 0,97 und einer Genauigkeit von 0,96 mit einem positiven Vorhersagewert von 0,99. Die biochemische Heilungsrate der Patienten betrug nach 12 Monaten 98,3 %. Hervorzuheben ist, dass bei 74 Patienten mit negativer Lokalisation im Ultraschall und in der MIBI-Szinitgraphie (doppelt negativ) das 18F-PET/4D-CT bei 66 (89,2 %) ein Nebenschilddrüsenadenom korrekt lokalisierte. Die Autoren halten das 18F-Fluorocholin-PET/4D-CT daher für ein sehr wertvolles Mittel zur Darstellung eines Nebenschilddrüsenadenoms, insbesondere nach zervikalen Voroperationen und/oder wenn die Lokalisation mit Ultraschall und/oder Sestamibi-Szintigraphie nicht gelingt.

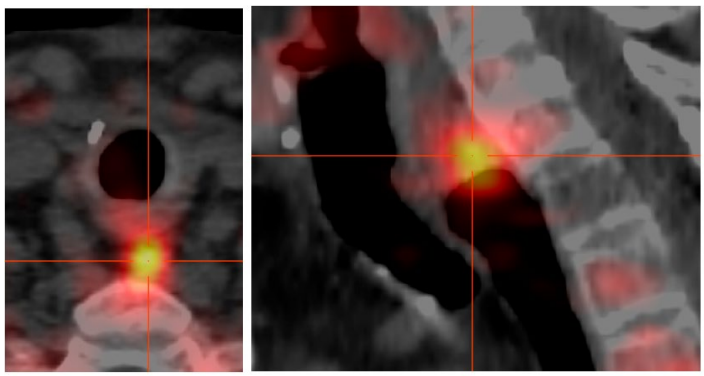


Abb. 18: Nebenschilddrüsenadenom einer deszendierten oberen linken Nebenschilddrüse bei einem Patienten mit Z. n. totaler Thyreoidektomie. Smaxwil CA et al., J Clin Med. 2021; 10:1648 **(36)**.

Bioletto et al. (37) unternahmen einen systematischen Review mit Metaanalyse zum Vergleich der diagnostischen Zuverlässigkeit des 18Fluorocholin-PET und 11C-Methionin-PET zur Lokalisation eines Nebenschilddrüsenadenoms beim primären Hyperparathyreoidismus. Hierzu wurden die PubMed und Embase-Datenbanken bis Oktober 2020 bezüglich Studien, die die diagnostische Genauigkeit des 11C-Methionin-PET und des 18F-Flourocholin-PET untersuchten, analysiert. 22 Studien wurden letztlich in die Metaanalyse eingeschlossen, wovon 8 die diagnostische Genauigkeit des 11C-Methionin-PET und 14 die Genauigkeit des 18F-Flourocholin-PET untersuchten. Die gepoolte Sensitivität des 18F-Flourocholin-PET war signifikant höher als die des 11C-Methionion-PET (92 versus 80 %, $p < 0,01$), wobei der positive Vorhersagewert

mit jeweils 95 bzw. 94 % vergleichbar war. Die Autoren schlussfolgerten daher, dass das 18F-Fluorocholin-PET eine höhere diagnostische Genauigkeit als das Methionin-PET aufweist.

Kommentar: Das 18F-Fluorocholin-PET ist die bevorzugende Modalität, die zur Lokalisation eines Nebenschilddrüsenadenoms eingesetzt werden sollte, wenn Sonographie und Sestamibi-Szintigraphie keinen klaren Befund ergeben.

5.2.4 Beobachtung versus OP beim asymptomatischen milden pHPT

Bemerkenswert sind die Ergebnisse der prospektiv-randomisierten Studie **(38)** des Scandinavien Investigation of Primary Hyperparathyroidism (SIPH-Trials), der die Parathyreoidektomie (PTX) mit der alleinigen Beobachtung (OBS) ohne jegliche Behandlung beim asymptomatischen pHPT verglich. Zwischen 1998 und 2005 wurden 191 Patienten mit einem milden asymptomatischen pHPT (Serumcalcium < 2,8 mmol/l) in die Studie eingeschlossen, wovon 95 zur Parathyreoidektomie (PTX) und 96 zur alleinigen Beobachtung (OBS) randomisiert wurden. Die Lebensqualitätsdaten wurden mittels SF36-Bogen und der neuropsychiatrischen „Comprehensive Pathological Rating Scala“-(CPRS) bei Studienbeginn, 2, 5 und 10 Jahre nach Randomisierung erhoben. Nach 10 Jahren lagen von 62 Patienten in der PTX- und 60 Patienten in der OBS-Gruppe die Daten aller Zeitpunkte vor. Nach 10 Jahren waren der Vitalitäts-Score des SF36 in der PTX-Gruppe signifikant besser als in der Beobachtungsgruppe (PTX 65 versus OBS 57; p = 0,017), wobei sich keinerlei Unterschiede in den physikalischen Unterskalen des SF36 zeigte. Es fanden sich auch keine Unterschiede zwischen den Gruppen in der CPRS-Skala. Zusammenfassend zeigte die Studie rechnerisch eine Verbesserung in einigen der mentalen Domänen des SF36 nach PTX. Allerdings waren die Unterschiede zwischen den Gruppen sehr diskret und von fraglicher klinischer Signifikanz. Die Autoren schlussfolgerten daher, dass, wenn man nur die Lebensqualität unabhängig von renalen oder Skelettparametern betrachtet, Patienten mit einem milden asymptomatischen pHPT zumindest für 1 Jahrzehnt sicher beobachten kann **(38)**.

Kommentar: Diese Studie liefert die wichtige Erkenntnis, dass ein milder pHPT wegen der Lebensqualität nicht operiert werden muss, allerdings müssen die renalen und skelettalen Auswirkungen auch mitberücksichtigt werden. Von daher kann diesbezgl. der Empfehlung in der deutschen S2k-Leitlinie „eine Beobachtung des pHPT kann bei asymptomatischen Patienten mit gering erhöhten Calciumwerten nach Ausschluss einer Osteoporose oder Nephrokalzinose/-lithiasis erfolgen“ gefolgt werden.

5.2.5 Subtotale versus totale Parathyreoidektomie beim tertiären HPT

Das optimale Operationsausmaß zur Behandlung des tertiären Hyperparathyreoidismus wird immer noch teilweise kontrovers diskutiert. Choi et al. (39) untersuchten in einer retrospektiven Multizenterstudie die Ergebnisse nach subtotaler Parathyreoidektomie (SPTX) und totaler Parathyreoidektomie mit Autotransplantation (TPX-A) beim tertiären Hyperparathyreoidismus. 105 Patienten hatten nach Nierentransplantation einen tHPT, wovon 61 mit SPTX und 44 mit TPX-A behandelt wurden. Demographische und klinische Daten waren zwischen beiden Gruppen nicht unterschiedlich. Nach einer Nachbeobachtung von mindestens 6 Monaten hatte die TPX-A-Gruppe eine höhere Rate an permanentem Hypoparathyreoidismus (n = 8, 21 %) gegenüber der

SPTX-Gruppe (n = 4, 10,3 %, p = 0,012), wobei die biochemische Heilungsrate ähnlich war (84 % vs. 74 %, p = 0,15). Es gab keinen signifikanten Unterschied bei der Rate an Rezidiven (TPX-A 5,1 % vs. SPTX 10,2 %, p = 0,28) und Persistenzen (TPX-A 7,7 % vs. SPTX 5,2 %, p = 0,64) zwischen beiden Gruppen. Die Autoren schlussfolgerten, dass diese bisher größte Studie zeigt, dass die SPTX der TPX-A zur Behandlung des tertiären HPT bei nierentransplantierten Patienten bzgl. des Risikos eines postoperativen permanenten Hypoparathyreoidismus überlegen ist.

Kommentar: Diese retrospektive Studie unterstützt die in der deutschen S2k-Leitlinie als Therapie der Wahl empfohlene subtotale PTX beim tertiären HPT.

5.2.6 Medico-legale Aspekte der Nebenschilddrüsenchirurgie

Chirurgische Begutachtungen von Nebenschilddrüsenoperationen zum Nachweis oder Ausschluss von Behandlungsfehlern erfolgen im Gegensatz zu Schilddrüseneingriffen nur sehr selten. Weber et al. (40) werteten chirurgische Gutachten von 9 Schlichtungsstellen und 3 Gerichten aus dem Jahr 1997–2020 retrospektiv aus, um typische Risikokonstellationen für mögliche Behandlungsfehler darzustellen und eine Empfehlung abzugeben, wie diese vermieden werden können. In 9 von 12 Fällen eines primären oder renalen HPT wurde die Behandlung von den Gutachtern als nicht lege artis bewertet. Aus der Auswertung der Gutachten ergab sich aus Sicht der Autoren für die Praxis folgendes Fazit: Eine intraoperativ nicht erfolgreiche Lokalisation einer hyperfunktionellen Nebenschilddrüse stellt in der Mehrzahl der Fälle keinen Behandlungsfehler dar, über die Persistenz eines Hyperparathyreoidismus muss der Patient jedoch präoperativ aufgeklärt werden. Zur Vermeidung eines Hypoparathyreoidismus soll auf eine Biopsie oder Entfernung makroskopisch unauffälliger Nebenschilddrüsen verzichtet werden. Die Indikation zur Hemithyreoidektomie oder Thyreoidektomie besteht nur im Falle eines nachweisbar pathologischen Befundes der Schilddrüse oder eines harten bildgebenden Verdachts auf ein intrathyreoidalen Nebensschilddrüsenadenom.

5.3 Nebenniere

5.3.1 Roboter-assistierte versus laparoskopische Adrenalektomie

Die Roboter-assistierte Chirurgie wird zunehmend auch für die Chirurgie der Nebennieren populär, prospektiv-randomisierte Studien lagen bisher nicht vor. Ma et al. **(41)** haben nun die Ergebnisse einer zwischen 2016 und 2019 durchgeführten monozentrischen randomisierten Studie zum Vergleich der perioperativen Ergebnisse der Roboter-assistierten Adrenalektomie (RA) mit der laparoskopischen Adrenalektomie (LA) beim Phäochromozytom vorgestellt. Der primäre Endpunkt war die Operationszeit, sekundäre Endpunkte waren der geschätzte Blutverlust und die postoperative Wiederherstellung. Insgesamt wurden 140 Patienten (70 RA, 70 LA) randomisiert. Die RA-Gruppe zeigte eine kürzere mediane Operationszeit (92 versus 122 Minuten, p = 0,007), wobei die RA-Gruppe aber auch höhere Krankenhauskosten (8.869 Dollar versus 4.721 Dollar, p = 0,001) verursachte. Die demographischen Daten und alle anderen

perioperativ gemessenen Parameter (z. B. Blutverlust, Konversionsrate, Komplikationsrate) waren zwischen den beiden Gruppen nicht unterschiedlich.

Die Autoren schlussfolgerten, dass sowohl die RA wie auch die LA zur operativen Therapie von Phäochromozytomen sichere und effektive Verfahren sind, wobei insbesondere Patienten mit hoher Katecholaminausschüttung aufgrund eines geringeren Blutverlustes und einer kürzeren Operationszeit vom Robotersystem profitieren könnten.

Kommentar: Die RA ist ein effektives Verfahren, dass aus Sicht des Autors v. a. bei einem schwierigen Situs seinen Vorteil hat, aber derzeit für die Routineanwendung im DRG-System nicht adäquat abbildbar ist.

Variable	RA (n = 70)	LA (n = 70)	*P*
Operative time (exclude docking time), min	92.5 (75–130)	122.5 (85–165)	0.007
Operative time (include docking time), min	107.5 (90–145)	122.5 (85–165)	0.583
Estimated blood loss, ml	100 (50–112.5)	100 (50–200)	0.205
Surgical approach, n (%)			0.366
Transperitoneal	45 (64.3)	50 (71.4)	
Retroperitoneal	25 (35.7)	20 (28.6)	
Conversion, n (%)			0.312
Yes	0 (0)	1 (1.4)	
No	70 (100)	69 (98.6)	
Postoperative hospital stays, d	3 (2–4)	3 (2–4)	0.775
Clavien-Dindo classification, n (%)			0.664
Minor (1–2)			
Pneumonia treat with antibiotics	7 (10.0)	6 (8.6)	
Blood transfusion	4 (5.7)	2 (2.9)	
Major (3–4)	0 (0)	0 (0)	
Total hospitalization cost, $	8869.9 (8381.8–9948.6)	4721.8 (4023.2–5868.5)	<0.001
Follow-up			
Postoperative MN, pg/ml	46.2 (31.3–62.5)	44.5 (31.6–67.6)	0.531
Postoperative NMN, pg/ml	80.5 (60.4–100.4)	78.2 (61.6–99.4)	0.799

Abb. 19: Perioperative outcomes. RA- roboter-assisted adrenalectomy; LA- laparoscopic adrenalectomy; MN- metanephrine; NMN- normetanephrine. Ma et al.; Eur J Surg Oncol. 2020; 46:1843–1847 **(41)**.

5.3.2 Retroperitoneoskopische versus laparoskopische Adrenalektomie

Ein systematischer Review mit einer aktualisierten Metaanalyse von randomisierten kontrollierten Studien (RCT) und nicht randomisierten vergleichenden Studien (NRT) der letzten 20 Jahre untersuchte die perioperativen Ergebnisse der posterioren retroperitoneoskopischen (PRA) versus der laparoskopischen transperitonealen Adrenalektomie (LTA). Insgesamt wurden 12 Studien in die Analyse eingeschlossen, 3 RCTs und 9 NRTs. 775 Patienten wurden analysiert, wovon 341 (44 %) PRA und 434 Patienten (56 %) einer LTA unterzogen wurden. In der PRA-Gruppe war der geschätzte Blutverlust 18 ml weniger, die Zeit bis zur vollständigen Nahrungsaufnahme (3,4 Stunden früher) und Krankenhausaufenthaltsdauer (0,84 Tage) kürzer als in der LTA-Gruppe. Allerdings handeltes es sich um statistische Unterschiede mit sehr fraglicher klinischer Relevanz. Die Autoren der Metaanalyse schlussfolgerten, dass letztlich beide Verfahren gute Prozeduren für die Operation von geeigneten Nebennierentumoren sind (42).

5.3.3 Operationsergebnisse beim subklinischem und symptomatischem Phäochromozytom

Phäochromozytome werden manchmal nicht präoperativ als solche erkannt und als adrenales Inzidentalom diagnostiziert. Eine auf der EUROCRINE-Datenbank basierte Studie (43) untersuchte die Unterschiede in der klinischen Präsentation und im perioperativen Outcome von Patienten mit subklinischen und symptomatischen Phäochromozytom, insbesondere auch im Hinblick auf eine perioperativ durchgeführte Alpha-Blockade. Alle Patienten, die zwischen Januar 2015 und März 2020 in die EUROCRINE-Datenbank eingegeben wurden, wurden retrospektiv ausgewertet. Von 551 Patienten hatten 486 (88 %) die präoperative Diagnose eines Phäochromozytoms, 239 (43,4 %) Tumore wurden als Inzidentalome zufällig entdeckt. 265 (48,1 %) Patienten hatten einen Hypertonus. Bei Patienten mit präoperativ bekannten Phäochromozytom wurde eine Alpha-Blockade bei 350 (90,9 %) durchgeführt, bei Patienten mit anderen präoperativen Diagnosen nur bei 31 %. Die meisten Patienten in beiden Gruppen wurden minimal-invasiv operiert (89,4 % vs. 87,3 %; $p > 0,05$). Weder Komplikationsraten (3,9 % versus 3 %, $p = 0,785$), noch die Konversionsrate (4,2 % vs. 7,3 %, $p = 0,30$) waren zwischen den Patienten mit und ohne Katecholaminexzess unterschiedlich. Die Autoren schlussfolgerten, dass ein subklinisches Phäochromozytom häufig zufällig entdeckt wird. Eine bedeutende Proportion von Patienten mit Phäochromozytom hatten keine präoperative Alpha-Blockade, was keinen Effekt auf perioperative Komplikationen hatte.

Kommentar: Operationsergebnisse beim subklinischen und symptomatischen Phäochromozytom sind vergleichbar. Auf eine routinemäßige Alpha-Blockade kann wahrscheinlich verzichtet werden, wie auch schon durch andere Studien gezeigt.

5.3.4 Adrenalektomie bei nicht-funktionellen NNR-Adenomen und subklinischem Cushing-Syndrom

Eine weitere Studie untersuchte **(44)** den Einfluss der Adrenalektomie auf die Morbidität von Patienten mit nicht-funktionellen Nebennierenrindentumoren (NFA), autonomer Kortisolsekretion (ACS) und Cushing-Syndrom (CS). Hierzu wurden Patienten, die im skandinavischen Quality Register for Thyroid, Parathyroid and Adrenal Surgery (SQRTPA) zwischen 2009 und 2017 mit einem CS, mit einem ACS und einem NFA dokumentiert wurden, retrospektiv mit einer abgestimmten Vergleichsgruppen-Strategie ausgewertet. 271 Patienten, davon 127 mit CS, 45 mit ACS und 99 mit NFA, mit einer medianen Nachbeobachtung von 3,2 (0–9,9) Jahren wurden einschlossen und mit einer bzgl. Alter, Geschlecht und Komorbiditäten abgestimmten Vergleichsgruppe („Matched-Control“) von 813 Personen verglichen. Die Häufigkeit einer arteriellen Hypertonie war um die 50 % in allen Tumorgruppen. Das wegweisende Ergebnis der retrospektiven Auswertung war, dass in allen Patientengruppen eine signifikante Abnahme der antihypertensiven Medikation im zweiten Jahr nach der Adrenalektomie beobachtet werden konnte.

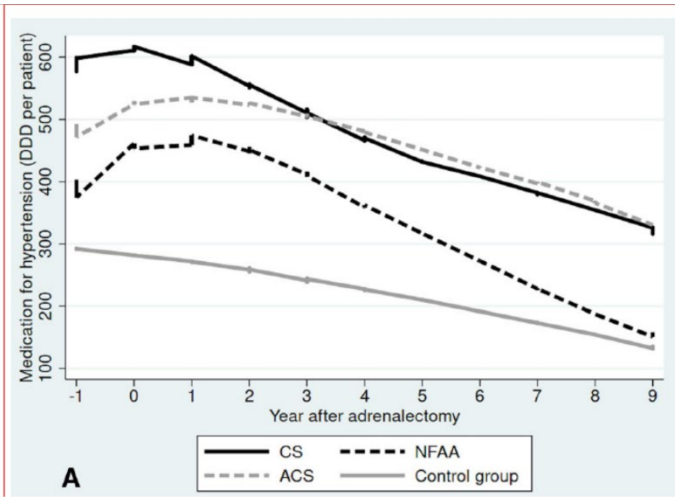


Abb. 20: Annual change in medication after adrenalectomy for hypertension. Thompson et al. World J Surg. 2021; 45:3099–3107 **(44)**.

Die Autoren schlussfolgerten daher, dass das Risiko einer arteriellen Hypertonie in allen Patientengruppen hoch ist. Nach dem 1. postoperativen Jahr konnte in allen 3 Gruppen eine Abnahme der antihypertensiven Medikation beobachtet werden. Eine prospektiv-randomisierte Studie sollte durchgeführt werden, um den Langzeit-Effekt der Adrenalektomie auf Patienten mit ACS oder NFA zu evaluieren.

Kommentar: Ein RCT ist erforderlich, um den positiven Effekt, insbesondere bei NFA, zu bestätigen, da dies dann eine Änderung der OP-Indikation zur Folge hätte.

5.3.5 Zytoreduktive Chirurgie beim metastasiertem Nebennieren-rindenkarzinom (ACC)

Die Rolle einer zytoreduktiven Chirurgie, insbesondere des Primärtumors, beim metastasierten adrenokortikalen Karzinom (ACC) war bisher wenig untersucht. Srougi et al. (45) verglichen in einer multizentrischen retrospektiven Kohorten-studie das Gesamtüberleben bei Patienten mit metastasiertem ACC, die entweder mittels zytoreduktiver Chirurgie (CR-Group) oder aber ohne zytoreduktive Chirurgie (No-CR-Gruppe) des Primärtumors behandelt wurden. An dieser retrospektiven Studie nahmen 9 tertiäre Zentren aus der amerikanischen, australischen und asiatischen Nebennierenallianz teil. Patienten > 18 Jahre mit einem metastasierten ACC bei Diagnosestellung, die zwischen Januar 1995 und Mai 2019 behandelt wurden, wurden eingeschlossen. Eine angepasste Vergleichsgruppen-Analyse („Propensity-Score-Match“) wurde basierend auf dem Alter und der Anzahl der Organe mit Metastasen (< 2 oder > 2) durchgeführt. Das Hauptzielkriterium war das Gesamtüberleben. Von 339 Patienten konnten 239 in die angepasste Vergleichsgruppenanalyse eingeschlossen werden, 128 in die CR-Gruppe und 111 in die No-CR-Gruppe. Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit war 67 Monate. Patienten in der No-CR-Gruppe hatten ein größeres Sterberisiko als Patienten in der CR-Gruppe (HR 3,18; 95 %-CI: 2,34–4,32). Unabhängige Prädiktoren des Überlebens waren Alter (HR 1,02) und Hormonexzess (HR 2,56).

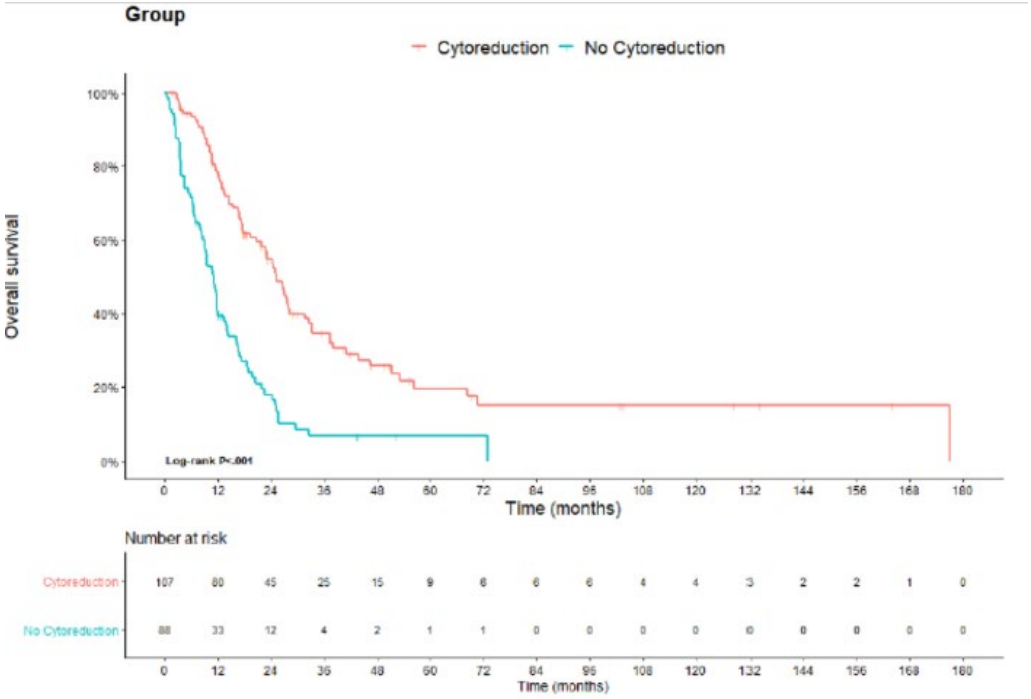


Abb. 21: Kaplan-Meier-Kurve des OS bei CR and non-CR-Patienten nach Ausschluss der Patienten ohne Chemotherapie. Scrougi et al., J Clin Endocrinol Metab. 2021; dgab865. doi: 10.1210/clinem/dgab865 (45).

Die Autoren schlussfolgerten, dass eine zytoreduktive Chirurgie des Primärtumors bei Patienten mit einem metastasierten ACC mit einem verlängerten Überlegen assoziiert ist.

Kommentar: Diese retrospektiven Daten stellen das alte Dogma eines nicht chirurgischen Vorgehens beim metastasierten ACC in Frage.

5.4 Gastroenteropankreatische neuroendokrine Neoplasien (GEP-NEN)

5.4.1 Häufigkeit von Lymphknotenmetastasen bei neuroendokrinen Pankreastumoren

Das Ausmaß der Lymphadenektomie (keine, selektiv oder systematisch) ist ebenso – wie auch die Operationsindikation – bei kleinen NF-pNEN (< 2 cm) Gegenstand fortwährender Diskussionen. Tanaka et al. (46) untersuchten im Rahmen eines systematischen Reviews die Prävalenz und prognostische Relevanz von Lymphknotenmetastasen bei resezierten pNEN, um eine größere Datengrundlage als Entscheidungshilfe zu schaffen. 98 retrospektive Studien mit 13.374 an einem pNEN operierten Patienten wurden eingeschlossen. Insgesamt wiesen 11,5 % aller kleinen (< 2 cm) pNEN und 15,8 % aller G1 pNEN Lymphknotenmetastasen (LKM) auf. Bei den NF-pNENs betrugen diese Raten 11,2 % und 10,8 %. Basierend auf 37 Studien wurde die prognostische Relevanz von LKM geprüft. LKM waren sowohl bei allen pNEN (HR 3,87, 95 %-CI: 3,00–4,99, p < 0,001) wie auch bei kleinen (< 2 cm) NF-pNEN (HR 4,98, 95 %-CI: 2,81–8,83, p < 0,001) mit einem schlechteren Gesamtüberleben, sowie auch

mit einem schlechteren krankheitsfreien Überleben bei allen pNEN (HR 4,69, 95 %-CI: 3,97–5,55, p < 0,01) und NF-pNEN (HR 6,06, 95 %-CI: 4,22–8,69, p < 0,001) assoziiert.

Die Autoren schlussfolgerten, dass LKM auch bei kleinen pNEN vorkommen und mit einem schlechteren Überleben assoziiert sind. Eine beobachtende Strategie sollte daher in Frage gestellt und die onkologische Resektion in Betracht gezogen werden.

Kommentar: Die Auswertung dieser rein chirurgischen Studien enthält den Bias der fehlenden Beobachtungsgruppe, um die klinische Relevanz von LKM wirklich zu beurteilen. Zudem wurde in den ausgewerteten Studien der Aspekt einer evtl. vorhanden Fernmetastasierung nicht berücksichtigt. Prospektive kontrollierte Studien wie die ASPEN-Studie sind erforderlich, um diesen Sachverhalt künftig abschließend zu beurteilen.

5.4.2 Primäre Resektion eines pNEN bei älteren Patienten

Der Benefit einer primären Tumorresektion wird bei älteren Patienten (> 70 Jahre) mit pNEN aufgrund deren indolenten Verlaufs immer wieder diskutiert, insbesondere bei kleinen nicht-funktionellen Tumoren. Ältere Patienten (> 70J) mit pNEN mit primärer Tumorresektion (PTR) oder aber Beobachtung (non-PTR), die von 1998 bis 2016 in die SEER-Datenbank eingegeben wurden, wurden mittels „Propensity-Score-Matching“ retrospektiv im Hinblick auf das Gesamtüberleben (OS) und das tumor-spezifische Überleben (CSS) verglichen **(47)**.

Von 2.319 Patienten > 70 Jahre mit pNEN erhielten 942 (40,6 %) eine PTR und 1.377 (59,4 %) nicht. Nach Bewertungsabgleichsanpassung wurden 433 Patienten pro Gruppe verglichen. Die PTR-Gruppe zeigte eine besseres 5-Jahre-OS (53,4 % vs. 37,3 %, p < 0,001) und besseres 5-Jahre-CSS (77,2 % vs. 58,1 %; p < 0,001) als die non-PTR-Gruppe. Die Subgruppenanalyse ergab allerdings, dass Patienten $\geq$ 80 Jahre mit PTR kein signifikant verlängertes CSS (69,2 % vs. 67,4 %, p = 0,27) hatten. Zudem profitierten auch Patienten mit einem p-NEN < 2 cm nicht von der PTR bzgl. des 5-Jahres-OS (73,1 % vs. 66,5 %, p = 0,27) und des 5-Jahres-CSS (98,5 % vs. 95,2 %, p = 0,14).

Die Autoren schlussfolgerten, dass 2/5 der Patienten > 70 Jahre mit pNEN operiert werden. Allerdings führt die PTR bei Patienten mit Tumoren $\leq$ 2 cm und Patienten > 80 Jahre weder zu einem verbesserten Gesamtüberleben noch zu einem verbesserten tumorspezifischen Überleben.

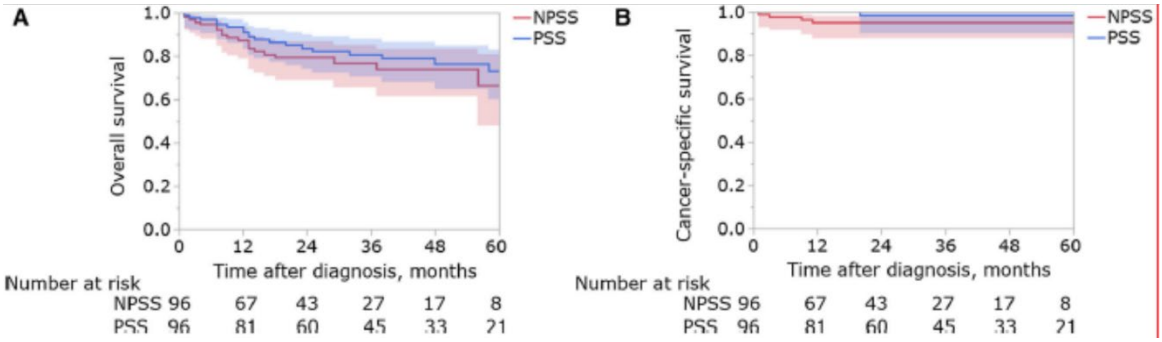


Abb. 22: Kaplan-Meier-Curves showing a) overall and b) cancer-specific survival among patients with nonfunctioning pNEN ≤ 2 cm. Toyata et al., World J Surg. 2021; 45: 3643–3651 **(47)**.

Kommentar: Die Studie belegt, wie auch andere, dass die Indikation zur PTR bei älteren Patienten mit NF-pNEN, v. a bei Tumoren < 2 cm sehr sorgfältig im Hinblick auf Nutzen und Risiko geprüft werden sollte. Die Beobachtung ist für die Tumore beim älteren Risikopatienten eine echte Alternative, wie auch schon in den deutschen (2020) und ENETS-Leitlinien (2017) aufgeführt.

5.4.3 Rolle der Portalvenenresektion bei pNEN

Die Rolle der Portalvenenresektion war bisher bei pNEN nicht gut untersucht. Daher wurden in einer retrospektiven Multizenterstudie (48) die Langzeitergebnisse der Pankreatikoduodenektomie mit Portalvenenresektion (PD + VR) mit der Standard-Pankreatikoduodenektomie (PD) bei pNEN verglichen. Der primäre Endpunkt war das Langzeitüberleben in beiden Gruppen. Eine „Propensity-Score-Matched"-Kohortenanalyse wurde durchgeführt, um den Selektionsbias zu reduzieren und die Homogenität der Gruppen zu verbessern. 61 Patienten (11 %) hatten PD + VR und 480 Patienten eine herkömmliche PD. Die postoperative Rate an klinisch relevanten Komplikationen (Clavien-Dindo ≥ 3) war vergleichbar in beiden Gruppen (PD + VR 48 % vs. PD 33 %, p = 0,1). Nach dem Bewertungsabgleich („Propensity-Score-Matching") zeigte sich kein signifikanter Unterschied im 3-Jahre-progressionsfreien Überleben (PFS 49 % versus 59 %, p = 0,14) und dem 5-Jahre-Gesamtüberleben (OS 71 % PD + VR vs. 69 % PD, p = 0,98).

Die Autoren schlussfolgerten daher, dass eine Infiltration der V. mesenterica superior/V. portae eine chirurgische Resektion bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem pNEN nicht ausschließen sollte, da es keine signifikanten Unterschiede in der Komplikationsrate wie auch im Gesamtüberleben gegenüber Patienten ohne Venenresektion gibt.

Kommentar: Diese erste größere Studie zur spezifischen Thematik der Portalvenenresektion bei pNEN bestätigt die Ergebnisse deutlich kleinerer retrospektiver Studien. Eine prospektiv-randomisierte Studie zu dieser Thematik ist nicht zu erwarten.

5.4.4 Prognostische Faktoren beim kurativ resezierten Dünndarm (SI)-NEN

20–40 % der Patienten mit lokoregionären SI-NEN (UICC-Stadium I–III), die einer potenziell kurativen Resektion zugeführt werden, entwickeln im Verlauf von 5 Jahren ein Rezidiv. Evers et al. (49) untersuchten in einer retrospektiven, unizentrischen Studie prognostische Faktoren bei Patienten mit potenziell kurativ resezierten, lokoregionären SI-NEN. In einem 20-Jahreszeitraum hatten 65 von 203 Patienten (32 %) eine Operation wegen eines SI-NEN im Stadium I–III. Nach einer medianen Nachbeobachtung von 65 Monaten entwickelten 14 Patienten (25 %) ein Krankheitsrezidiv nach der initialen Operation, wovon 2 an der Erkrankung verstarben. Die multivariate Analyse identifizierte ein Alter > 60 Jahre (HR 6,41, 95 %-CI: 1,38–29,67, p = 0,017), eine Tumorgröße > 2 cm (HR = 26,54, 95 %-CI: 4,46–157,62, p = 0,001), eine Lymphknotenratio > 0,5 (HR 7,18, 95 %-CI: 1,74–29-74, p = 0,07) und ein multifokales Tumorwachstum (HR 6,98, 95 %-CI: 1,66–29,39, p = 0,008) als unabhängige negative prognostische Faktoren. Eine rechtsseitige Hemikolektomie war im Vergleich zu einer segmentalen Dünndarmresektion (HR 0,04,0 95 %-CI: 0,01–0,24, p > 0,01) ein unabhängiger Protektor für eine Rezidiverkrankung. Die Autoren schlussfolgerten, dass Patienten mit Risikofaktoren für ein Rezidiv von einer adjuvanten Therapie profitieren könnten.

Kommentar: Diese Studie bringt erneut die Diskussion um eine adjuvante Therapie bei SI-NEN im Stadium III auf. Es bleibt zu hoffen, dass die geplante europäische prospektiv-randomisierte Multizenterstudie APSIN (Adjuvant PRRT for Small Intestine Neoplasia) gefördert und umgesetzt wird, um diese Frage zu beantworten.

5.4.5 Prophylaktische Cholezystektomie beim SI-NEN

Es besteht eine anhaltende Diskussion, ob bei Patienten mit SI-NEN im Rahmen der Primärtumorresektion eine prophylaktische Cholezystektomie (PC) oder eine On-demand-Cholezystektomie (OC) durchgeführt werden sollte. Hintergrund hierfür ist, dass die häufig verabreichten Somatostatin-Analoga zu Sludge in der Gallenblase führen und konsekutiv eine symptomatische Cholezystolithiasis verursachen können. 247 Patienten, die sich einer primären Tumorresektion unterzogen, wurden im Rahmen einer retrospektiven „Propensity-Score-Matched“-Analyse ausgewertet (50). Der primäre Endpunkt war die Re-Hospitalisierungsrate jeglichen Grundes. Die sekundären Endpunkte waren die Re-Hospitalisierungsrate für eine Gallensteinerkrankung und die Komplikationsrate. Nach dem Gruppenabgleich wurden 52 Patienten in die PC- und 104 in die OC-Gruppe eingeteilt. Die demografischen Daten waren sehr gut ausbalanciert. Die Re-Hospitalisierungsrate war in beiden Gruppen ähnlich (36 % versus 31 %, p = 0,594). Die Re-Hospitalisierungsrate für Gallensteinprobleme war niedriger im PC-Arm als in dem OC-Arm (0 versus 7 %) allerdings ohne eine statistische Signifikanz (p = 0,096). Ebenso war die Komplikationsrate, insbesondere die einer Gallensteinerkrankung, ähnlich in beiden Gruppen. Die Kosten bezüglich der PC waren etwa 3.000 Euro teurer (p < 0,001). Die Autoren schlussfolgerten daher, dass eine prophylaktische Cholezystektomie bei Patienten mit SI-NEN nicht erforderlich ist.

Kommentar: Die Daten bestätigen die Empfehlung in der deutschen S2k-Leitlinie, dass eine Cholezystektomie erwogen werden kann, wobei Nutzen und Risiko mit dem Patienten besprochen werden sollten.

5.4.6 Primärtumorresektion bei fernmetastasiertem SI-NEN

Die Daten zum prognostischen Einfluss der initialen Primärtumorresektion mit mesenterialer Lymphadenektomie (PTR) bei Patienten mit diffus fernmetastasiertem SI-NEN sind spärlich und kontrovers. Maurer et al. **(51)** untersuchten daher die prognostische Rolle der PTR und anderer Faktoren in dieser Situation. Eingeschlossen wurden Patienten mit diffus-fernmetastasierten SI-NEN ohne klinische und radiologische Zeichen eines Darmverschlusses oder -ischämie. Das krankheitsspezifische Überleben wurde im Hinblick auf eine PTR und andere klinische (z. B. Karzinoid-Syndrom, Hedinger-Erkrankung, Lebermetastasenlast, etc.) und pathologische (z. B. Grading, Ausprägung mesenteriale Raffung) Parameter mittels multivariater Analyse untersucht. 138 Patienten (60 Frauen, 43.5 %; medianes Alter 60 Jahre), von denen 101 (73 %) eine PTR und 37 (27 %) keine PTR hatten wurden ausgewertet. Es gab keine signifikanten Unterschiede bzgl. der Rate an operationspflichtigen Dünndarmproblemen zwischen den Gruppen nach einer medianen Nachbeobachtung von 51 Monaten (PTR 10,9 % and non-PTR 16,2 %, p = 0,403). Die multivariate Analyse ermittelte die Parameter Alter < 60 Jahre, normales C-reaktives Protein (CRP), keine Diarrhoe, Lebermetastasenlast < 50 %, und eine Behandlung mittels Peptid-Radiorezeptor-Therapie (PRRT) als unabhängige positive prognostische Faktoren, wobei die PTR zwar eine Tendenz aufwies, aber keine Signifikanz erreichte (p = 0,067). Bemerkenswert ist dennoch, dass Patienten, die sowohl eine PTR und PRRT hatten, ein deutlich besseres Überleben aufwiesen als der Rest (137 vs. 73 Monate, p = 0,013). Die Autoren schlussfolgerten, dass eine PTR in Kombination mit PRRT signifikant das Überleben bei Patienten mit Stadium IV SI-NEN verlängert.

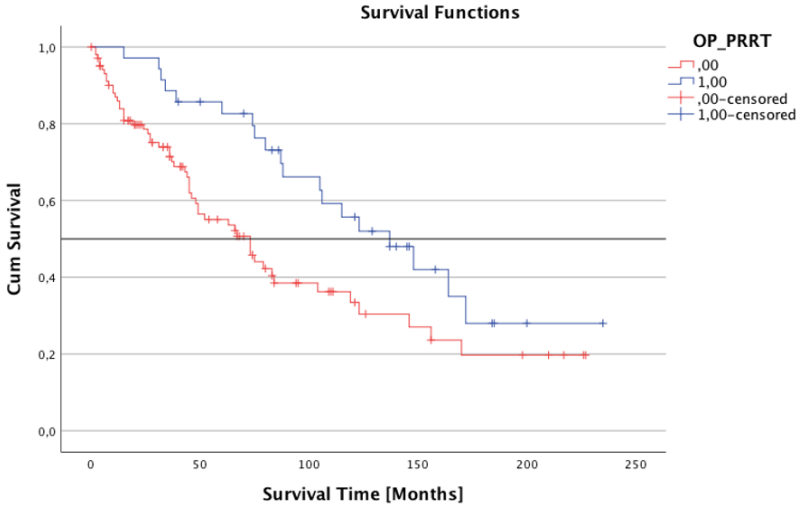


Abb. 23: Kaplan-Meier survival curve of patients with PTR + PRRT vs. the rest (median OS 137 vs. 73 months p = 0,013). Maurer et al., J. Neuroendocrinol. 2021; e13076. doi: 10.1111/jne.13076 **(51)**.

5.4.7 Primärtumorresektion vor PRRT bei metastasierten NEN

Kaemmerer et al. **(52)** untersuchten retrospektiv den Einfluss der Primärtumorresektion nach Peptid-Rezeptor-Radionuklidtherapie (PRRT) bei gut differenzierten, neuroendokrinen Tumoren mit Fernmetastasen. Von 889 Patienten mit fernmetastasierten GEP-NEN wurde bei 486 Patienten (55 %, Gruppe 1) der Primärtumor vor der PRRT reseziert, wobei bei 403 Patienten (45 %, Gruppe 2) der Primärtumor vor der PRRT nicht reseziert wurde. Primäre Endpunkte waren das progressionsfreie Überleben (PFS) und das Gesamtüberleben (OS). Der Großteil der Patienten hatte den Primärtumor im Pankreas (n = 353, 38 %) und im Dünndarm (n = 284, 32 %). Beide Gruppen erhielten durchschnittlich 4 Zyklen einer PRRT.

	n		Median OS (months)			
Primary Tumor	Resection	No Resection	Resection	No Resection	HR	*P*
Pancreas	148	187	140 (108; 200)	58 (46; 64)	2.91 (2.14; 3.96)	<0.001
SI (jejunum/ileum)	235	49	142 (118; 184)	80 (59; 125)	1.86 (1.26; 2.75)	0.002
Lung	44	20	124 (93; 137)	76 (43; 106)	1.64 (0.76; 3.54)	0.210
Colorectal	33	11	100 (76; 195)	107 (34; 136)	1.72 (0.57; 5.19)	0.335
Duodenum/stomach	21	11	98 (56;.)	87 (23;.)	0.82 (0.17; 3.93)	0.805

Abb. 24: Median overall survival (OS). Kaemmerer et al., Ann Surg. 2021; 2274:e45-e54 **(52)**.

Das mediane Gesamtüberlebender Gruppe mit PTR war 134 Monate (95 %-CI: 118–147 Monate), während das Gesamtüberleben der Gruppe ohne PTR nur 67 Monate (95 %-CI: 60–80 Monate, p < 0,001) betrug. Das mediane PFS war in der PTR-Gruppe mit 18 Monaten (95 %-CI: 15–20 Monate) ebenfalls statistisch signifikant länger als in der non-PTR-Gruppe mit 14 Monaten (95 %-CI: 15–18, p = 0,012). Die Autoren schlussfolgerten, dass eine PTR vor der PRRT bei gut differenzierten GEP-NEN im Stadium IV zu einem signifikanten Überlebensvorteil führt.

Kommentar: Obwohl beide Studien alle Nachteile des retrospektiven Designs aufweisen, haben sie dennoch den Vorteil einer strikten Evaluation und einer guten Vergleichbarkeit bzgl. der u. a mit PRRT behandelten Kohorten mit oder ohne Primärtumorresektion. Zudem sind sie repräsentativ für die „reale“ Praxis. Diese beiden Studien stärken die Evidenz, dass eine PRRT in Verbindung mit PTR das Überleben bei gut differenzierten GEP-NEN im Stadium IV verlängert.

5.4.8 Behandlungsempfehlungen zu MEN1-dpNEN

Eine Expertengruppe hat basierend auf der publizierten Literatur der letzten Dekade international konsentierte Aussagen zur Diagnose und Behandlung von MEN1-assoziierten funktionellen und nicht-funktionellen dp-NEN publiziert (53). Die Kernbotschaft ist, dass funktionelle Tumore durch bildgebende Diagnostik, inklusive u. a. Ga68-Dotatoc-PET-CT, GLP-1-PET-CT und Endosonographie präoperativ dargestellt und dann chirurgisch reseziert werden sollten. Bei nichtfunktionellen pNEN < 2 cm ist ein abwartendes Verhalten zu favorisieren, sofern kein bildgebender Verdacht auf Malignität besteht. Anzustreben sind möglichst parenchym-sparende Verfahren. Bei einem MEN1-assoziierten Zollinger-Ellison-Syndrom ist ein individuelles Vorgehen, basierend auf Alter, Begleiterkrankungen und Beschwerden angezeigt. Dieses eröffnet einen breiten Behandlungskorridor von einer Therapie mit Protonenpumpeninhibitoren, über Operation bei einem visualisierbaren Tumor > 2 cm sowie partieller Duodenopankreatektomie bereits bei alleinig biochemischem Nachweis eines ZES. Die

optimale Therapie ist nach wie vor aufgrund fehlender Langzeitstudien mit Lebensqualitätsergebnissen Gegenstand sehr kontroverser Diskussionen.

5.4.9 Ergebnisse von Major-Pankreasresektionen bei MEN1-dpNEN

Die niederländische MEN1-Arbeitsgruppe (54) wertete basierend auf der Dutch-MEN1-Datenbank retrospektiv die Langzeitergebnisse nach partiellen Duodenopankreatektomien und totalen Pankreatektomien bei MEN1-dpNEN, die zwischen 2003 und 2017 durchgeführt wurden, aus. 27 Patienten (medianes Alter 43 Jahre) hatten eine duodenopankreatische Resektion, inklusive 14 partiellen Duodenopankreatektomien und 13 totale Pankreatektomien. Die Morbiditäts- und Mortalitätsraten betrugen 100 % (27/27) und 4 % (1 von 27). Eine schwere Komplikation (Clavien-Dindo $\geq$ 3) trat bei 17 von 27 (63 %) der Patienten auf. Nach einer partiellen Duodenopankreatektomie fand sich eine neue endokrine und exokrine Insuffizienz bei 1 von 13 und 9 von 14 Patienten. Die Autoren schlussfolgerten, dass duodenopankreatische Major-Resektionen bei MEN1-Patienten mit einem sehr hohen Risiko von schweren Komplikationen assoziiert sind und daher nur streng selektionierten Patienten angeboten werden sollten.

Auch die frankophone Vereinigung endokriner Chirurgen wertete die Ergebnisse von Pankreatikoduodenektomien bei MEN1-pNEN aus (55). 31 Patienten erhielten zwischen 1971 und 2013 eine derartige Operation, davon 18 wegen eines Zollinger-Ellison-Syndrom (58 %). Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 141 (0–453) Monate. Klinisch relevante Pankreasfisteln traten bei 5 Patienten (16 %), ein postoperativer Diabetes mellitus bei 7 Patienten (22 %) und eine exogene Pankreasinsuffizienz bei 6 Patienten (19 %) auf. Das 10-Jahres-Gesamtüberleben war 89,1 % (95 %-CI: 69,6–96,4). Nach einer medianen Nachbeobachtung von 151 (0–433) Monaten war die biochemische Heilungsrate für das MEN-1-ZES bei 61 % (11/18). Die Autoren schlussfolgerten, dass eine Pankreatikoduodenektomie beim MEN1 die typischen Komplikationsraten der Pankreaschirurgie aufweisen, aber geeignet ist, große pNEN im Pankreaskopf zu entfernen und ein MEN1-ZES bei mindestens 60 % der Patienten dauerhaft zu heilen.

Kommentar: Aus Sicht des Autors entsprechen die Komplikationsraten der bei MEN1-Patienten durchgeführten Pankreatikoduodenektomien in Zentren denen bei anderen Indikationen. Die PD sollte daher beim MEM1-ZES immer als Option mit dem Patienten diskutiert werden.

5.5 Literatur

1. Zhu C, Donangelo I, Gupta D, et al. Outcomes of indeterminate thyroid nodules managed nonoperatively after molecular testing. J Clin Endocrinol Metabol. 2021; 106:1240-1247.

2. Rozenbaum A, Buffet C, Bigorgne C et al. Outcomes of active surveillance of EU-TIRADS 5 thyroid nodules. Eur J Endocrinol. 2021; 184: 677-686.

3. Weber T, Powlawski A, Vorländer C, et al. Preoperative calcitonin testing improves the diagnosis of medullary thyroid carcinoma in female and male patients. Eur J Endocrinol. 2021 Dec 1;EJE-21-1015.R1. doi: 10.1530/EJE-21-1015.

4. Seok J, Yoon S, Hwan Ryu C et al. A personalized 3D-printed model for obtaining informed consent process for thyroid surgery: a randomized clinical study using a deep learning approach with Mesh-type 3D modelling. J Pers Med. 2021; 11: 574.

5. **Sonnenberg, S, Scheunchen M, Smaxwil CA et al. Short-term hypocalcemia prophylaxis with calctriol before thyroidectomy – a multicenter randomized trial. Dtsch Ärztebl Int. 2021; ahead of print.**

6. **Dhahri, AA, Ahmad R, Rao A et al. Use of pophylactic steroids to prevent hypocalcemia and voice dysfunction in patients undergoing Thyroidectomy: a randomized clinical trial. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2021; 147: 866-870.**

7. Zhou Q, Cai M, Gou J et al. Effect of postoperative high-concentration oxygen on recovery after thyroid surgery: A prospective, open, randomized, controlled study. Front Endocrinol. 2021; 12: 595571.

8. Knyazeva P, Walz, MK, Alesina PF et al. A simple tool to improve visualization of the vocal cords on translaryngeal ultrasound in male patients. World J Surg. 2021 45: 1442-1445.

9. Rovó L, Matievics V, Sztanó B et al. Functional results of endoscopic arytenoid abduction lateropexy for bilateral vocal cord palsy. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2021, December ahead of print.

10. Liddy W, Wu CW, Dionigi G et al. Varied recurrent laryngeal nerve course is associated with increased risk of nerve dysfunction during thyroidectomy: results of an international multicenter prospective anatomic and electrophysiologic study of 1000 monitored nerves at risk from the international neural monitoring study group. Thyroid 2021; 31:1730-1740.

11. **Schneider R, Machens A, Sekulla C et al. Superiority of continuous over intermittent intraoperative nerve monitoring in preventing vocal cord palsy. Br J Surg. 2021, 108: 566-573.**

12. **Smaxwill CA, Aleker M, Altmeier J et al. Neuromonitoring of the recurrent laryngeal nerve reduces the rate of bilateral vocal cord dysfunction in planned bilateral thyroid procedures. J Clin Med. 2021 10: 740.**

13. Yuan Q, Zheng L, Hou J et a. Visual identification and neuromonitoring vs. no sighting the external branch of the superior laryngeal nerve in thyroid surgery: a randomized clinical trial. Updates Surg. 2021, July 29.

14. **Paravramidis, TS, Chorti, A, Tzikos, G et al. The effect of interoperativ autofluorescence monitoring on unintentional parathyroid gland excision rates and postoperative PTH concentrations - a single-blind-randomized-controlled trial. Endocrine 2021 72: 546-552.**

15. Jin H, Cui M. Research on intra operative indocyanine green angiography of the parathyroid for predicting postoperative hypoparathyroidism: a noninferior randomized controlled trial. Endocr Pract. 2020; 12: 1469-1476.

16. Bellier A, Wazne Y, Chollier T et al. Spare parathyroid glands during thyroid surgery with perioperativ autoflourescence imaging: A diagnostic study. World J Surg. 2021;9: 2785-2790 online a head of print.

17. Waseem T, Ahmed SZ, Baig H et al. Truncal vs branch ligation of inferior thyroid arteries in total thyroidectomy: does it affect oostoperative hypoparathyroidism? Otolaryngol Head Neck Surg. 2021; 164: 759-766.

18. Gröndal AYK, Högsbro M, Pryds K et al: Intra- and postoperative complications using LigaSure™ Small Jaw in patients undergoing thyroidectomy: a register-based study. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2021; 11: 4491-4500.

19. Wang Y, Zhou S, Liu X et al. Transoral endoscopic thyroidectomy vestibular approach vs conventional open thyroidectomy: meta-analysis. Head Neck. 2021 43: 345-353.

20. **Jin H, Lin W, Lu L et al. Conventional thyroidectomy vs. thyroid thermal ablation on postoperative quality of life on satisfaction for patients with benign thyroid nodules. Eur J Endocrinol. 2021; 184: 131-141.**

21. Muhammad H, Santhanam P, Russell JO et al. Radiofrequency ablation and thyroid nodules: updated systematic review. Endocrine 2021; 3: 619-632 online adhead of print.

22. Yilmaz S, Habibi HA, Yilfdiz A, Altunbas H. Thyroid embolization for nonsurgical treatment of nodular goiter: a single-center experience in 56 consecutive patients. J Vasc Interv Radiol 2021; 32: 1449-1456.

23. Pitt SC, Yang N, Saucke MC et al. Adoption of the active surveillance for very low-risk differentiated thyroid cancer in the United States: a national survey. J Clin Endocrinol Metab. 2021; 106. 1728-1737.

24. Matsuura D, Yuan A, Harries V. et al. Surgical management of low-/intermediate-risk node negative thyroid cancer: a single-institution study using propensitiy matching analysis to compare thyroid lobectomy and total thyroidektomy. Thyroid 2021; December online ahead of print.

25. Ahn JH, Kwak JH, Yoon SG et al. A prospective randomized controlled trial to assess the efficacy and safety of prophylactic central compartment lymph node dissection in papillary thyroid carcinoma. Surgery 2022 Jan;171(1):182-189.

26. Memeh, K, Ruhle B, Alsafran S et al. Total thyroidectomy vs thyroid lobectomy for localized papillary thyroid cancer in children: a propensity-matched survival analysis. J Am Coll Surg. 2021 3: 51072.

27. Chen Z, Zhong Z, Chen G et al. Application of carbon nanoparticles in neckdissection of clinically node-negative papillary thyroid carcinoma. Biomed Res Int. 2021: 6693585.

28. Diez JJ, Anda E, Sastre J et al. Recovery of parathyroid fucntion in patients with thyroid cancer treated by total thyroidectomy: an analysis of 685 patients with hypoparathyreoidism at discharge of surgery. Endocrinol Diabetes Nutr. (Engl Ed) 2021; 68: 398-407.

29. Van Beek DJ, Almquist M Bergenfelz AO et al. Complications after medullary thyroid carcinoma sugery: multicentre study of the SQRTA and EUROCRINE databases. Br J Surg. 2021; 108. 691-701.

30. Bible KC, Kebebew E, Brierley J et al. 2012 Amercian Thyroid Association guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer. Thyroid 2021; 31: 337-386.

31. Dierks C, Seufert J, Aumann K et al. Combination of Lenvatinib and Pembrolizumab is an effective treatment option for anaplastic and poorly differentiated thyroid carcinoma. Thyroid 2021: 1076-1085.

32. Park J, Jung HA, Shim JH et al. Multimodal treatments and outcomes for anaplastic thyroid cancer before and after tyrosine kinase inhibitor therapy: a real-world experience. Eur J Endocrinol. 2021; 184: 837-845 ahead of print.

33. Weber T, Dotzenrath C, Dralle H et al. Management of primary and renal hyperparathyroidism: guidelines from the German association of endocrine surgeons (CAEK). Langenbecks Arch Surg. 2021; 406: 571-585.

34. Bergenfelz, AO, van Slycke S, Makay Ö et al. European multicentre study on outcome of surgery for sporadic primary hyperparathyroidis. Br J Surg. 2021; 108: 675-683.

35. Hope TA, Graves CE, Calais J et al. Accuracy of 18 f-fluorocholine PET for the detection of parathyroid adenomas: prospective single-center study. J Nucl Med. 2021: published ahead of print.

36. Smaxwil CA, Aschoff P, Reischl G et al. 18fluoro-ethylcholine-PET Plus 4D-CT (FEC-PET-CT): a break-through tool to localize the „negative" parathyroid adenoma. one year follow up results involving 170 patients. J Clin Med. 2021; 10: 1648.

37. Bioletto F, Barale M, Parasiliti-Carino M et al. Comparison of the diagnostic accuracy of 18f-fluorocholine PET and 11C-methionine PET for parathyroid localization in primary hyperparathyroidism: a systematic review and meta-analysis. Eur J Endocrinol. 2021; 185:109-120, online ahead of print.

38. Pretorius M, Lundstam K, Hellström M et al. Effects of parathyroidectomy on quality of life: 10 years of data fom a prospective randomized controlled trial on primary hyperparathyroidism (the SIPH-study). J Bone Miner Res. 2021; 36: 3-11.

39. Choi HR, Aboueisha MA, Attia AS et al. Outcomes of subtotal parathyroidectomy versus total parathyroidectomy with autotransplantation for tertiary hyperparathyroidism: multi-institutional study. Ann Surg 2021; 274: 674-679.

40. Weber T, Dotzenrath C, Trupka A et al. Medicolegal aspects of primary and renal hyperparathyroidism. Chirurg 2021, December online ahead of print.

41. Ma W, Mao Y, Zhuo R et al. Surgical outcomes of a randonized controlled trial compared robotic versus laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma. Eur J Surg Oncol. 2021; 46: 1843-1847.

42. Gavriilidis P, Camenzuli C, Paspata A et al. Posterior rertroperineoskopic versus laparsocopic transperitonel adrenelactomy: a systematic review by an updated meta-analysis. World J Surg 2021; 45 168-179.

43. Hallin Thompson L, Makay Ö, Brunaud L et al. Adrenalectomy for incidental and symptomatic phaeochromoycytoma: retrospective multicentre study based on the Eurocrine database. Br J Surg 2021; 23: 1199-1206.

44. Hallin Thompson L, Ranstam J, Almquist M et al. Impact of adrenalectomy on morbidity in patients with nonfunctioning adrenal cortical tumours, mild hypercortisolism and cushing's syndrome as assessed by national and quality registries. World J Surg. 2021; 10: 3099-3107.

45. Srougi V, Bancos I, Daher M et al. Cytoreductive surgery of the primary tumor in metastatic adrenocortical carcinoma: impact on patients‘ survival. J Clin Endocrinol Metab. 2021 Nov 30;dgab865. doi: 10.1210/clinem/dgab865.

46. Tanaka M, Heckler M, Mihaljevicz AL, et al. Systematic review and metaanalysis of lymph node metastases of resected pancreatic neuroendocrine tumors. Ann Surg Oncol 2021; 28: 1614-1624.

47. Toyoda J, Sahara K, Tsilimigras DI, et al. Survival benefit of primary tumor resection among elderly patients with pancreatic neuroendocrine tumors. World J Surg 2021; 45:3463-3471.

48. Fusai GK, Tamurrino D, Partelli S et al. Portal vein resection during pancreaticoduodenectomy for pancreatic neuroendocrine tumors. An international multicenter comparative study. Surgery 2021, 169:1093-1101.

49. Evers M, Rinke A, Rütz J et al. Prognostic factors in curative resected locoregional small intestine neuroendocrine neoplasms. World J Surg. 2021 45: 1109-117.

50. Ingaldi, C, Alberici L, Ricci C et al. Prophylactic cholecystectomy is not mandatory in patients candidate to the resection for small intestine neuroendocrine neoplasms: a propensity score-matched and cost-minimization analysis. Updates Surg. 2021: 10.1007.

51. Maurer E, Heinzel-Gutenbrunner M, Rinke A, et al. Relevant prognostic factors in patients with stage IV small intestine neuroendocrine neoplasms. J Neuroendocrinol. 2021 Dec 8:e13076. doi: 10.1111/jne.13076.

52. Kaemmer D, Twrznik M, Kulkarni HR et al. Prior resection of the primary tumor prolongs survival after peptide receptor radionuclide therapy of advanced neuroendocrine neoplasms. Ann Surg. 2021 274: e45-e53.

53. Niederle B, Selberherr A, Bartsch DK et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 and the pancreas: diagnosis and treatment of functioning and non-functioning pancreatic and duodenal neuroendocrine neoplasia within the MEN1 syndrome – an international consensus statement. Neuroendocrinology 2021; 111: 609-630.

54. Van Beek DJ, Nell S, Vorselaars WMCM et al. Complications after major surgery for duodenopancreatic neuroendocrine tumors in patients with MEN1: results from a nationwide cohort. Ann Surg Oncol. 2021; 28: 4387-4399.

55. Santucci N, Gaujoux S, Binquet C et al. Pancreatoduodenectomy for neuroendocrine tumors in patients with multiple endocrine neoplasia type 1: An AFCE (assosiation francophone de chirurgie endocrinienne) and GTE (groupe d‘ étude des tumeurs endocrines) study. World J Surg. 2021; 45: 1794-1802.

6 VERFAHRENSWAHL BEI BARIATRISCHEN OPERATIONEN

6.1 Hintergrund

6.2 Die Erwartungen der Medizin und Chirurgie bezüglich bariatrischer Eingriffe
6.2.1 Sicherheit der Eingriffe
6.2.2 Wirksamkeit der Eingriffe

6.3 Die Erwartungen der Patientinnen und Patienten

6.4 Risikofaktoren für komplizierte Verläufe

6.5 Vorgehen bei speziellen Vorerkrankungen
6.5.1 Diabetes mellitus
6.5.2 Gastro-ösophagealer Reflux
6.5.3 Einnahme von Medikamenten mit geringer therapeutischer Breite

6.6 Kontrollierte Studien und Registeranalysen zum Vergleich verschiedener Operationsmethoden
6.6.1 Sleeve-Gastrektomie vs. Roux-Y-Magenbypass
6.6.2 Proximaler vs. distaler Roux-Y-Magenbypass bei BMI > 50
6.6.3 Roux-Y-Magenbypass vs. Duodenal Switch
6.6.4 Roux-Y-Magenbypass vs. Ein-Anastomosen-Magenbypass

6.7 Chirurgische Entscheidungsfindung

6.8 Empfehlungen für die Verfahrenswahl
6.8.1 Befragung einer Expertengruppe
6.8.2 Vorgehen an der eigenen Abteilung

6.9 Literatur

Interessenkonflikte

Der Autor erklärt, dass er sich bei der Erstellung des Beitrages nicht von wirtschaftlichen Interessen leiten ließ. Er legt die folgenden potenziellen Interessenkonflikte offen:

Unterstützung wissenschaftlicher Aktivitäten durch die Firmen Dach Medical und Bard.

6.1 Hintergrund

Die Zahl der Menschen mit einem krankhaften Übergewicht hat in den letzten zwanzig Jahren weltweit stark zugenommen. Die Auswirkungen der Adipositas auf den gesundheitlichen Zustand von Personen sind dadurch deutlich erkennbar geworden **(1)**. Aus diesen Gründen wurde die Erforschung der Ursachen des Übergewichtes intensiviert.

Es wird heute davon ausgegangen, dass die **Imbalance** zwischen Kalorienzufuhr und -verbrauch für die vermehrte Speicherung von Fettgewebe verantwortlich ist und durch folgende Faktoren beeinflusst wird **(1)**:

Der **westliche Lebensstil** mit einer Verminderung der körperlichen Tätigkeiten bei der Arbeit und in der Freizeit, ein großes Angebot an hochkalorischen Lebensmitteln und eine vermehrte Einnahme von Medikamenten, die zu Gewichtszunahmen führen können.

Eine **genetische Prädisposition** zur Entwicklung einer Adipositas. Bis heute wurden elf seltene monogenetische Formen der Adipositas beschrieben, die allerdings nur wenige Fälle von Übergewicht bedingen. Bisher wurden über 300 Genloci beschrieben, die für die Regulation des Körpergewichtes relevant sind. Die Bedeutung epigenetischer Prozesse wie der durch DNA-Methylierung veränderten Expression von relevanten Genen, wurde in den letzten Jahren erkannt (2).

Seit einigen Jahren ist bekannt, dass das **intestinale Mikrobiom** bei adipösen Menschen anders zusammengesetzt ist als bei normalgewichtigen. Die Frage, ob das intestinale Mikrobiom ursächlich für die Entwicklung der Adipositas verantwortlich ist, oder ob es infolge des Übergewichtes von Änderungen der Zusammensetzung des Mikrobioms kommt, ist nicht geklärt (3).

Angesichts der bekannten vielfältigen negativen Effekte des Übergewichtes auf die Gesundheit **(1)**, wurde eine Reihe therapeutischer Verfahren entwickelt. In der konservativen Therapie werden **diätologische, psycho- und bewegungstherapeutische** Verfahren eingesetzt. Darüber werden einige **Medikamente** (Orlistat, Lorcaserin, Liraglutid, Phentermin-topiramat, Naltrexone-bupropion) angeboten, die die Kalorienaufnahme vermindern können (Abb. 1).

Die Wirksamkeit von **Semiglutide**, einem Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) Analogon, wurde 2021 in einer randomisierten Placebo-kontrollierten Studie untersucht **(4)**. Knapp 2.000 Patienten wurden in die Studie aufgenommen. Die Follow-up-Daten nach mehr als 5 Jahren zeigten eine signifikante und anhaltende durchschnittliche Gewichtsreduktion von 16 Prozent in der Semiglutide-Gruppe. 35 Prozent der Patienten, die Semiglutide erhalten hatten, verloren mehr als 20 Prozent ihres Körpergewichts. Die Ergebnisse dieser Studie waren so bemerkenswert, dass sie als „The end of the beginning“ in der Adipositastherapie bezeichnet und eine neue Ära der Hormon-basierten Therapie angekündigt wurde (5).

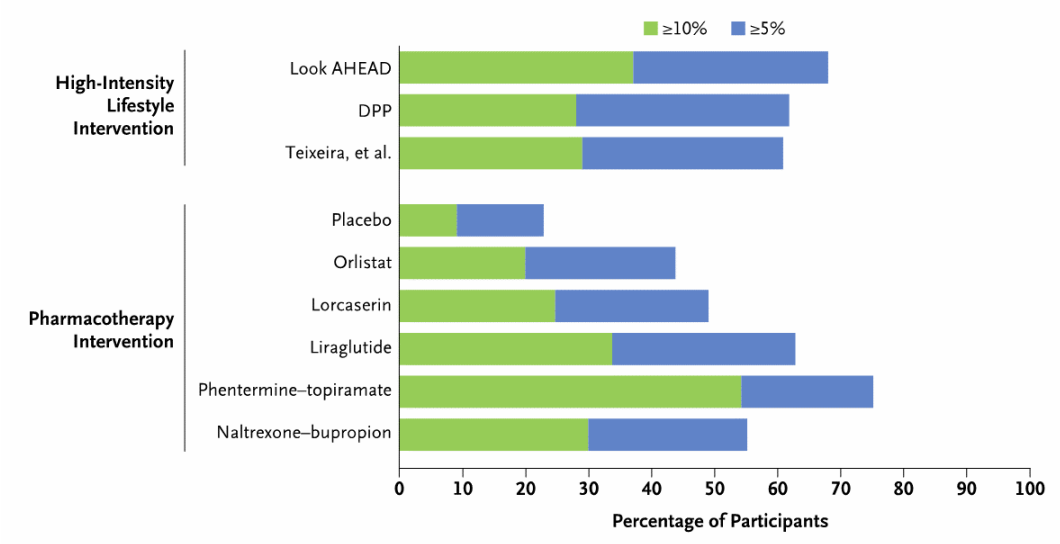


Abb. 1: Wirksamkeit verschiedener medikamentöser Therapien der Adipositas. Heymsfield S et al., N Engl J Med Med 2017;376:254 **(1)**.

Bei der Patientengruppe mit einem Body-Mass-Index (BMI) über 40 waren bisher sämtliche konservativen Therapieverfahren wenig wirksam, weshalb hier **operative Methoden** eingesetzt werden (Abb. 2).

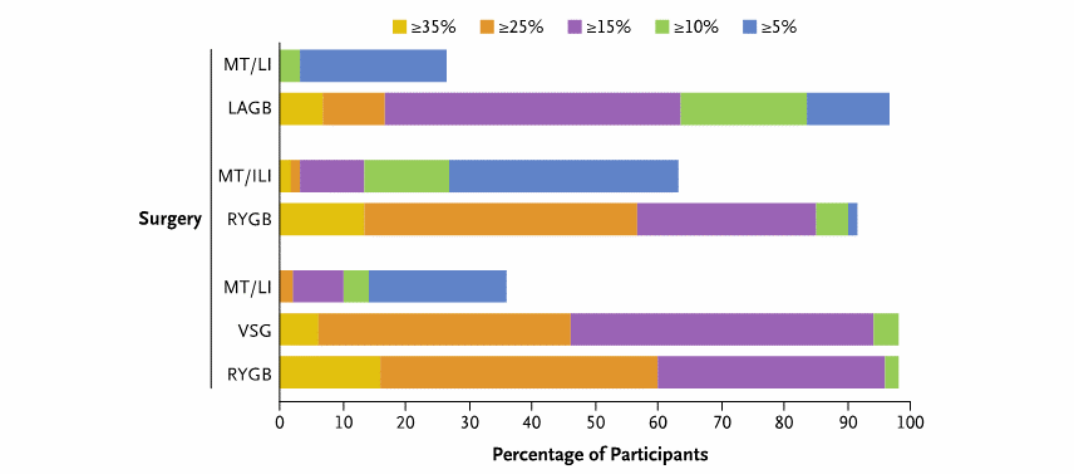
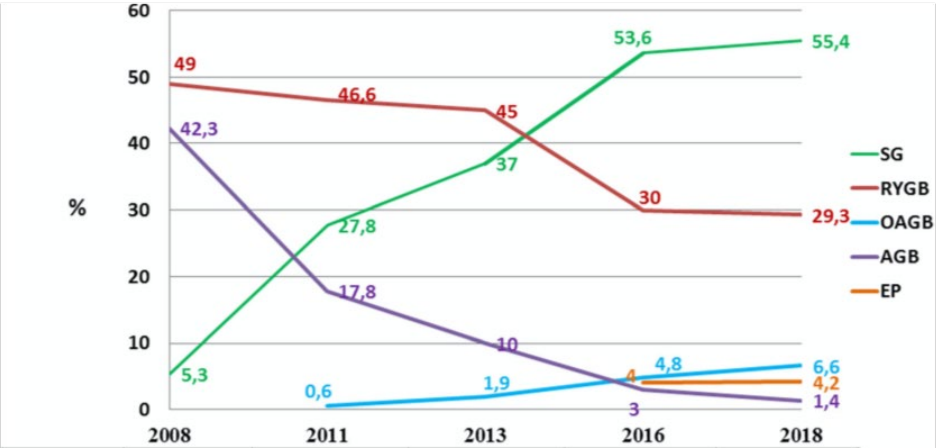


Abb. 2: Wirksamkeit (angegeben in % Total Body Weight Loss) verschiedener operativer (LAGB Magenband, VSG Sleeve-Gastrektomie, RYGB Roux-Y-Magenbypass) im Vergleich zu konservativen Therapien (MT medical therapy/LI lifestyle intervention) der Adipositas. Heymsfield S et al., N Engl J Med Med 2017;376:254 **(1)**.

In den von der "International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders" (IFSO) durchgeführten Erhebungen bezüglich der **weltweit von 2008 bis 2018 durchgeführten bariatrischen** Eingriffe (6) standen zwei Verfahren im Vordergrund: die Sleeve-Gastrektomie und der Roux-Y-Magenbypass. Der Ein-Anastomosen-Bypass und endoskopische Techniken gewannen an Bedeutung, malabsorptive Verfahren wie die Single Anastomosis Duodeno-ileostomy (SADI) und der Duodenal Switch kamen nur selten zur Anwendung (Abb. 3).



Bariatric procedures (N)	344,221	340,768	468,609	685,874	696,191

Abb. 3: Bariatrische Eingriffe weltweit von 2008 bis 2018 laut IFSO (International Federation for the surgery of obesity and metabolic disorders). Angrisani L et al., Obes Surg 2021;31:1937 (6).

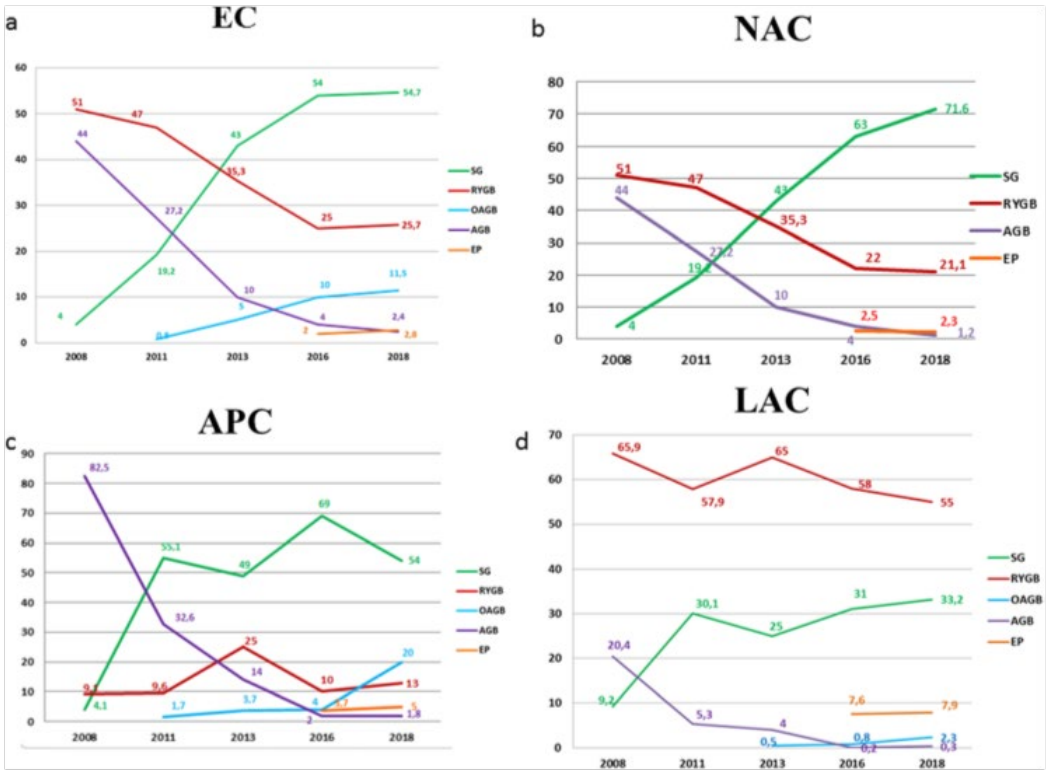


Abb. 4: Anwendung verschiedener bariatrischer Verfahren in Europa (EC), Nordamerika (NAC), Lateinamerika (LAC) und im asiatischen Raum (APC). Angrisani L et al., Obes Surg 2021;31:1937 (6).

Interessanterweise gab es große Unterschiede zwischen europäischen, nordamerikanischen, lateinamerikanischen und asiatischen Ländern (Abb. 4).

Trotz der Tatsache, dass im Laufe der letzten 10 Jahre mehrere Millionen bariatrische Eingriffe weltweit erfolgt sind, ist die Wirkungsweise der Eingriffe noch immer nicht restlos geklärt. Aus heutiger Sicht ist davon auszugehen, dass

es durch die Reduktion des Magenvolumens und die Exklusion von Dünndarmabschnitten aus der Nahrungspassage zu vielfältigen Änderungen der Sekretion von enteralen Hormonen und in weiterer Folge des intermediären Stoffwechsels kommt. In weiterer Folge („gut-brain mechanisms“) tritt eine Änderung in der neuroendokrinen Regulation des Appetits im zentralen Nervensystem auf (7,8). Von Sewaybricker wurde daher die Frage gestellt, ob bariatrische Eingriffe nicht überwiegend zentral wirken („Is bariatric surgery brain surgery?“) (8).

In der **modernen individualisierten Therapie** („precision medicine“) werden Patienten anhand ihrer genetischen, phänotypischen und psychosozialen Eigenschaften klassifiziert und entsprechend behandelt (9). Diese Methodik, die heute vor allem bei onkologischen Erkrankungen zum Einsatz kommt, könnte in Zukunft auch in der Adipositastherapie große Bedeutung erlangen; allerdings müssen dafür Korrelationen zwischen genetischen und epigenetischen Änderungen und den Langzeitergebnissen bariatrischer Operationen gefunden werden (10).

Einigkeit besteht über die **Ziele bariatrischer Eingriffe** (11): Das Ziel von Adipositasoperationen besteht darin, die **Begleitmorbidität** des Übergewichts signifikant zu senken und die **Lebensqualität** von operierten Patientinnen und Patienten zu erhöhen. Voraussetzung dafür ist eine minimale Rate von schweren perioperativen Komplikationen und eine Letalität von unter 0,5 % (12).

Kommentar: Der Stellenwert der bariatrischen Chirurgie in der Behandlung der morbiden Adipositas (BMI > 40) ist heute **weltweit anerkannt**. Die international publizierten Ergebnisse der perioperativen Morbidität und Letalität erlauben es, diese Art der Chirurgie als **sehr sicher** anzusehen und einen breiten Einsatz zu rechtfertigen. In der ersten Phase ging es vorwiegend darum, die operativen **Techniken zu standardisieren** und **postoperative Komplikationen** früh zu erkennen und korrekt zu behandeln. Später trat die Analyse von **Spätkomplikationen** und deren Auswirkungen auf die Lebensqualität in den Vordergrund. In den letzten Jahren ist die Frage der **Methodenwahl** immer wichtiger geworden. In Anbetracht der komplexen Wirkungsweise und Vielfalt bariatrischer Eingriffe ist die Entscheidung für eine bestimmte Operationstechnik bei einem individuellen Patienten nicht einfach. Ziel ist es, auch in der bariatrischen Chirurgie eine „precision medicine“ zu erreichen.

Die Frage der Verfahrenswahl soll im Folgenden anhand relevanter Aspekte diskutiert werden:

1. Die Erwartungen der Medizin im Allgemeinen und der Chirurgie im Besonderen bezüglich bariatrischer Eingriffe

2. Die Erwartungen der Patientinnen und Patienten

3. Risikofaktoren für komplizierte Verläufe

4. Vorgehen bei speziellen Vorerkrankungen wie Diabetes mellitus und gastroösophagealem Reflux

5. Kontrollierte Studien und Registeranalysen zum Vergleich verschiedener Operationsmethoden

6. Langzeitergebnisse nach verschiedenen Verfahren

6.2 Die Erwartungen der Medizin und Chirurgie bezüglich bariatrischer Eingriffe

6.2.1 Sicherheit der Eingriffe

B. Husemann, einer der ersten Adipositaschirurgen in der Bundesrepublik Deutschland, formulierte im Jahre 1995 noch sehr zurückhaltend, dass „wenn man den Einsatz chirurgischer Verfahren zur Behandlung der extremen Adipositas akzeptiert“ die bandverstärkte Gastroplastik, das (damals) Standardverfahren darstellen würde (13). Dass bariatrische Eingriffe heute eine viel größere Bedeutung erlangt haben, lässt sich schon daraus erkennen, dass fünf von den 21 (25 %) am häufigsten zitierten Arbeiten der „American Surgical Association“ Themen der Übergewichtschirurgie behandelten (14).

Die wichtigste Erwartung ist die nach einer **hohen Sicherheit** bariatrischer Eingriffe. Es ist aus Sicht der Medizin von größter Bedeutung, dass die Rate von schwerwiegenden postoperativen und Langzeitkomplikationen möglichst gering ist (11).

Die Ergebnisqualität bariatrischer Eingriffe lässt sich heute anhand von Registerstudien **(**15,**16,17)** und Meta-analysen (18,19) hervorragend beurteilen. Glücklicherweise konnten die Risken der Operationen im Verlauf der letzten 15 Jahre stark reduziert werden, so dass die Eingriffe heute eine sehr hohe Sicherheit aufweisen. In einer dänischen Registerstudie war die perioperative Morbidität bariatrischer Eingriffe so gering, dass die Operationen als „niedrig Risiko“-Verfahren bezeichnet wurden **(16)**. Darüber hinaus wurden für das Vorgehen bei schwerwiegenden Komplikationen detaillierte Behandlungspfade entwickelt, die eine niedrige „failure to rescue“ Rate garantieren.

Für die Verfahrenswahl ist die Frage der **Sicherheit verschiedener Methoden** ein relevanter Aspekt. Da die Morbiditäts- und Letalitätsraten nach bariatrischen Eingriffen so gering sind, zeigen randomisierte Studien auf Grund ihrer nicht ausreichenden Power infolge der zu kleinen Fallzahlen keine Unterschiede zwischen den Methoden auf. Die **einzige Möglichkeit**, verschiedene Verfahren in dieser Hinsicht zu vergleichen, besteht in der **Analyse von Registerdaten**.

Die beste und aktuellste Arbeit, in der die Komplikationen nach Sleeve-Gastrektomie und Roux-Y-Magenbypass miteinander verglichen wurden, stammt von Chhabra und Mitarbeitern **(19a)**. Die Autoren analysierten Registerdaten von über 38.000 USamerikanischen Patienten. Bei Bypass-Patienten traten signifikant mehr Komplikationen (6,3 vs. 3,5 %) auf als nach Sleeve-Gastrektomie. Ebenso unterschiedlich war die Raten von Reinterventionen (0,6 vs. 1,33 %) und Intensivtherapien (6,6 vs. 9,6 %).

Als Ergebnis dieser Studie, das auch in anderen Registerstudien aufgezeigt wurde, wurde die **Sleeve-Gastrektomie** bezüglich der Rate postoperativer Komplikationen und daraus folgender Letalitäten als **sicherer als der Roux-Y-Magenbypass** bezeichnet (Abb. 5). Vergleiche der Sleeve-Gastrektomie mit anderen Operationsmethoden wie dem **Ein-Anastomosen-Bypass oder der biliopankreatischen Diversion** liegen **derzeit nicht vor**.

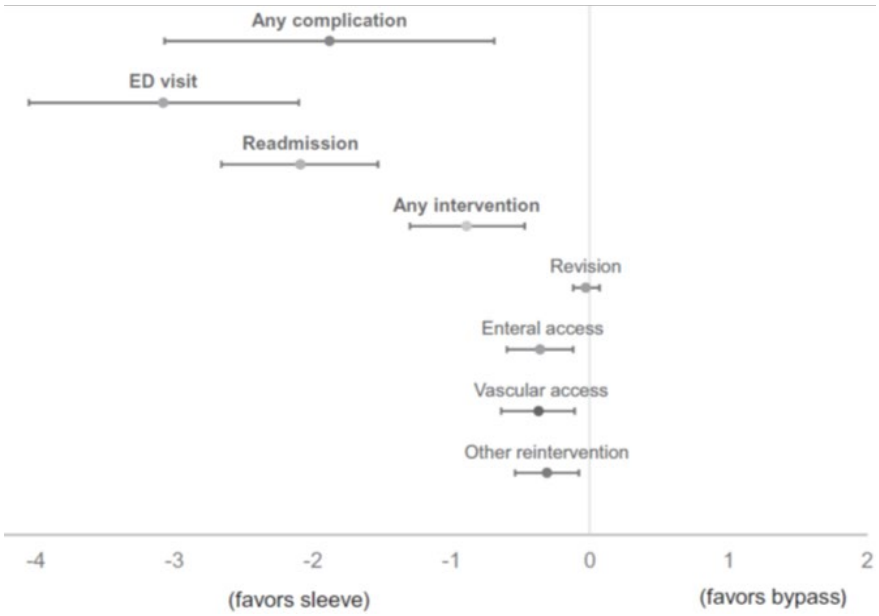


Abb. 5: Vergleich der postoperativen Risken nach Sleeve-Gastrektomie vs. Roux-Y-Magenbypass. Chhabra K et al., Ann Surg 2021;31:1937 **(19a)**.

6.2.2 Wirksamkeit der Eingriffe

Die zweite relevante Erwartung ist nach der **Wirksamkeit.** Diese wird durch die erzielte **Gewichtsreduktion, die Verbesserung der Adipositas-assoziierten Morbidität, der Lebensqualität und die Erhöhung der Lebenserwartung** bewertet (11).

Eine sinnvolle Beurteilung der Wirksamkeit kann nur anhand von Langzeitdaten einer großen Gruppe von operierten Patienten erfolgen. In den letzten 10 Jahren wurden die Langzeitdaten von einigen großen Studien publiziert **(20–23)**. Diese Daten zeigten einen anhaltenden positiven Effekt bariatrischer Eingriffe auf die Verbesserung der Adipositas-assoziierten Morbidität, eine signifikante Erhöhung der Lebensqualität und der Lebenserwartung **(21,22)**. Die randomisierten Studien, in denen konservative und operative Therapien verglichen wurden, zeigten in den 5-Jahres-Follow-up-Daten ebenfalls eindeutig positive Effekte der bariatrischen Patienten.

Die positive Langzeitwirkung von Übergewichtseingriffen konnte in einigen US-amerikanischen Studien anhand einer **Reduktion von Gesundheitskosten** bei operierten Patienten nachgewiesen werden (24–29). Eine rezent publizierte Studie aus Österreich (30) untersuchte die medizinischen Behandlungskosten anhand einer Kalkulation der im ersten postoperativen Jahr bei knapp 180 Patienten dokumentierten Ergebnisse. Die Autoren kamen zur Schlussfolgerung, dass die Folgekosten in einem Zeitraum von 20 Jahren nach bariatrischen Eingriffen um mehr als 24.000 Euro pro Person niedriger wären als bei nicht-Operierten. Der Gewinn an Lebensqualität betrug laut dieser Berechnung mehr als 3 QALY‘s (Quality adjusted life years).

Kommentar: Aufgrund der derzeit vorliegenden Daten kann die **Sicherheit und Wirksamkeit** von bariatrischen Operationen **mit einem hohen Evidenzgrad**

bezeichnet werden. Die aktuelle Fragestellung, ob es zwischen den verschiedenen Verfahren Unterschiede gibt, ist für die Verfahrenswahl ein wesentlicher Aspekt.

6.3 Die Erwartungen der Patientinnen und Patienten

Die Erwartungen von Patienten an bariatrische Operationen sind vielfältig und umfassen persönliche und soziale Aspekte (31). Patienten rechnen mit beträchtlichen Gewichtsreduktionen, Verbesserungen des Gesundheitszustandes, des Alltagslebens und ihres Körperbildes. Darüber hinaus erwarten sie einen positiven Effekt auf ihre sozialen Beziehungen durch höhere Anerkennung.

Eine Reihe von Untersuchungen hat sich mit der Frage beschäftigt, ob die von Patienten **erwarteten Gewichtsreduktionen** realistisch sind **(**32–34,**35)**. Alle Autoren kamen zur Schlussfolgerung, dass Patienten das Ausmaß der üblichen Gewichtsreduktion deutlich überschätzten. Eine Reduktion des Übergewichtes von 50 % wurde von vielen Patienten als enttäuschendes Ergebnis bezeichnet. Gewünscht wurden Reduktionen von mindestens 67 % des Übergewichtes (33). Fischer und Mitarbeiter befragten 248 Patienten vor einem bariatrischen Eingriff. Die erwarteten Reduktionen waren durchschnittlich 72 %. Die Autoren wiesen darauf hin, dass männliche Patienten einen geringeren Gewichtsverlust erwarteten als Frauen (34). Wee und Koautoren setzten sich mit der Frage auseinander, wie groß das **perioperative Risiko** wäre, das Patienten bereit sind einzugehen, wenn ein relevanter Gewichtsverlust zu erwarten wäre **(35)**. Zu diesem Zweck wurden über 600 Patienten vor einem Eingriff befragt. Das Letalitätsrisiko, das im Falle einer erfolgreichen Gewichtsreduktion akzeptiert wurde, lag bei fast 7 %. Es gibt sicher wenige bariatrische Chirurgen, die selbst bei „high risk“-Patienten eine präsumtive Letalität von 7 % akzeptieren würden. Ren (36) und Rozier (37) führten Patientenbefragungen durch, um die Wertigkeit verschiedener Faktoren zu erheben. Insgesamt wurden über 1.000 Patienten befragt. Der erwartete Gewichtsverlust und die Verringerung von Begleiterkrankungen waren für die Entscheidung für einen bariatrischen Eingriff am wichtigsten; Komplikationen und negative Langzeiteffekte spielten eine geringere Rolle. Rozier und Mitarbeiter legten 121 Übergewichtschirurgen denselben Fragebogen vor, um deren Bewertung zu analysieren (38). Interessanterweise gaben die Chirurgen eine ähnliche Bewertung ab wie die Patienten; der einzige auffallende Unterschied war, dass dem Risiko von Komplikationen von Operateuren ein signifikant höherer Stellenwert beigemessen wurde als von Patienten.

Paolino und Koautoren befragten über 200 Patienten, inwieweit sie das **Internet** als Informationsquelle benützt hätten (39). Die Autoren stellten fest, dass über 95 % der Patienten einen Internetzugang hatten und knapp 78 % Informationen über bariatrische Eingriffe aus dem Internet bezogen hätten. Im Vordergrund standen die verschiedenen Operationstechniken und Erfahrungen von Patienten.

Kallies und Mitarbeiter (40) untersuchten den Einfluss der **Qualität der präoperativen Information** auf die Entscheidung von Patienten für ein bestimmtes Verfahren (Sleeve-Gastrektomie oder Roux-Y-Magenbypass). Die Autoren legten Fragebögen auf, die eine Abbildung der Operationstechnik zeigten und

einige Aspekte wie Komplikationsraten, Langzeiteffekte und den erwarteten Gewichtsverlust darstellten. Patienten, die detaillierte Informationen erhielten, entschieden sich eher für einen Magenbypass als solche, den nur Bilder der Eingriffe vorgelegt wurden. M. Gagner äußerte sich in einem Kommentar sehr kritisch über diese Studie, da er festhielt, dass die angeführten Daten zu Gewichtsverlust; Komplikationen und Langzeiteffekte nicht dem Wissenstand entsprechen würde (41).

Die Bedeutung eines korrekt geführten Aufklärungsgespräches, in dem Risiken und Benefits der verschiedenen Verfahren ausgewogen dargestellt werden, auf die Verfahrenswahl durch Patienten, wurde von Raper detailliert dargestellt (42).

Kommentar: Über die Erwartungen von Patienten an bariatrische Eingriffe sind in den letzten Jahren einige relevante Informationen publiziert worden. Für Patienten stehen die erzielten Gewichtsreduktionen im Vordergrund. Alle Studien zeigen, dass Patienten Gewichtsreduktionen nach Übergewichts-operationen **stark überschätzen**. Die Tatsache, dass viele Patienten bereit sind, ein **Letalitätsrisiko von an die 10 % zu akzeptieren**, wenn sie stark an Gewicht verlieren, ist ein Hinweis für den Leidensdruck dieser Menschen. In Anbetracht der ungefilterten Information aus dem Internet sind korrekt geführte Aufklärungsgespräche von großer Bedeutung, um Patienten eine sinnvolle Entscheidung für bariatrische Eingriffe zu ermöglichen.

6.4 Risikofaktoren für komplizierte Verläufe

Zur Vermeidung komplizierter Verläufe nach bariatrischen Eingriffen ist es wesentlich, Patienten präoperativ zu evaluieren und Hochrisiko-Patienten zu erkennen. So kann es gelingen, bei manchen Patienten Operationen überhaupt zu vermeiden oder Eingriffe mit geringeren Risken (Sleeve-Gastrektomie, endoskopische Techniken) zu indizieren. Die wichtigsten Studien, die Risiko-faktoren untersucht haben, verwendeten dazu Registerdaten **(**43–**48)**.

Factors	*P* value	Odds ratio	95% CI
Conversion to other approaches	<.001	6.00	2.78–12.98
Operation length >2 hr	< .001	5.73	1.34–2.15
Preoperative dialysis	.001	4.14	1.83–9.37
Preoperative therapeutic anticoagulation	< .001	2.80	1.95–3.95
Limited ambulation most or all of the time	< .001	2.45	1.62–3.70
Preoperative venous stasis	.001	2.38	1.45–3.90
Previous nonbariatric foregut surgery	.009	2.05	1.19–3.51
RYGB (versus SG)	< .001	1.96	1.56–2.46
Hypertension on medication	.002	1.46	1.15–1.85
BMI ≥ 50 kg/m^2	.002	1.42	1.14–1.79
Age ≥50 yr	.024	1.30	1.04–1.63
Obstructive sleep apnea	.032	1.27	1.02–1.58

Abb. 6: Risikofaktoren für das Auftreten einer postoperativen Sepsis. Hui B et al., SOARD 2021;17:667 (45).

Da in den US-amerikanischen Datenbanken NSQIP und MBSAQIP mehr als 40 Parameter präoperativ erfasst werden, war es möglich, eine Korrelation dieser

Faktoren mit den postoperativen Verläufen zu berechnen. Dabei zeigten sich **folgende Risikofaktoren**: ein Body-Mass-Index von 50 oder höher, Alter über 50, männliches Geschlecht, Diabetes, Hypertonie, Schlaf Apnoe, Sauerstofftherapie, Hypoalbuminämie, Dialyse, Bewegungseinschränkung und Voroperationen am oberen Gastrointestinaltrakt.

Durch den Einsatz von Scores lässt sich der Gesundheitszustand der Patienten (Frailty-Index – mFI, Charlson-Comorbidity-Index und das Edmonton-Obesity-Staging-System – EOSS) gut beurteilen und das **individuelle Risiko berechnen**.

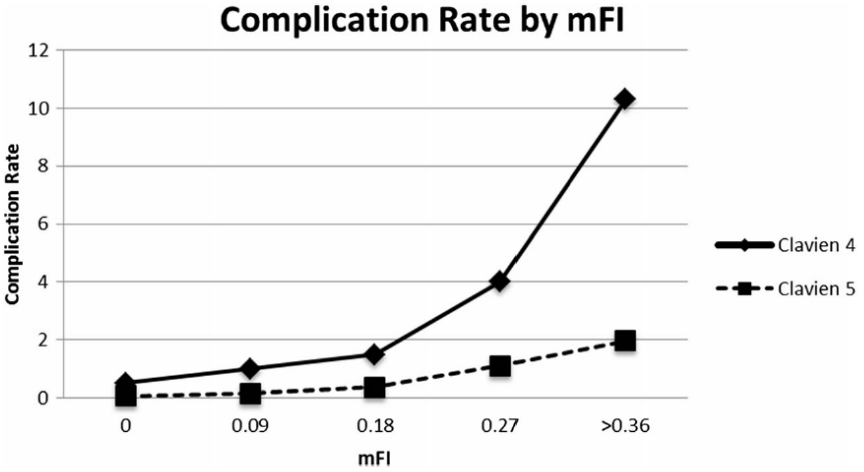


Abb. 7: Auftreten von schweren Komplikationen in Abhängigkeit vom Frailty-Index. Kolbe N et al., Obes Surg 2015;25:1401 (46).

Chiapetta und Koautoren konnten anhand der Deutschen Registerdaten aufzeigen, dass Patienten mit einem EOSS von 3 oder mehr ein signifikant höheres Risiko von schwerwiegenden Komplikationen (Clavien-Dindo Klassifikation III oder IV) aufwiesen **(48)**.

Kommentar: Die präoperative Evaluierung von Risikofaktoren für komplizierte Verläufe ist eine der **einfachsten und wirkungsvollsten** Methoden, um schwerwiegende postoperative Probleme zu vermeiden. Das individuelle Risiko kann mithilfe eines Scores **sehr gut dokumentiert und kommuniziert** werden. Die präoperative Einschätzung des Risikos ist daher auch aus forensischer Sicht unbedingt zu empfehlen.

6.5 Vorgehen bei speziellen Vorerkrankungen

6.5.1 Diabetes mellitus

Etwa ein Drittel der Patientinnen und Patienten, die einen bariatrischen Eingriff durchführen lassen, weist eine pathologische Glukosetoleranz oder einen manifesten Diabetes mellitus Typ 2 auf. Die Langzeitergebnisse der SOS-Studie zeigten auf, dass diese Gruppe von adipösen Patienten **in besonderem Ausmaß von Übergewichtsoperationen profitiert (20–22)**. In einer rezenten Meta-analyse **(49)** von 17 Studien und über 174.000 Patienten konnte gezeigt

werden, dass die **Lebenserwartung von diabetischen** Patienten durch bariatrische Operationen um **9,3 Jahre verlängert** werden konnte und dieser Effekt signifikant größter war als bei nicht diabetischen Patienten (5,1 Jahre).

Die Frage, ob es zwischen den **verschiedenen Operationsmethoden signifikante Unterschiede bezüglich des antidiabetischen** Effektes geben könnte, wurde intensiv bearbeitet.

Zwei der wichtigsten Studien zu dem Thema wurden als randomisierte Untersuchungen durchgeführt, in denen der Effekt bariatrischer Eingriffe mit dem einer konservativen Therapie verglichen wurde **(50–53)**. In der „Surgical treatment and medications potentially eradicate diabetes efficiently" (STAMPEDE)-Studie wurden die Effekte von Sleeve-Gastrektomie und Roux-Y-Magenbypass im Vergleich zur konservativen Therapie untersucht **(50,51)**. Die Untersuchung von Mingrone und Mitarbeitern **(52,53)** verglich die Wirkungen des Roux-Y-Magenbypass und der bilio-pankreatischen Diversion mit denen einer konservativen Therapie. Obwohl beide Studien entworfen wurden, um die bessere Wirksamkeit chirurgischer Eingriffe im Vergleich zu konservativen Behandlungen zu beweisen, zeigten sich im 5-Jahres-Follow-up **signifikante Unterschiede der antidiabetischen Wirkung verschiedener Verfahren**; die bilio-pankreatische Diversion war wirkungsvoller als der Roux-Y-Bypass (partielle Remission nach 5 Jahren 63 vs. 37 %) **(53)**, in der Stampede-Studie war der Roux-Y-Bypass der Sleeve-Gastrektomie überlegen (45 vs. 25 % ohne Bedarf einer Diabetes Medikation 5 Jahre postoperativ) **(51)**.

Hofso und Mitarbeiter publizierten 2019 eine **randomisierte Studie**, in der entweder eine Sleeve-Gastrektomie oder ein Roux-Y-Bypass bei 109 diabetischen Patienten durchgeführt wurden **(54)**. Die Autoren fanden eine signifikant höhere Remissionsrate nach Magenbypass im Vergleich zur Sleeve-Gastrektomie (75 vs. 48 %) ein Jahr postoperativ.

McTigue und Koautoren publizierten eine Registerstudie (55) von über 9.700 Patienten des US-amerikanischen „National Patient-Centered Clinical Research Network (PCORNet)". Eine Diabetesremission wurde durch einen HbA1c-Wert von unter 6,5 % und der fehlenden Notwendigkeit einer antidiabetischen Medikation definiert. Die Remissionsraten waren 5 Jahre postoperativ in der Magenbypass Gruppe etwas höher als nach Sleeve-Gastrektomie (86 vs. 83 %); signifikant unterschiedlich waren die HbA1c-Werte nach 5 Jahren (Differenz von 0,45 % zwischen beiden Gruppen).

Von Aminian und Mitarbeitern wurde anhand der Daten von 600 bariatrisch operierten Diabetikern ein **Score für die Verfahrenswahl** erstellt **(56)**. Den Autoren gelang es anhand einfach zu erhebender Daten (Anzahl der präoperativ verabreichten Diabetesmedikamenten, Insulinbedarf, Dauer des Diabetes und HbA1c-Werten) drei Schweregrade des Diabetes festzulegen (Abb. 7). Patienten mit leichtem oder mittelgradigem Diabetes profitierten am meisten von einer Magenbypassoperation; während bei schwerem Diabetes die Sleeve-Gastrektomie den besten Effekt zeigte, da sie den Diabetes gleich gut beeinflusste wie ein Bypass, aber mit geringeren Risken belastet war.

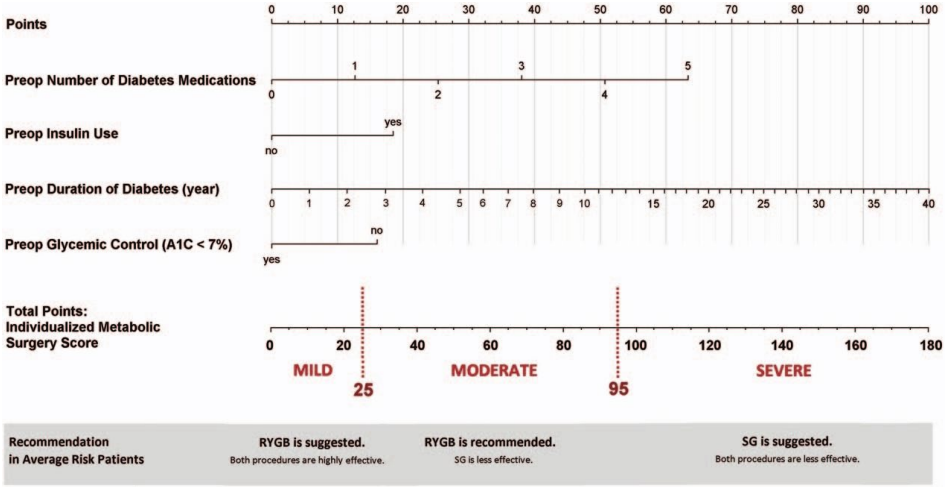


Abb. 8: Normogramm zur Erhebung des Diabetes Schweregrades für eine individualisierte Therapieentscheidung. Aminian A et al., Ann Surg 2017;266:650 **(56)**.

Kommentar: Die derzeit vorliegenden Studien zeigen für die verschiedenen Verfahren eine **unterschiedliche Wirksamkeit** bei diabetischen Patienten. Allerdings erlaubt die Datenlage nach wie vor keine sicheren Aussagen, da nur wenige randomisierte Studien vorliegen und die Nachuntersuchungsintervalle zu kurz sind, um definitive Aussagen zu treffen. In den zitierten Arbeiten wurden die **höchsten Remissionsraten mit der bilio-pankreatischen Teilung** erzielt, nach **Magenbypass** waren die Ergebnisse **besser als nach Sleeve**-Gastrektomie. Der von Aminian vorgestellte Diabetes Severity-Score, erlaubt eine **individualisierte Verfahrenswahl,** beruht allerdings auf der retrospektiven Analyse von Patientendaten und wurde noch nicht prospektiv untersucht.

6.5.2 Gastro-ösophagealer Reflux

Da die Adipositas zu einer Zunahme des intra-abdominellen Druckes führt, leiden viele Patienten vor einem bariatrischen Eingriff an gastro-ösophagealem Reflux. Durch die chirurgische induzierte Gewichtsreduktion kommt es nach allen Adipositaseingriffen zu einer Reduktion des Refluxes. Im weiteren Verlauf unterscheiden sich die Verfahren bezüglich der antirefluxiven Wirkung. Der Roux-Y-Magenbypass und der Duodenal Switch führen durch die Roux-Rekonstruktion zu einer anhaltenden Reduktion des Refluxes. Ein-Anastomosen-Techniken (Ein-Anastomosen-Bypass, SADI) und die Sleeve-Gastrektomie können Reflux hervorrufen. Bei allen drei Verfahren wird durch die Bildung der Magentasche oder des Magenschlauches der Hissche Winkel aufgelöst und dadurch der Antirefluxmechanismus am gastro-ösophagealem Übergang geschwächt.

Yeung und Mitarbeiter verfassten 2019 eine Meta-analyse zum Thema des Refluxes nach Sleeve-Gastrektomie (57). Die Autoren fassten die Ergebnisse von 46 Studien an über 10.000 Patienten zusammen. Bei 23 % der Patienten trat eine de novo-Reflux auf; die Langzeit-Prävalenz einer Ösophagitis betrug 28 %, eines Barrett Ösophagus 8 %. Bei 4 % aller Patienten mussten wegen der Refluxbeschwerden Konversionseingriffe erfolgen. Die Autoren kamen zur Schlussfolgerung, dass das Auftreten eines **Refluxes nach Sleeve-Gastrektomien eine relevante Spätkomplikation** darstellte.

Leslie und Koautoren publizierten 2021 eine Analyse von über 8.000 Patienten nach Sleeve-Gastrektomie und verglichen die Ergebnisse mit denen einer gemachten Gruppe von Patienten nach Roux-Y-Bypass-Operationen (58). Grundlage der Erhebung waren Versicherungsdaten über ICD-Diagnosen und Medikamentenvorschreibungen. Wie die Diagnosen eines Refluxes im Einzelfall zustande kamen, konnte nicht erhoben werden. Trotz dieser methodischen Schwächen zeigte auch diese Studie **signifikant höhere Refluxraten nach Sleeve**-Gastrektomie im Vergleich zum Roux-Y-Bypass.

Santonicola (59) und Moon (60) wiesen darauf hin, dass bei einem Viertel der Patienten, die sich einem bariatrischen Eingriff unterziehen, ein asymptomatischer Reflux vorliegt, der nur durch eine entsprechende Diagnostik (pH-Metrie, Manometrie) diagnostiziert werden kann. In Anbetracht dieser Ergebnisse stellte Moon die berechtigte Frage, ob nicht jeder Patient vor einer Sleeve-Gastrektomie mittels dieser Methoden untersucht werden müsste.

Ob die Kombination einer Sleeve-Gastrektomie mit einer vorderen Hemifundoplikation (61) langfristig antirefluxiv wirkt, lässt sich derzeit noch nicht sagen.

Bei Vorliegen einer gastro-ösophagealen Refluxkrankheit wurde in der Deutschen S3-Leitlinie empfohlen „bei Patienten mit präoperativ nachgewiesenem symptomatischem und/oder therapierefraktärem gastro-ösophagealen Reflux die Indikation zum Schlauchmagen kritisch mit dem Patienten zu besprechen“ (62)

Bei Vorliegen eines Barrett Ösophagus sollte laut IFSO-Empfehlung keine Sleeve-Gastrektomie durchgeführt werden (63).

Kommentar: Bei Vorliegen eines **symptomatischen** gastro-ösophagealen Refluxes wird von vielen bariatrischen Chirurgen **keine Sleeve-Gastrektomie** durchgeführt. Für die **prinzipielle Durchführung von pH-Metrie und Manometrie** vor jeder Sleeve-Gastrektomie gibt es gute Argumente, da die Rate eines asymptomatischen Refluxes bei morbid Adipösen bei ca. 25 % liegt. Inwieweit ein gastro-ösophagealer Reflux die Indikation für Ein-Anastomosen-Techniken (Bypass oder SADI) beeinträchtigt, ist derzeit unklar.

6.5.3 Einnahme von Medikamenten mit geringer therapeutischer Breite

Ein Thema, das in den letzten Jahren zunehmend Beachtung gefunden hat, ist der Einfluss bariatrischer Verfahren auf die Resorption von Medikamenten. Die Pharmakokinetik verschiedener Präparate wird durch bariatrische Eingriffe auf unterschiedliche Art und Weise beeinflusst. Die Sleeve-Gastrektomie führt zu einer deutlichen Reduktion der Sekretion von Magensäure; die Nahrungspassage bleibt unverändert. Beim Magenbypass oder der bilio-pankreatischen Teilung kommt es durch die Exklusion des Duodenums und oberen Jejunums zu einer geänderten Resorption von Medikamenten.

Yska und Koautoren publizierten eine Literaturübersicht und fanden Auswirkungen von bariatrischen Eingriffen auf die Aufnahme von Schilddrüsenhormon, Steroiden und Antikonzeptiva (63). Tandra und Mitarbeiter führten eine pharmakokinetische Studie an 16 Patienten nach Magenbypass durch (64). Die Autoren fanden eine signifikant verkürzte Wirkung von Tolbutamid (Sulfonyharnstoffderivat – Antidiabetikum), Omeprazol und Midazolam (Benzodiazepin).

Nach Gabe von Furosemid (Lasix) kam es zu einer erhöhten Natriumausscheidung in den ersten 2 Stunden nach Medikamentengabe.

Almeananzel publizierte eine Liste von Medikamenten (Abb. 9), deren Aufnahme nach bariatrischen Eingriffen, verändert wird (65). Relevant ist die Aussage, dass die Bioverfügbarkeit von Arzneistoffen auf unterschiedliche Weise beeinträchtigt wird.

Anvari und Mitarbeiter publizierten eine systematische Übersicht zum Thema der Resorption von Antibiotika (66). Patienten, nach Roux-Y-Bypass wiesen eine verminderte Bioverfügbarkeit von Beta-Laktamen und Makroliden auf.

Drug	Type of BS	Absorption	Reference
Omeprazole	RYGB	Faster	Tandra et al., 2013
Ampicillin	JIB	Decreased	Kampmann et al., 1984
Cyclosporine A	JIB	Decreased	Chenhsu et al., 2003
Tacrolimus	RYGB	Decreased	Rogers et al., 2008
Levothyroxine	RYGB	Delayed	Rubio et al., 2012
Hydrochlorothiazide	JIB	Decreased	Backman et al., 1979
Digoxin	RYGB	Increased	Chan et al., 2015
Phenytoin	RYGB	Decreased	Pournaras et al., 2011
Azithromycin	RYGB	Decreased	Padwal et al., 2012
Escitalopram	RYGB	Decreased	Svetkey et al., 2008
Metformin	RYGB	Increased	Padwal et al., 2011
Tolbutamide	RYGB	Faster	Tandra et al., 2013
Dextromethorphan	RYGB	Faster	Tandra et al., 2013
Atorvastatin	RYGB	Increased	Skottheim et al., 2009

Abb. 9. Beeinflussung der Pharmakokinetik verschiedener Medikamente durch bariatrische Eingriffe. Almanazei O et al., Saudi Pharmaceutical J 2020;28:565 (65).

Die veränderte Pharmakokinetik kann bei Arzneimitteln mit einer geringen therapeutischen Breite (z. B. Antiepileptika, Immunosuppressive Medikation) zu schwerwiegenden Folgen führen. In solchen Fällen ist einer Sleeve-Gastrektomie der Vorzug zu geben.

Kommentar: Patienten, die Medikamente mit geringer therapeutischer Breite einnehmen oder deren Medikamenteneinstellung sehr aufwendig war, sind nach bariatrischen Eingriffen, die die Resorption beeinflussen, potentiell gefährdet. Bei dieser Patientengruppe wird ein Verfahren eingesetzt, das die Resorption möglichst wenig beeinflusst (z. B. endoskopische Techniken oder eine Sleeve-Gastrektomie).

6.6 Kontrollierte Studien und Registeranalysen zum Vergleich verschiedener Operationsmethoden

Die verlässlichste Informationsquelle für den Vergleich verschiedener Verfahren sind **randomisierte** Untersuchungen mit einem möglichst langen Follow-up; zumindest aber fünf Jahre. Da nur wenige randomisierte Studien, die diese Kriterien erfüllen, vorliegen und diese Studien nur geringe Fallzahlen umfassen, sind **Kohorten- und Registerstudien mit langem Follow-up** hilfreich.

Es muss allerdings deutlich darauf hingewiesen werden, dass die Aussagekraft der kontrollierten Studie infolge der geringen Zahl der Patienten in den Therapiegruppen **„underpowered“** ist, um die Effekte bezüglich der Begleiterkrankungen zu bewerten.

Im Folgenden werden die perioperativen Resultate und die Langzeitergebnisse (Gewichtsreduktion, Reduktion der Komorbidität, Lebensqualität, Spätkomplikationen) der oben angeführten Studien dargestellt.

6.6.1 Sleeve-Gastrektomie vs. Roux-Y-Magenbypass

Es liegen zwei randomisierte Studien (SM-BOSS und SLEEVEPASS) vor, die die Methoden verglichen **(67,68)**. In der SM-BOSS-Studie wurden 227 Patienten operiert und engmaschig nachuntersucht. Die Ergebnisse nach 5 Jahren (Follow-up-Rate 95 %) zeigten **keine Unterschiede in der Gewichtsreduktion** zwischen beiden Verfahren. Obwohl Patienten mit Refluxbeschwerden nicht in die Studie aufgenommen wurden, war die Rate an Patienten mit **Reflux nach Sleeve-Gastrektomie signifikant höher** als nach Bypass (32 vs. 6 %).

Die SLEEVEPASS-Studie, die ein sehr ähnliches Design aufwies, kam zu etwas anderen 5-Jahres-Ergebnissen. Der **Gewichtsverlust nach Bypass war höher** als nach Sleeve (57 vs. 49 % Excess weight loss), so dass keine Äquivalenz zwischen beiden Methoden festgestellt werden konnte. Die Autoren fanden **keine Unterschiede bezüglich Diabetes Remission, Verbesserung einer Lipidstörung, Lebensqualität und Langzeitkomplikationen.** 10 von 121 Patienten nach Sleeve-Gastrektomie mussten wegen eines therapierefraktären Reflux reoperiert werden.

In einer rezenten Publikation wurden die Ergebnisse beider Studien zusammengefasst **(69)**.

Die gemeinsame Analyse der 5-Jahres-Daten beider Studien zeigte folgende Ergebnisse: die Gewichtsreduktion und Remissionsraten einer Hypertonie waren nach Roux-Bypass signifikant höher. Postoperative Komplikationen traten in der Bypass-Gruppe signifikant häufiger auf (37 vs. 22 %). Hinsichtlich Diabetesremission und Lebensqualität waren beiden Gruppen gleich.

	Sleeve gastrectomy	Gastric bypass
Complications requiring intervention	20	34
Gastro-oesophageal reflux*	16	0
Small bowel obstruction	0	2
Internal hernia	0	26
Incisional hernia	4	2
Gastroscopy necessary (laparoscopy)	–	1
Severe dumping†	0	3
Mortality	2	4
Procedure-related death‡	0	1
All-cause mortality	2	4

Abb. 10: Komplikationen nach Roux-Bypass vs. Sleeve-Gastrektomie der SLEEVEPASS- und SM-BOSS-Studien. Wölnerhanssen B et al., BJS 2021;108, 49–57 DOI: 10.1093/bjs/znaa011 **(69)**.

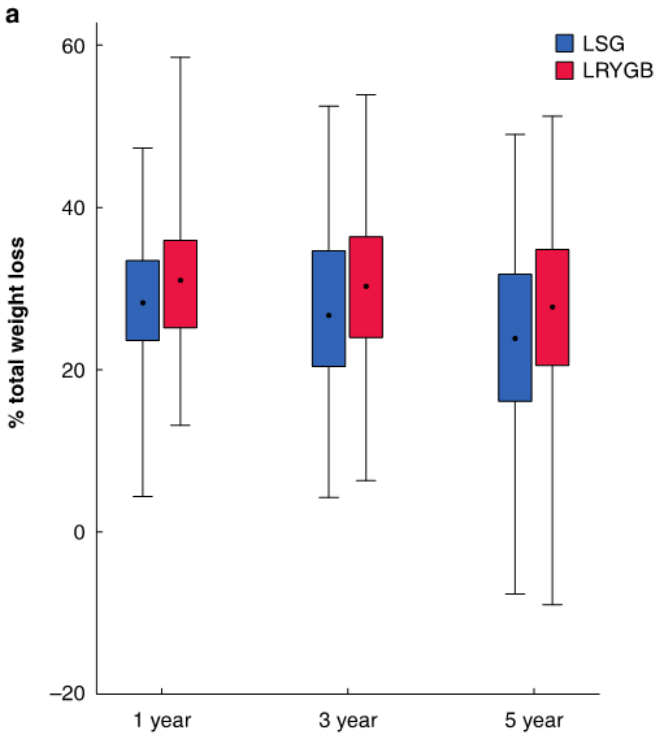


Abb. 11: Gewichtsreduktionen nach Roux-Bypass vs. Sleeve-Gastrektomie der SLEEVEPASS- und SM-BOSS-Studien. Wölnerhanssen B et al., BJS2021;108, 49–57 DOI: 10.1093/bjs/znaa011 **(69)**.

Poelemeijer und Mitarbeiter publizierten eine Auswertung der Daten des Schwedischen, Norwegischen und Holländischen Registers (70). Über 47.000 Operationen (70 % Roux-Y-Bypass und 30 % Sleeve-Gastrektomie), die in den Jahren 2015 bis 2018 durchgeführt worden waren, wurden erfasst. Die Raten der **postoperativen schweren Komplikationen** (2,4 %) und Sterblichkeit (0,03 %) waren für beide Verfahren **gleich.** Ein Jahr postoperativ waren die **Gewichtsreduktionen nach Bypass größer** als nach Sleeve (95,8 vs. 84,6 % der Patienten erreichten Gewichtsreduktion von 20 % oder mehr).

Arterburn und Koautoren publizierten eine retrospektive Kohortenstudie an über 65.000 Patienten des US-amerikanischen “National Patient-Centered Clinical Research Network“ (PCORnet). Die Patientengruppe umfasste über 32.000 Patienten nach Magenbypass und über 29.000 nach Sleeve-Gastrektomie (71). Die Rate postoperativer schwerwiegender **Komplikationen war nach Magenbypass signifikant höher** als nach Sleeve-Operationen (5 % vs. 2,6 %). Die **Gewichtsreduktion 5 Jahre nach Bypass** war mit 25,5 % total body weight loss **signifikant höher** als nach Sleeve (18,8 %).

Von Lee und Mitarbeitern wurde 2021 eine Metaanalyse von 33 Studien mit knapp 2.500 Patienten publiziert **(72)**. Die Autoren erfassten alle derzeit vorliegenden Publikationen. Patienten nach Magenbypass zeigten 3 Jahre postoperativ signifikant höhere Gewichtsreduktionen und eine höhere Remissionsrate einer Hyperlipidämie. Die Remissionsraten eines Diabetes mellitus und einer Hypertonie waren nicht unterschiedlich. Die Autoren wiesen allerdings ausdrücklich darauf hin, dass auf der Basis randomisierter Studien derzeit keine Aussagen über die Langzeitergebnisse beider Verfahren gemacht werden können.

Kommentar: Fasst man die genannten Studien zusammen, kommt man zu folgenden Schlussfolgerungen:

Die Rate **postoperativer Komplikationen ist nach Magenbypass höher** als nach Sleeve-Gastrektomie.

Die Gewichtsreduktion ist nach Bypass höher als nach Sleeve.

Patienten nach **Sleeve** entwickeln häufiger **Refluxbeschwerden** als nach Bypass.

Die Ergebnisse bezüglich Diabetes-Remission, Lebensqualität und Spätfolgen unterscheiden sich nicht wesentlich, allerdings gibt es nur **wenige zuverlässige vergleichende Daten**, die einen Zeitraum von **mehr als 3 Jahren** postoperativ umfassen.

6.6.2 Proximaler vs. distaler Roux-Y-Magenbypass bei BMI > 50

Die Gruppe der Adipösen mit einem BMI von über 50 stellt die bariatrische Chirurgie vor besondere Herausforderungen: die Eingriffe sind technisch schwieriger, die Patienten zählen häufig zur Risikogruppe, entwickeln häufiger Komplikationen und die gewünschten Gewichtsreduktionen sind deutlich höher.

Von zwei Autorengruppen wurde in randomisierten Studien die Frage untersucht, ob ein **distaler Magenbypass** mit deutlicher Verkürzung der Resorptionsfläche bessere Ergebnisse erreicht als ein normaler Roux-Y-Bypass (73,74).

Nergard und Koautoren publizierten die Daten einer randomisierten Untersuchung an 140 Patienten (73). Patienten nach distalem Bypass erreichten 5 Jahre postoperativ signifikant **höhere Gewichtsverluste**; allerdings traten bei ihnen auch signifikant **häufiger Durchfälle** und sonstige Verdauungsbeschwerden auf.

Die Studie von Risstad und Mitarbeitern verglich die Ergebnisse von jeweils 60 proximalen und distalen Bypässen 2 Jahre postoperativ (74). Die Autoren fanden **keine Unterschiede in der Gewichtsreduktion** zwischen beiden Methoden. Patienten, mit Hyperlipidämie oder Diabetes, zeigten nach distalen Bypässen höhere Remissionsraten. **Malabsorptive Beschwerden** wie Durchfall und sekundärer Hyperparathyreoidismus traten nach distalen Bypässen signifikant häufiger auf.

Kommentar: Bei Patienten mit einem **BMI von mehr als 50 und metabolischem Syndrom** kann durch einen distalen Bypass eine deutlichere Verbesserung erreicht werden. Allerdings muss mit einer **signifikant höheren Rate von malabsorptiven Langzeitfolgen** wie Durchfall und sekundärem Hyperparathyreodismus gerechnet werden.

6.6.3 Roux-Y-Magenbypass vs. Duodenal Switch

Risstad und Mitarbeiter publizierten eine zweite randomisierte Studie zur Frage, ob ein Duodenal Switch (DS) im Vergleich zu einem Roux-Y-Magenbypass bei Patienten mit einem BMI von über 50 von Vorteil wäre (75).

60 Patienten wurden in die Studie aufgenommen. 5 Jahre postoperativ wurden die Ergebnisse der beiden Gruppen verglichen. Durch den DS konnte eine signifikant höhere Gewichtsreduktion erreicht werden (BMI-Reduktion 22,1 vs. 13,6 %). Remissionen eines Diabetes mellitus und einer Hypertonie waren in beiden Gruppen gleich hoch. Nur bei Hyperlipidämie war der DS wirksamer. Patienten in der DS-Gruppe entwickelten signifikant häufiger Diarrhöen und Mangelzustände der Vitamine A und D und mussten häufiger stationär aufgenommen werden. Bei 10 % der Patienten nach DS musste eine Korrekturoperation wegen malabsorptiven Beschwerden durchgeführt werden.

Die Studie wurde von M. Gagner, einem Pionier des DS, heftig kritisiert (76). Er betonte, dass die Raten der postoperativen Komplikationen und späterer Revisionen wesentlich höher waren als bisher berichtet und machte die geringe Erfahrung der Autoren mit dieser Operationsmethode dafür verantwortlich.

Kommentar: Die Aussagekraft einer einzigen randomisierten Studie, die nur 60 Patienten umfasste, ist naturgemäß limitiert. **Die höhere Gewichtsreduktion und Remissionsrate einer Hyperlipidämie** steht im Einklang mit den derzeit bekannten Daten. Dass die Remissionsrate des Diabetes mellitus nicht geringer war, ist möglicherweise der kleinen Patientenzahl geschuldet. Der Duodenal Switch hat bei **ausgewählten Patienten mit sehr hohem BMI und einer Fettstoffwechselstörung einen Stellenwert**. Es soll auch darauf hingewiesen werden, dass in dieser Patientengruppe ein **zweizeitiges Vorgehen** (erste Operation: Sleeve-Gastrektomie, zweite Operation DS) eingesetzt werden kann.

6.6.4 Roux-Y-Magenbypass vs. Ein-Anastomosen-Magenbypass

Vorschlag für ein systematisches Vorgehen:

Der Ein-Anastomosen-Bypass (OAGB) hat in den letzten Jahren weltweit an Bedeutung gewonnen. Zur Frage, ob der OAGB gegenüber dem Roux-Bypass Vorteile bringt, wurde in einer randomisierten Studie **(77)** und einer Meta-analyse (78) untersucht.

Robert und Koautoren **(77)** publizierten die 2-Jahres-Ergebnisse einer multizentrischen randomisierten Studie, die in Frankreich durchgeführt wurde (YOMEGA trial). 250 Patienten wurden in die Studie aufgenommen und erhielten einen RYGB oder einen OAGB (bilio-pankreatische Schlinge 200 cm). Die Raten schwerer postoperativer Komplikationen (Clavien-Dindo > 3) waren in beiden Gruppen unter 2 % und nicht unterschiedlich. 2 Jahre postoperativ zeigten Patienten der **OAGB-Gruppe signifikant höhere Raten einer kompletten Diabetesremission** (60 vs. 38 %). Die **Gewichtsreduktionen** waren nach beiden Methoden **gleich** hoch (88 vs. 86 % BMI). Nach OAGB traten **signifikant häufiger malabsorptive Komplikationen** auf (Durchfall, Fettstühle, Vitaminmangel). Die Lebensqualität beider Gruppen unterschied sich nicht.

Jia und Mitarbeiter führten eine Meta-analyse von 3 Studien und 733 Patienten durch (78). Patienten nach OAGB zeigten 2 Jahre postoperativ höhere Gewichtsreduktionen und Diabetes-Remissionsraten als Patienten nach RYGB. Die Aussagen dieser Studie sind allerdings **nur sehr eingeschränkt** verwertbar, da die größte Anzahl der Patienten (400) aus der Studie von Ruiz-Tovar aus 2019 stammt. In dieser Untersuchung wurden die **Längen der bilio-pankreatischen** Schlingen mit 200 **bis 350 cm angegeben.** Da ein OAGB mit einer bilio-pankreatischen Schlinge von 350 cm bei Patienten mit kurzem

Dünndarm **malabsorptiv** wirkt, lautet die Empfehlung heute, eine Schlingenlänge von maximal 200 cm zu wählen. Darüber hinaus**zogen die Autoren 2020 die Publikation zurück,** da sie die Kritik an ihren Nachuntersuchungsmethoden nicht entkräften konnten.

Kommentar: Der Stellenwert des Ein-Anastomosen-Bypasses ist derzeit **nicht sicher zu erheben.** Fest steht, dass die erzielten **Gewichtsreduktionen und Diabetesremission** gleich hoch oder höher sind als nach Roux-Bypässen. Die malabsorptiven Folgen hängen sicher von der Länge der bilio-pankreatischen Schlinge ab – weshalb heute eine maximale Länge von 200 cm empfohlen wird. Inwieweit der **bilio-gastrale Reflux ein** relevantes Langzeitproblem nach OAGB darstellt, ist **derzeit nicht klar.**

6.7 Chirurgische Entscheidungsfindung

Die chirurgische Entscheidungsfindung für eine spezifische Operation ist immer dann eine Herausforderung, wenn es keine evidenzbasierte Festlegung eines Verfahrens gibt und daher mehrere Verfahren zur Auswahl stehen.

Wie unterschiedlich diese Auswahl aussehen kann, wurde von Gero und Mitarbeitern anhand der Analyse der Schweizer Daten über bariatrische Eingriffe dargestellt (79). Die Autoren analysierten über 27.000 bariatrische Operationen, die in der Schweiz von 2011 bis 2017 durchgeführt wurden. Dabei zeigten sich **eindeutige regionale Unterschiede** für die Wahl bestimmter Techniken: in den deutschen und italienischen Sprachgebieten wurden signifikant häufiger Sleeve-Gastrektomien durchgeführt als in der französischen Schweiz.

Shababi und Koautoren befragten 370 bariatrische Operateure aus 59 verschiedenen Ländern über **Faktoren, die Übergewichtseingriffe erschweren** (80). Die am häufigsten genannten Ursachen, die Operationen erschwerten, waren: schlechte Portposition, BMI > 60, Anästhesist mit wenig Erfahrung bei bariatrischen Patienten, Steatose oder Zirrhose der Leber. Clapp und Mitarbeiter führten eine Befragung von über 190 bariatrischen Chirurgen durch, um zu evaluieren, weshalb die bilio-pankreatische Teilung so selten durchgeführt wurde (81). Beinahe zwei Drittel (64 %) der Befragten gaben an, noch nie einen Eingriff dieser Art durchgeführt zu haben. Der wichtigste Grund für die Ablehnung der Technik war die **Sorge vor schwerwiegenden Langzeitkomplikationen**.

Nasser und Mitarbeiter analysierten die Daten von über 350.000 Patienten, die im MBSAQIP-Register erfasst wurden (82) und konnten aufzeigen, dass bei Patienten mit **gastro-ösophagealem Reflux, Diabetes mellitus, Schlafapnoe und einem BMI von über 50** signifikant häufiger **Magenbypassoperationen** als Sleeve-Gastrektomien erfolgten.

Von Neff und Koautoren wurden in einer Übersichtsarbeit 2013 festgestellt, dass derzeit keine ausreichende wissenschaftliche Evidenz bei der Verfahrenswahl vorliegt (83).

*„Unfortunately, there is **no evidence based medical approach for procedure selection**, and this remains one of the most frustrating shortfalls in bariatric practice for clinicians and patients.“*

Die Autoren empfahlen, sich vor allem an den Wünschen der Patienten bezüglich ihrer zukünftigen Lebensqualität zu orientieren.

Henry Buchwald publizierte 2002 einen **Algorithmus zur Verfahrenswahl**, bei dem Patienten nach ihrem BMI, Alter, Geschlecht und Komorbiditäten verschiedenen Verfahren zu geordnet wurden (84). Buchwalds Zugang, bei dem verschiedene Verfahren bei unterschiedlichen Patienten zur Anwendung kommen sollten (**tailored procedures**), war damals innovativ. Heute 20 Jahre später ist die Auswahl relevanter Faktoren deutlich größer geworden.

Die beste rezente Übersichtsarbeit zu diesem Thema wurde von Gema Frühbeck 2015 publiziert **(85)**. In einer Grafik wurden die Erfolgsraten der verschiedenen Verfahren bezüglich der Reduktion des Gewichts und der Begleiterkrankungen dargestellt (Abb. 12). Diese Darstellung stellt eine Hilfe dar, mit der es gelingen kann, **Patienten die unterschiedliche Wirksamkeit einzelner Techniken** klarzumachen.

Bandstein und Koautoren führten bei knapp 240 bariatrisch operierten Patienten **Genotypisierungen** von 35 BMI-assoziierten Polymorphismen (SNP) durch (86). Zwei Jahre postoperativ zeigte sich ein relevanter Einfluss von 7 SNPs auf die postoperative Gewichtsreduktion. Anhand der Ergebnisse wurde ein **genetischer Risikoscore** entwickelt, der in der Zukunft zur Vorhersage der zu erwartenden Gewichtsreduktion verwendet werden könnte.

Kommentar: Die chirurgische Entscheidungsfindung muss in Anbetracht des Fehlens einer klaren Evidenz-basierten Empfehlungen individualisiert und gemeinsam mit den Patienten erfolgen.

Für einige Adipositas-assoziierte Begleiterkrankungen (Diabetes mellitus, Schlaf Apnoe und gastro-ösophagealer Reflux) gibt es ausreichend Daten, um spezielle Operationsmethoden zu bevorzugen. Prinzipiell ist eine möglichst gute und verständliche **Darstellung der potentiellen Risiken und möglichen Benefits der verschiedenen Methoden** aus Sicht der Patienten unbedingt notwendig.

Es ist zu erwarten, dass es in naher Zukunft möglich sein wird, anhand **genetischer Risikoscores** die Patienten zu erkennen, die für eine ausreichende Gewichtsreduktion Eingriffe mit einer **malabsorptiven Komponente** benötigen. Dies wäre ein erster Schritt in Richtung einer individualisierten bariatrischen Chirurgie.

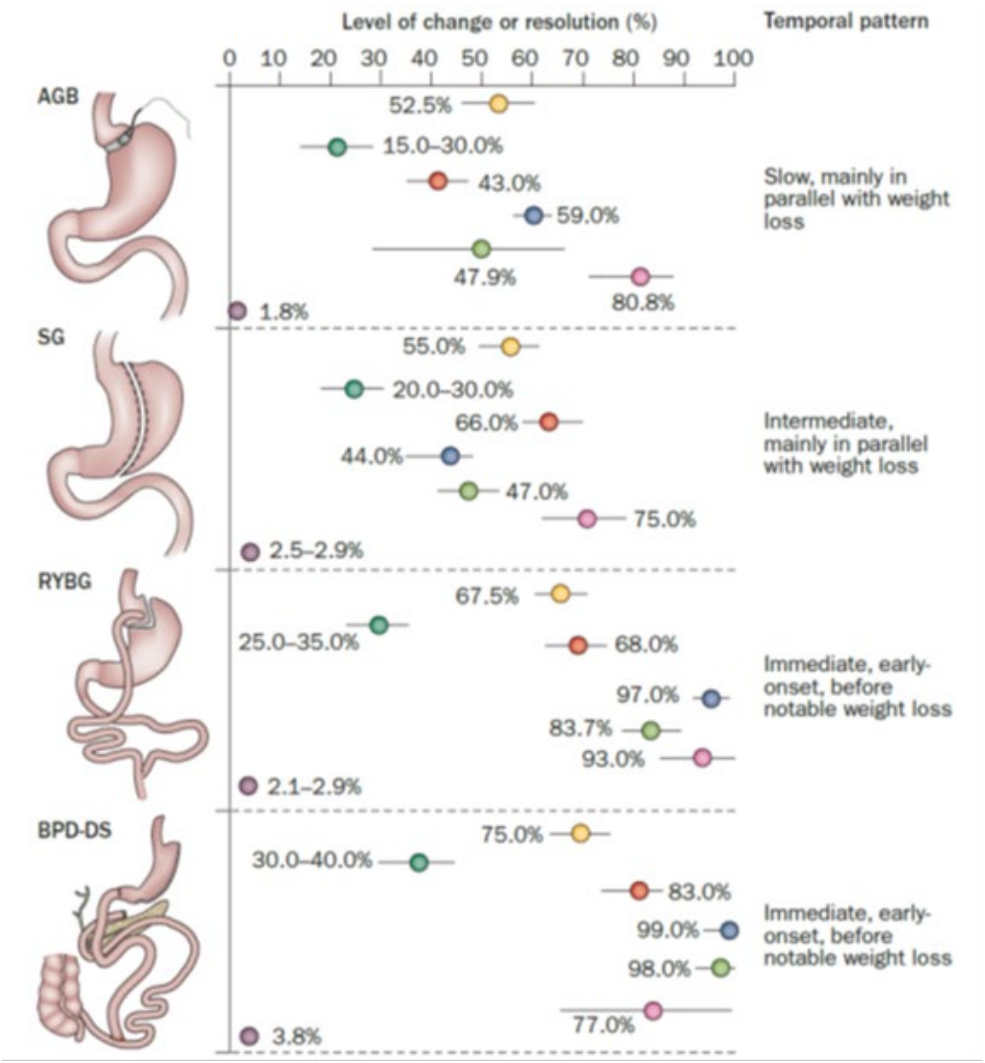


Abb. 12: Einsatz verschiedener Verfahren in Abhängigkeit von gewünschten Zielen (Gewichtsreduktion, Verminderung von Hypertonie, Hyperlipidämie und Diabetes). Frühbeck G et al., Nature Rev Endocrin 2015;11:465 **(85)**.

6.8 Empfehlungen für die Verfahrenswahl

6.8.1 Befragung einer Expertengruppe

Eine **kleine Gruppe mir persönlich bekannter Experten** aus der BRD, der Schweiz und Österreich (Ralph Peterli – CH, Beat Müller-Stich – BRD, Walter Brunner A – CH, Gerhard Prager – A) wurden mittels Fragebogens über ihre Prinzipien bei der Verfahrenswahl befragt.

Die Auswertung der Bögen zeigt auch bei dieser kleinen Gruppe ein buntes Bild der Indikationen für die verschiedenen Operationsmethoden.

	Bevorzugte Methode
Patienten **< 20 Jahre**	**Sleeve-4, RYGB-3**, OAGB-1, SADI-1
Patienten **> 60 Jahre**	**Sleeve-4**, RYGB-2, OAGB-1, SADI-1
Diabetische Patienten	**RYGB-4**, SADI-2, Sleeve-1, OAGB-1,
NASH	**RYGB-3**, Sleeve-1, OAGB-1, SADI-1
BMI > 50	**Sleeve (ev. first step)-4, RYGB-3**, OAGB-1, SADI-1
Erhöhtes Komplikationsrisiko	**Sleeve (ev. first step)-4**, RYGB-2, OAGB-1, SADI-1

Tab. 1: Die in verschiedenen Situationen von den Experten bevorzugten Verfahren (Mehrfachnennungen waren möglich).

Faktor	Individuelle Expertenbewertung	Durchschnitt	Gesamtrang
Komorbiditäten	1; 1; 2; 1	1,25	**1.**
BMI	2; 2; 4; 2	2,5	**2.**
Patientenwunsch	3; 3; 1; 5	3,0	**3.**
Kardio-pulmonale Risken	5; 4; 3; 3	3,75	**4.**
Alter	4; 5; 5; 4	4,5	**5.**

Tab. 2: Wichtigkeit einzelner Faktoren (von 1 sehr wichtig bis 5 wenig wichtig) für die Entscheidung.

6.8.2 Vorgehen an der eigenen Abteilung

An der eigenen Abteilung wurde folgendes Vorgehen bei der Verfahrenswahl entwickelt:

Prinzipiell werden alle Patientinnen und Patienten über **alle Möglichkeiten der Adipositastherapie** mittels Powerpoint-Präsentation mit anschließender Fragestunde und einer Broschüre informiert.

Anschließend erfolgt die **metabolische, psychologische und diätologische Abklärung.**

Beim präoperativen Gespräch, in dem das bariatrische Verfahren gemeinsam festgelegt wird, wird folgendermaßen vorgegangen:

1. Erhebung von **Risikofaktoren** zum Ausschluss von Hochrisikopatienten; bei Vorliegen schwerwiegender Risken, Diskussion mit Intensivmedizinern und Internisten bezüglich weitergehender Abklärung und präoperativer Optimierung. Eventuell Verschiebung des Eingriffs und Wahl weniger aggressiver Methoden (Endoskopische Verfahren, Sleeve-Gastrektomie).

2. Erhebung der **Adipositas-assoziierten Begleiterkrankungen** und Berücksichtigung dieser. Bei Reflux: keine Sleeve-Gastrektomie, bei Diabetes, je nach Schweregrad Sleeve oder Bypass, bei Hyperlipidämie und NASH Omega Loop Bypass; eventuell malabsorptives Verfahren; bei Einnahme von wichtigen Medikamenten mit geringer therapeutischer Breite eher Sleeve.

3. **Gewünschte Gewichtsreduktion**: falls EWL von 60 % oder mehr erwünscht eher Bypass statt Sleeve.

Bei BMI > 50: eher Bypass oder first step Sleeve mit späterer Konversion.

4. **Malabsorptive** Verfahren **nur** bei schwerwiegenden Lipidstoffwechselstörungen, extrem hohem BMI, oder als Zweiteingriff nach Sleeve-Gastrektomie. Bei geringer Bereitschaft zur Kooperation, Substitution und Follow-up **kein** malabsorptives Verfahren.

Kommentar: Im Moment gibt es bei der Verfahrenswahl bei **etwa der Hälfte der Patienten Evidenz-basierte Empfehlungen**.

Bei der verbleibenden Gruppe von Patienten können **verschieden Methoden** zur Anwendung kommen, wobei die Vor- und Nachteile der einzelnen Verfahren ausführlich mit den Patienten erörtert werden müssen und dann eine **gemeinsame Entscheidung** erfolgen soll.

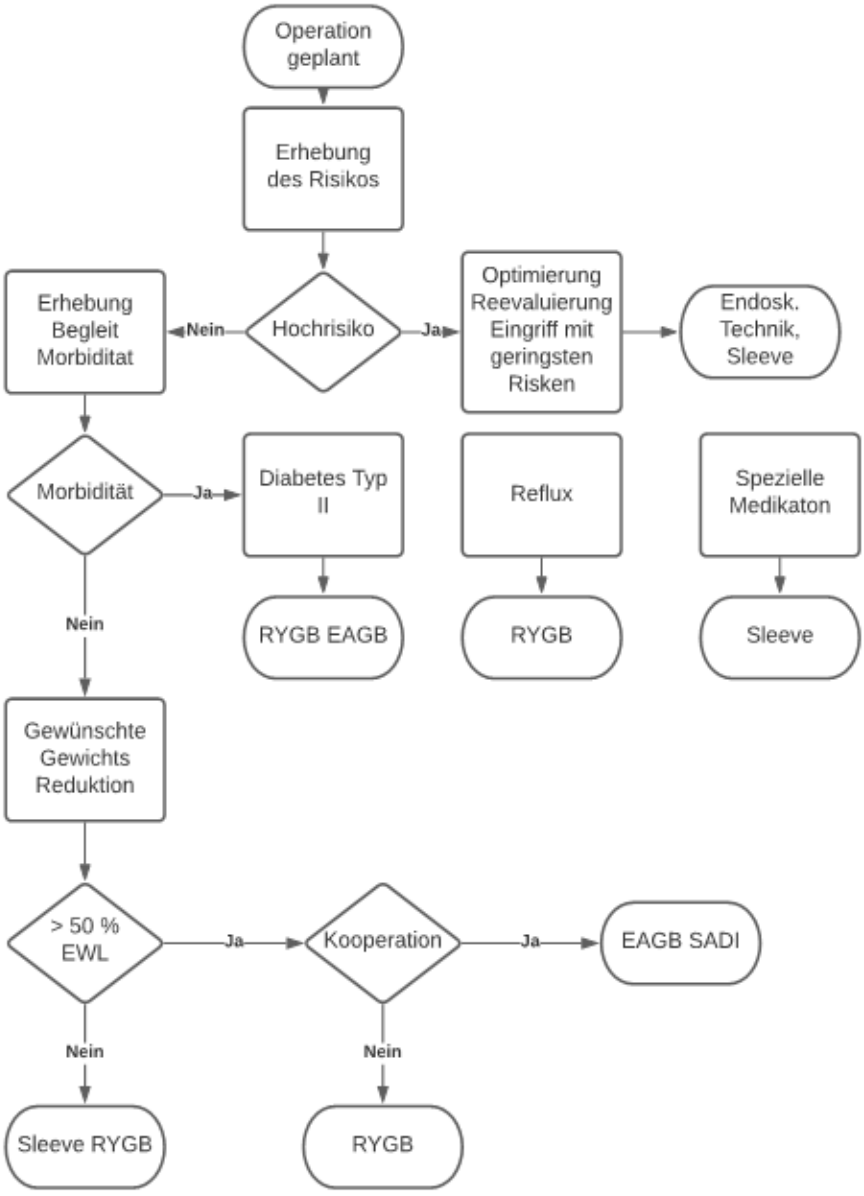


Abb. 13: Algorithmus zur Verfahrenswahl an der eigenen Abteilung.

Anhang

Abbildungen verschiedener bariatrischen Operationsverfahren

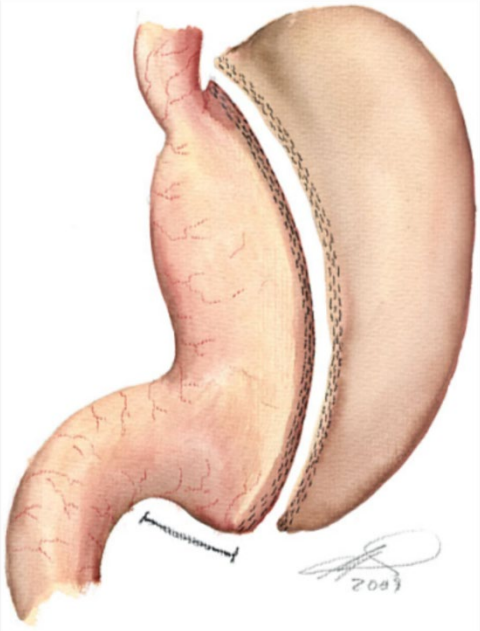


Abb. 14: Sleeve-Gastrektomie. Bariatric Surgery. Ed. Korenkov EM, Springer 2012.



Abb. 15: Proximaler Roux-Y-Bypass. Bariatric Surgery. Ed. Korenkov EM, Springer 2012.

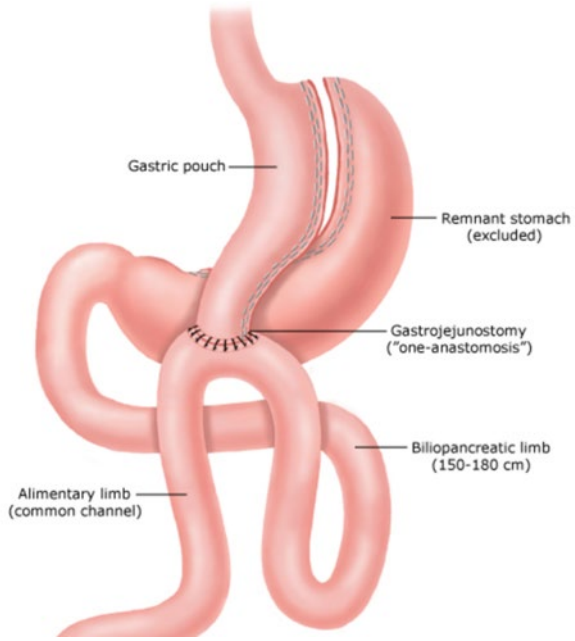


Abb. 16: Ein-Anastomosen-Bypass (OAGB). Uptodate Inc. 2021.

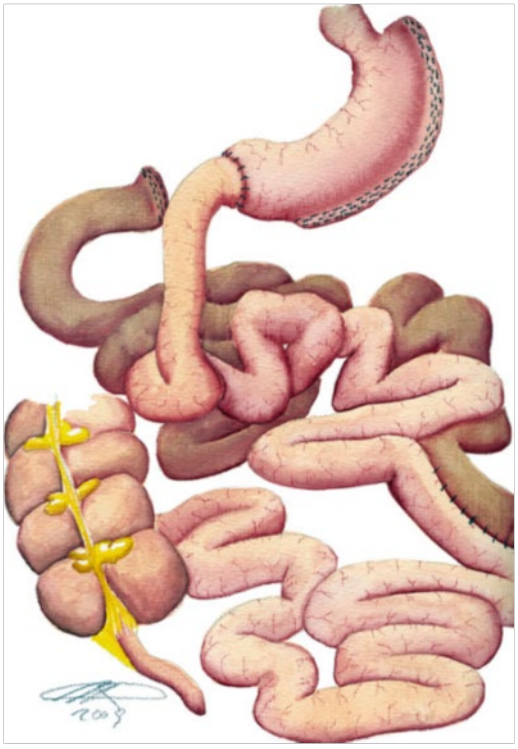


Abb. 17: Duodenal Switch (DS). Bariatric Surgery. Ed. Korenkov EM, Springer 2012.

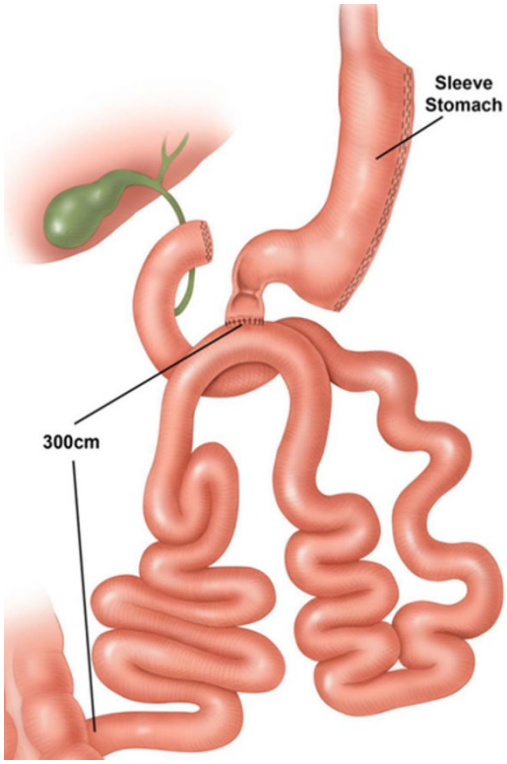


Abb. 18: SADI-S. Global Bariatric Surgery. The Art of Weight Loss Across the Borders Editors Lutfi R et al., Springer 2018.

6.9 Literatur

1. Heymsfield S, Wadden T. Mechanisms, pathophysiology, and management of obesity. N Engl J Med 2017;376:254

2. Wahl S, Drong A, Lehne B et al. Epigenome-wide association study of body mass index, and the adverse outcomes of adiposity. Nature 2017;541:81

3. Schupack D, Mars R, Voelker D et al. The promise of the gut microbiome as part of individualized treatment strategies. Nature Rev Gastroenterol doi.org/10.1038/s41575-021-00499-1

4. Wilding J, Batterham R, Calanna S. et al. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. N Engl J Med 2021;384:989

5. Gribble F, O´Rahilly. Obesity therapeutics: the end of the beginning. Cell Metabolism 2021;33:705

6. Angrisani L, Santonicola A, Iovino P et al. Bariatric surgery survey 2018: similarities and disparities among the 5 IFSO chapters. Obes Surg 2021;31:1937

7. Brown R, Guerrero-Hreins E, Brown W et al. Potential gut-brain mechanisms behind adverse mental health outcomes of bariatric surgery. Nature Rev Endocrinol 2021;17:549

8. Sewaybricker L, Schur E. Is bariatric surgery brain surgery? Diabetes 2021;70:1244

9. Frühbeck G, Kiortsis D, Catalan V. Precision medicine: diagnosis and management of obesity. Lancet diabetes 2018;6:164

10. El-Sayed Moustafa J, Froguel P. From obesity genetics to the future of personalized obesity therapy. Nature Rev Endocrin 2013;9:402

11. Smetana G, Jones D, Wee C. Should this patient have weight loss surgery? Ann Int Med 2017;166:808

12. Neff K, le Roux C. Primum non nocere – first do no harm with bariatric surgery. Lancet diabetes 2021;9:476

13. Husemann B. Zur chirurgischen Therapie der extremen Adipositas. Langenbecks Arch Chir 1995;380:67

14. Landreneau J, Weaver M, Delanay C et al. The 100 most cited papers in the history of the American Surgical Assosiation. Ann Surg 2020;271:663

15. Lazzati A, Audureau E, Hemery F et al. Reduction in early mortality outcomes after bariatric surgery in France between 2007 and 2012. Surgery 2016;159:467

16. Böckelmann C, Hahl T, Victorzon M. Mortality following bariatric surgery compared to other common operations in Finland during a 5-year period. A nationwide registry study. Obes Surg 2017;27:2444

17. Sundbom M, Näslung E, Vidarsson B et al. Low overall mortality during 20 years of bariatric surgery: nationwide study on 63.469 procedures from the Scandinavian Obesity Registry. SOARD 2020;16:65

18. Buchwald H, Estok R, Fahrbach K. Trends in mortality in bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. Surgery 2007;142:621

19. Chang S, Stoll C, Song J et al. The effectiveness and risks of bariatric surgery. An updated systematic review and meta-analysis 2003-2012. JAMA Surg 2014;149:275

19a. Chhabra K, Telem D, Chao G et al. Comparative safety of sleeve gastrectomy and gastric bypass. Ann Surg 2020 DOI: 10.1097/SLA.0000000000004297

20. Sjöström L, Lindroos A, Peltonen P et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. N Engl J Med 2004;351:2683

21. Sjöström L, Narbro K, Sjöström K et ala. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. N Engl J Med 2007;357:741

22. Carlsson I, Sjöholm, K, Jacobson P et al. Life expectancy after bariatric surgery in the Swedish Obese Subject Study. N Engl J Med 2020;383:1535

23. Adams T, Davidson L, Litwin S et al. Weight and metabolic outcomes 12 years after gastric bypass. N Engl J Med 2017;377:1143

24. Makary M, Clarke J, Shore A et al. Medication utilization and annual health care costs in patients with typ 2 diabetes mellitus before and after bariatric surgery. Arch Surg 2010:145;726

25. Neovius M, Narbro K, Ketaing C et al. Health care use during 20 years following bariatric surgery. JAMA 2012;308:1132

26. Lewis K. Comparing medical costs and use after laparoscopic adjustable gastric banding and Roux-en-Y gastric bypass. JAMA Surg 2015;150:787

27. Morgan D. Long-term clinical outcomes and health care utilization after bariatric surgery. Ann Surg 2015;262:86

28. Jakobsen G, Smastuen M, Sanbu R. Association of bariatric surgery vs medical obesity treatment with long-term medical complications and obesity-related comorbidities. JAMA 2018;319:279

29. Arterburn D, Telem D, Kushner R et al. Benefits and risks of bariatric surgery in adults. JAMA 2020;324:879

30. Walter E, Langer F, Beckerhinn P et al. Impact of metabolic surgery on cost and long-term health outcome: a cost-effectiveness approach. SOARD 2021 doi.org/10.1016/j.soard.2021.10.012

31. Cohn I, Raman J, Sui Z. Patient motivations and expectations prior to bariatric surgery: a qualitative systematic review. Obesity Reviews 2019;20:1608

32. Bauchowitz A, Azarbad L, Day K et al. Evaluation of expectations and knowledge in bariatric surgery patients. SOARD 2007;3:554

33. Kaly P, Orellana S, Torrella T et al. Unrealistic weight loss expectations in candidates for bariatric surgery. SOARD 2008;4:6

34. Fischer L, Nickel F, Sander J et al. Patient expectations of bariatric surgery are gender specific – a prospective, multicenter cohort study. SOARD 2014;10:516

35. Wee C, Hamel M, Apovian C et al. Expectations for weight loss and willingness to accept risk among patients seeking weight loss surgery. JAMA Surg 2013;148:264

36. Ren C, Cabrera I, Rajaram K et al. Factors influencing patient choice for bariatric operation. Obes Surg 2005;15:202

37. Rozier M, Ghaferi A, Rose A et al. Patient preferences for bariatric surgery: findings from a survey using discrete choice experiment methodology. JAMA Surg 2019 doi: 10.1001/jamasurg.2018.4375

38. Rozier M, Ghaferi A, Rose A et al. Preferences for bariatric surgery: comparing surgeons and patients using a discrete choice experiment. SOARD 2020;16:738

39. Paolino L, Genser L, Frisch S et al. The web-surfing bariatric patient: the role of the internet in the decision-making process. Obes Surg 2015;25:738

40. Kallies K, Ramirez L, Grover B. Roux-en-Y gastric bypass versus sleeve gastrectomy: what factors influence patient preference? SOARD 2018;14:1843

41. Gagner M. Editorial SOARD 2019;15:312

42. Raper S, Sarwer D. Informed consent issues in the conduct of bariatric surgery. SOARD 2008,4:60

43. Alizadeh R, Li S, Inaba C et al. Risk factors for gastrointestinal leak after bariatric surgery: MBASQIP analysis. J Am Coll Surg 2018;227:135

44. Blair L, Huntington C, Cox T et al. Risk factors for postoperative sepsis in laparoscopic gastric bypass. Surg Endosc 2016;30:1287

45. Hui B, Khorgami Z, Puthoff P et al. Postoperative sepsis after primary bariatric surgery: an analysis of MBSAQIP. SOARD 2021;17:667

46. Kolbe N, Carlin A, Bake S. Assessing risk of critical care complications and mortality in the elective bariatric surgery population using a modified frailty index. Obes Surg 2015;25:1401

47. Inaba C, Koh C, Sujatha-Bhaskar S. One-year mortality after contemporary laparoscopic bariatric surgery.: an analysis of the bariatric outcomes longitudinal database. J Am Coll Surg 2018;226:1166

48. Chiappetta S, Stier C, Weiner R et al. The Edmonton Obesity Staging System predicts perioperative complications and procedure choice in obesity and procure choice in obesity and metabolic surgery – a German nationwide register-based cohort study. Obes Surg 2019;29:3791

49. Syn N, Cummings D, Wang L et al. Association of metabolic-bariatric surgery with long-term survival in adults with and without diabetes: a one-stage meta-analysis of matched cohort and prospective controlled studies with 174.772 participants. Lancet 2021;397:1830

50. Schauer P, Kashyap S, Wolski K et al. Bariatric surgery versus intenisve medical therapy in obese patients with diabetes N Engl J Med 2012;366:1567

51. Schauer P, Bhatt D, Kirwan J et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes – 5-year outcomes. N Engl J Med 2017;376:641

52. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A et al. Bariatric surgery versus conventional therapy for type 2 diabetes. N Engl J Med 2012;366:1577

53. Mingrone G, Panunzi S, de Gaetano A et al. Bariatric-metabolic surgery versus conventional medical treatment in obese patients with type 2 diabetes: 5 year follow-up on an open-label, single-centre, randomised controlled trial. Lancet 2015;386:964

54. Hofso D, Taima F, Borgeraas H et al. Gastric bypass versus sleeve gastrectomy in patients with type 2 diabetes (Oseberg): a single-centre, triple-blind, randomised controlled trial. Lancet Diab Endocrin 2019;7:912

55. McTigue K, Wellman R, Nauman E et al. Comparing the year diabetes outcomes of sleeve gastrectomy and gastric bypass. JAMA Surg 2020;doi:10.1001/jamasurg.2020.0087

56. Aminian A, Berthauer S, Andalib A et al. Individualized metabolic surgery score: procedure selection base on diabetes severity. Ann Surg 2017;266:650

57. Yeung K, Penny N, Ashrafian L et al. Does sleeve gastrectomy expose the distal esophagus to severe reflux? A systemic review and meta-analysis. Ann Surg 2019;doi:10.1097/SLA.000000003275

58. Leslie D, Wise E, Sheka A. et al. Gastroesophageal reflux disease outcomes after vertical sleeve gastrectomy and gastric bypass. Ann Surg 2021;274:646

59. Santonicola A, Angrisani L, Vitiello A et al. Hiatal hernia diagnosis prospectively assessed in obese patients before bariatric surgery: accuracy of high-resolution manometry taking intraoperative diagnosis as reference standard.

60. Moon R, Teixeira A, Jawad M. Is preoperative manometry necessary for evaluating reflux symptoms in sleeve gastrectomy patients? SOARD 2015;11:546, Surg Endosc 2019;doi.org/10.1007/s00464-019-06865-0

61. Braghetto I, Csendes A. Patients having bariatric surgery: surgical options in morbidly obese patients with Barrett´s esophagus. Obes Surg 2016;26:1622

62. S3-Leitlinie: Chirurgie der Adipositas und metabolischer Erkrankungen Version 2.3 (Februar 2018) AWMF-Register Nr. 088-001

63. Ysksa J, Linde S, Tapper V et al. Influence of bariatric surgery on the use and pharmacokinetics of some major drug classes. Obes Surg 2013;23:819

64. Tandra S, Chalasani N, Jones D et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic alterations in the Roux-en Y gastric bypass recipients. Ann Surg 2013;258:262

65. Almanazei O, Alanazi F, Alsarra I et al. Nanotechnology as a tool to overcome the bariatric surgery malabsorption. Saudi Pharmaceutical J 2020;28:565

66. Anvari S, Lee Y, Lam M et al. The effect of bariatric surgery on oral antibiotic absorption: a systematic review. Obes Surg 2020;30:2883

67. Peterli R, Wölnerhanssen B, Peters T et al. Effect of laparoscopic sleeve gastrectomy vs. laparoscopic Roux-en-Y bypass on weight loss in patients with morbid obesity. The SM-BOSS randomized clinical trial. JAMA 2018;319:255

68. Salminen P, Helmiö M, Ovaska J et al. Effect of laparoscopic sleeve gastrectomy vs. laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass on weight loss at 5 years among patients with morbid obesity. The SLEEVEPASS randomized clinical trial. JAMA 2018;319:241^

69. Wölnerhanssen B, Peterli R, Hurme S, Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass versus laparoscopic sleeve gastrectomy: 5-year outcomes of merged data from two randomized clinical trials (SLEEVEPASS and SM-BOSS) BJS, 2021, 108, 49–57 DOI: 10.1093/bjs/znaa011

70. Poelemeijer Y, Liem R, Vage V et al. Gastric bypass versus sleeve gastrectomy. Ann Surg 2019, doi:10.1097/SLA.0000000000000000003279

71. Arterburn D. Welllman R, Emiliano A et al. Comparative effectiveness and safety of bariatric procedures for weight loss. Ann Int Med 2018 doi:10.7326/M17-2786

72. Lee Y, Doumouras A, Yu J et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy versus laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. Ann Surg 273:66

73. Nergard B, Leifson B, Gislason H et al. Effect of different limb lengths on quality of life, eating patterns and gastrointestinal symptoms after Roux-en-Y gastric bypass in superobese patients: randomized study. BJS 2020, DOI:10.1002/bjs5.503334

74. Risstad, H, Svanevik M, Kristinsson J et al. Standard vs distal Roux-en-Y gastric bypass in patients with Body Mass Index 50 to 60. JAMA Surg 2016; doi:10.1001/jamasurg.2016.2798

75. Risstad H, Sovik T, Engström M et al. Five-year outcomes after laparoscopic gastric bypass and laparoscopic duodenal switch in patients with Body Mass Index 50 to 60. JAMA Surg 2015;150:352

76. Gagner M. To bypass or switch? That is the question in obesity surgery. Nature Rev Gastroenterol 2015;12:doie:10.1038/nrgastro.2015.58

77. Robert M, Espalieu P, Pelascini E et al. Efficacy and safety of one anastomosis gastric bypass versus Roux-en-Y gastric bypass for obesity (YOMEGA): a multicentre, randomized, open-label, non-inferiority trial. Lancet 2019;393:1299

78. Jia D, Tan H, Faramand A et al. One anastomosis gastric bypass versus Roux-en-Y gastric bypass for obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. Obes Surg 2020;30:1211

79. Gero D, Schneider M, Suter M et al. Sleeve gastrectomy or gastric bypass: a “post-code” lottery? A comprehensive national analysis of the utilization of bariatric surgery in Switzerland 2011-2017. SOARD 2021;17:563

80. Shahabi S, Carbajo M, Nimeri A et al. Factors that make bariatric surgery technically challenging: a survey of 370 bariatric surgeons. World J Surg 2021;45:2521

81. Clapp B, Badaoui J, Gamez J et al. Reluctance in duodenal switch adoption: an international survey among bariatric surgeons. SOARD 2021;17:1760

82. Nasser H, Ivanics T, Carlin A. Factors influencing the choice between laparoscopic sleeve gastrectomy and Roux-en-Y gastric bypass. Surg Endosc 2021;35:4691

83. Neff K, Olbers T, le Roux C. Bariatric surgery: the challenges with candidate selection, individualizing treatment and clinical outcomes. BMC Medicine 2103:11:8

84. Buchwald H. A bariatric surgery algorithm. Obes Surg 2002;12:733

85. Frühbeck G. Bariatric and metabolic surgery: a shift in eligibility and success criteria. Nature Rev Endocrin 2015;11:465

86. Bandstein M, Voisin S, Nilsson E et al. A genetic risk score is associated with weight loss following Roux-en Y gastric bypass surgery. Obes Surg 2016;26:2183

7 HERNIEN

7.1 Einleitung

7.2 Leistenhernie
7.2.1 Ambulante versus stationäre Versorgung
7.2.2 Operationstechniken im Vergleich
7.2.2.1 (ONSTEP)-Technik versus Lichtenstein-Technik
7.2.2.2 TREPP versus TIPP
7.2.3 Frühpostoperative und chronische Schmerzen
7.2.3.1 Light mesh versus Heavy mesh?

7.3 Narbenhernie
7.3.1 Einleitung zu Narbenhernien
7.3.2 Prophylaktische Netzeinlage
7.3.3 Narbenhernienchirurgie
7.3.4 Robotergestützte versus laparoskopische Narbenhernienchirurgie
7.3.5 Netze in der Narbenhernienchirurgie
7.3.6 Perioperatives Management: prophylaktischer Vakuumverband

7.4 Parastomale Hernie
7.4.1 Prophylaktische Netzeinlage

7.5 Nabelhernie und epigastrische Hernie

7.6 Zusammenfassung des Kapitels

7.7 Literatur

Interessenkonflikte

Der Autor erklärt, dass er sich bei der Erstellung des Beitrages nicht von wirtschaftlichen Interessen leiten ließ. Er legt die folgenden potenziellen Interessenkonflikte offen:

Advisory Board: Medtronic

7.1 Einleitung

Evidenzbasierte Medizin hat eine inflationäre Verwendung in allen Bereichen der Medizin. Wie bei vielen prägnanten Ausdrücken wird sie häufig als selbstverständlicher Begriff aufgefasst, der keiner weiteren Erklärung bedarf (aus dem Vorwort David L. Sackett- Evidenzbasierte Medizin-, Harcourt Brace Publishers International 1996). Sackett unterteilt in interne (klinische Expertise) externe (Literatur) und patientenbezogene Faktoren. Dabei stellt die Schnittmenge den Bereich der evidenzbasierten Medizin dar.

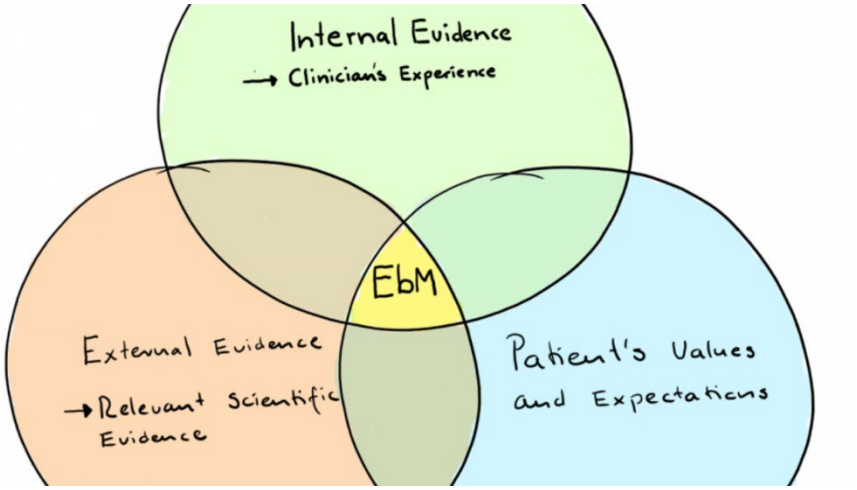


Abb. 1: Illustration Sandro Christensen, https://reatch.ch/publikationen/evidenzbasierte-medizin-praktizieren-nach-kochbuch-rezept

Insofern ist es gerade in der Hernienchirurgie durch die großen Unterschiede in der eigenen Expertise und den vielschichten patientenbezogenen Faktoren häufig schwierig, eine belastbare externe Evidence zu entwickeln wie sich am Beispiel der prophylaktischen Netzeinlage zeigt. Hier reicht bei der parastomalen Hernie die aktuell publizierte belastbare Literatur von unbedingt „Empfehlen“ bis zu unbedingt „Unterlassen“.

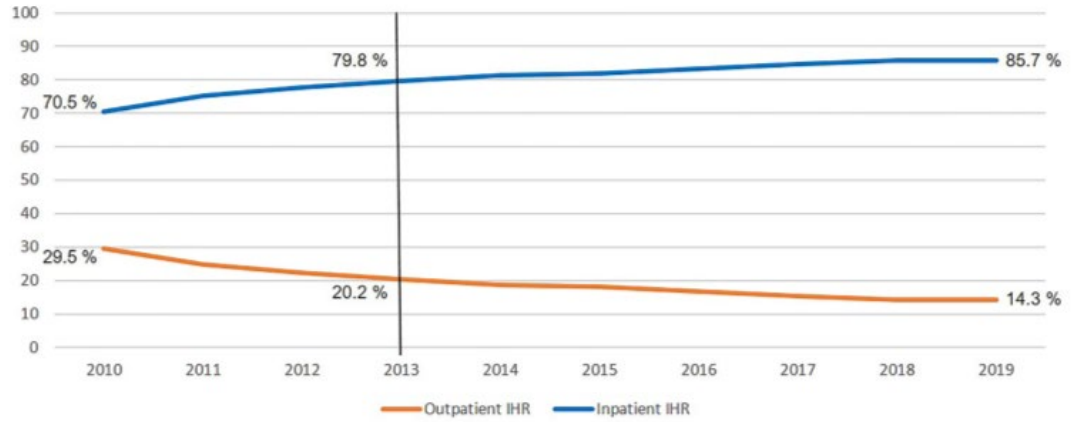
Daher ist das nachfolgende Update auch immer in Licht der eigenen Erfahrung und klinischen Expertise zu bewerten.

7.2 Leistenhernie

7.2.1 Ambulante versus stationäre Versorgung

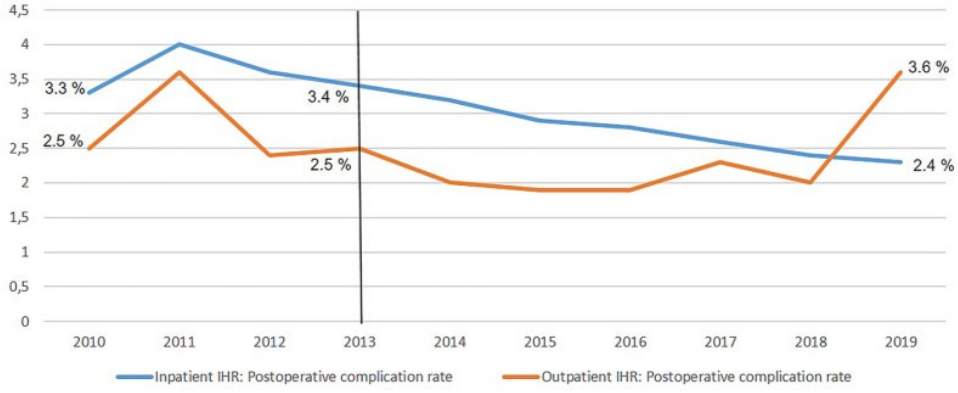
Die Leistenbruchoperation wird weltweit immer häufiger als ambulantes Verfahren durchgeführt. Die Vergütungen sind jedoch extrem unterschiedlich und variieren zwischen unter 10 % und über 90 % des stationären Entgeltes. Gerade in Deutschland differieren die ambulanten Vergütungen erheblich zu den stationären Erlösen. Ambulant sind laparoendoskopische Verfahren nicht wirtschaftlich umsetzbar (1). Nun scheint sich die geforderte Ambulantisierung negativ auf die laparoendoskopischen Operationen auszuwirken. Bis heute haben nur sehr wenige Studien die Ergebnisqualität von stationärer und ambulanter Leistenbruchversorgungen miteinander verglichen. Köckerling et al. hat

alle ambulanten und stationären primären elektiven einseitigen Leistenbruchoperationen, die zwischen 2010 und 2019 durchgeführt wurden und im Herniamed-Register registriert waren eingeschlossen und die Ergebnisqualität verglichen **(2)**. Die 737 teilnehmenden Krankenhäuser/Praxen führten von 2010 bis 2019 insgesamt 342.072 einseitige primäre elektive Leistenbruchreparaturen durch. Der Anteil der ambulanten Operationen betrug 2013 20,2 % und 2019 14,3 %. Während der Anteil der laparoendoskopischen Verfahren unter den stationären Fällen im Jahr 2019, dem letzten Jahr für das Daten vorliegen, 71,9 % betrug, betrug er nur 34,3 % für ambulante Operationen. Bei ambulanten Leistenbruchoperationen waren die Anzahl der Patienten im Alter von ≥ 60 Jahren mit ASA-Score III und IV und Risikofaktoren deutlich niedriger. Angesichts dieser strengen Patientenselektion für die ambulante Leistenbruchversorgung wurde ein günstigeres perioperatives Ergebnis erzielt. Bei einer einjährigen Nachbeobachtung gab es keine signifikanten Unterschiede in den Schmerz- und Rezidivraten. Die Autoren schlussfolgern, dass mit einer geeigneten Patientenselektion die ambulante einseitige primäre elektive Leistenoperation mit akzeptablen Risiken und guten Ergebnissen durchgeführt werden kann. Da bisher keine Studien verfügbar sind, die die stationäre mit der ambulante Leistenbruchreparatur verglichen haben, können die potentiellen Auswirkungen einer höheren Anzahl ambulanter Leistenbruchversorgung derzeit nicht abgeschätzt werden.



	2010	2013	2019	p (2013 vs 2019)*
Outpatient IHR	n = 1,391/4,711 29.5 %	n = 5,811/28,708 20.2 %	n = 8,222/57,304 14.3 %	<0.001
Inpatient IHR	n = 3,20/4.711 70.5 %	n = 22,897/28,708 79.8 %	n = 49,082/57,304 85.7 %	<0.001
		p<0.0001		

Abb. 2: Entwicklung der Anzahl stationärer und ambulanter einseitiger Leistenbruchoperationen die im Herniamedregister erfasst sind; aus Köckerling et al., Hernia, 2021 Sep 16. doi: 10.1007/s10029-021-02494-6 **(2)**.



	2010	2013	2019	p (2013 vs 2019)*
Outpatient IHR: Postoperative complication rate	n = 35/1,391 2.5 %	n = 144/5,811 2.5 %	n = 296/8,222 3.6 %	0.0004
Inpatient IHR: Postoperative complication rate	n = 109/3,320 3.3 %	n = 777/22,897 3.4 %	n = 1,154/49,082 2.4 %	p<0.001
		p*=0.0006	p*<0.0001	

Abb. 3: Entwicklung der Komplikationsrate bei ambulanten und stationären eiseitigen Leistenbruchoperationen; aus Köckerling et al., Hernia, 2021 Sep 16. doi: 10.1007/s10029-021-02494-6 **(2)**.

Kommentar: Die Studie von Köckerling et al. **(2)** hat eine enorme Relevanz für die zukünftige Entwicklung der Leistenhernienchirurgie und ihrer Operationsverfahren. Die Daten geben zudem einen guten Überblick über die tendenzielle Entwicklung im deutschsprachigen Raum und einen Eindruck über die Behandlungsrealität. Die Arbeitsgemeinschaft Hernie (CAH/DGAV) und die Deutsche Herniengesellschaft (DHG) planen aktuell eine Konsensusvereinbarung mit BDC und BNC, um sich zu diesem wichtigen Thema auf Basis dieser und vieler anderer in der Vergangenheit erschienenen Publikationen zu positionieren.

7.2.2 Operationstechniken im Vergleich

Nach der HerniaSurge-Leitlinie (3) sind die laparoendoskopischen Verfahren bezüglich den Komplikationsraten und Outcome gleichwertig. Eine Herniamed-Registeranalyse zeigte lediglich einen Unterschied in der revisionspflichtigen Nachblutung, die sich vermehrt bei der TEP zeigte, während Serome häufiger nach TAPP-Bruchlückenverschluss entstehen (4).

TEP versus TAPP

Eine aktuell publizierte Untersuchung der aktuellen Erkenntnisse über Sicherheit, Wirksamkeit und Ergebnisse der total extraperitonealen (TEP)- gegenüber der der laparoskopischen transabdominalen präperitonealen (TAPP)-Technik überprüft systematisch randomisiert kontrollierte Studien (RCTs) im Rahmen eines Reviews **(5)**. Zugrundeliegende Datenbanken waren MEDLINE, Scopus, Web of Science, Cochrane Central Library und ClinicalTrials. Dabei wurden fünfzehn RCTs eingeschlossen (1.359 Patienten). Davon wurden 702 (51,6 %) einer TAPP- und 657 (48,4 %) einer TEP-Operation unterzogen. Das Alter der Patienten reichte von 18 bis 92 Jahren, wovon 87,9 % männlich waren. Die geschätzte gepoolte RR für das Wiederauftreten von Hernien (RR = 0,83; 95 %-CI: 0,35–1,96) und chronischen Schmerzen (RR = 1,51; 95 %-CI: 0,54–4,22) waren bei TEP und TAPP vergleichbar. Es wurden keine signifikanten Unter-

schiede gefunden in Bezug auf frühe postoperative Schmerzen, Operationszeit, wundbedingte Komplikationen, Dauer des Krankenhausaufenthalts, Rückkehr zur Arbeit/zu täglichen Aktivitäten und Kosten. Die Autoren schlussfolgern, dass die TEP- und die TAPP-Operation in Bezug auf postoperative Hernienrezidive und chronische Schmerzen vergleichbar sind. Die kumulative Evidenz und der Informationsumfang sind ausreichend, um eine schlüssige Aussage über das Wiederauftreten von Leistenbrüchen und chronischen Schmerzen zu treffen. Zudem sehen es die Autoren als unwahrscheinlich, dass ähnliche Studien oder Meta-Analysen zu unterschiedlichen Ergebnissen führen und es sollte von weiteren Diskussionen abgesehen werden.

Mit anderen Worten ist diese Frage nach Ansicht der Autoren nun endgültig beantwortet. Ein Leserbrief von Huang et al. (6) bemängelte allerdings die Selektion der ausgewählten Studien, da eine wichtige Publikation von Bansal et al. 2016 nicht berücksichtigt wurde. Der überarbeitete Forestplot zeigte zudem bei Einschluss der Bansal-Studie deutliche Vorteil nach TEP-Operation in Bezug auf die frühpostoperative Schmerzrate (Abb. 4).

Fig. 1 Forest plot of pain score on day 1 to month 3. *CI* confidence interval, *REML* restricted maximum likelihood, *TAPP* transabdominal preperitoneal, *TEP* total extraperitoneal, *WMD* weighted mean difference

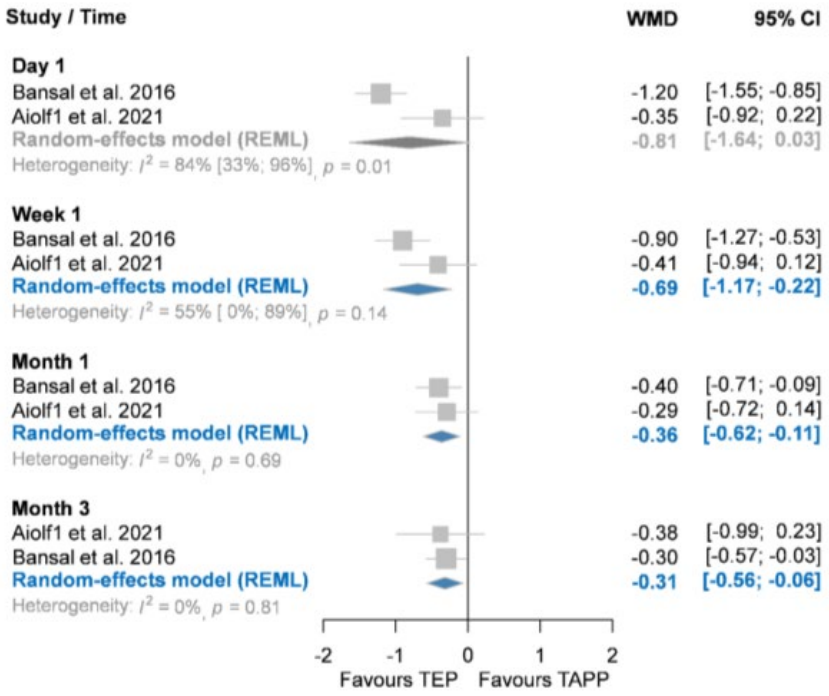


Abb. 4: Überarbeiteter Forestplot bei Hinzunahme der Studie von Bansal et al. mit Vorteilen bezüglich des frühpostoperativen Schmerzes. Huang, L.C. et al., Hernia, 2021. 25(5): p. 1401-1402 (6).

Aiolfi et al. begründen das Weglassen der Studie von Bansal et al. damit, dass sie sich hauptsächlich auf die Bewertung der sexuellen Funktion, der Hodenfunktion und der Lebensqualität nach der TEP- oder TAPP-Operation konzentrieren. Nur in diesem Zusammenhang berichteten Bansal et al. über die postoperative Schmerzbewertung mit der visuellen Analogskala (VAS) zu verschiedenen Zeitpunkten, sie berichteten aber nicht über die Gesamtzahl der Patienten, die an chronischen Leistenschmerzen litten. Im Gegensatz zu dem, was Huang et al. beschreiben hat, wurden bei 3- und 6-monatiger Nachbeobachtung keine signifikanten Unterschiede beschrieben (7).

Kommentar: Die Arbeit von Aiolfi et al. ist insofern bemerkenswert als dass in der Conclusio eine weitere Diskussion zu diesem Thema unerwünscht zu sein scheint. Tatsächlich sind beide laparoendoskopischen Verfahren vergleichbar, allerdings hat eine große Registeranalyse von Köckerling et al. bereits 2019 gezeigt, dass die Gesamtkomplikationsrate vergleichbar gering ist (4). Allerdings sind die revisionspflichtige Nachblutung doch bei der TEP häufiger als nach TAPP. Bei der TAPP war dagegen mehr Serombildung nachweisbar.

Neues zu Techniken in der Leistenhernienchirurgie (rTAPP, ONSTEP, TREPP, TIPP)

Ramser et al. beschreiben in ihrer großen Fallserie zunächst die technische Entwicklung der Leistenhernienchirurgie und diskutieren die Argumente für den Einsatz roboterunterstützer Systeme **(8)**. Die laparoskopische Reparatur von Leistenbrüchen mittels TAPP (transabdominale präperitoneale Patch-Plastik) begann vor 30 Jahren (1991). In ihren Anfängen musste die TAPP mit sehr guten offenen Verfahren konkurrieren und die Operation war komplex und teuer, da laparoskopische Systeme angeschafft werden mussten. Die Argumente der Gegenseite waren stark: In der Shouldice-Klinik (Kanada) wurden Leistenbrüche seit den 1950er Jahren mit sehr guten Ergebnissen, ohne Netz und besser als nach Bassini versorgt. Im Lichtenstein-Institut (USA) wurde die spannungsfreie Netzreparatur 1985 perfektioniert. Die Verfahren nach Shouldice und Lichtenstein wurden unter Lokalanästhesie durchgeführt, waren kostengünstig und in den Ergebnissen sehr überzeugend. Wie konnte sich die laparoskopische TAPP gegen solch starke Erfahrungen und Argumente durchsetzen? Wie so oft bei neuen Entwicklungen in der Chirurgie, verdanken wir die TAPP nicht soliden präklinischen Daten, sondern visionären Pionieren, die die potenziellen Vorteile der minimalinvasiven endoskopischen Arbeit erkannten **(9)**. Viele Jahre später wurden die Ergebnisse der "optimalen TAPP" (Arbeitsgruppe von Prof. Reinhard Bittner, Stuttgart) gegenüber dem "perfekten Lichtenstein" (Arbeitsgruppe von Prof. Henrik Kehlet, Kopenhagen) veröffentlicht: mit einer vergleichbaren Rezidivrate aber signifikant weniger chronischer Schmerzen nach TAPP als nach Lichtenstein ($p = 0,018$; Odds Ratio [OR] 0,45; Konfidenzintervall [CI] 0,23–0,87) (10). Allerdings ist das Wiederauftreten nach TAPP ein Problem, das weiterer Verbesserungen bedarf. Eine beispielhafte Studie zeigte eine Rezidivrate von etwa 3,5 % für endoskopische Operationen (11). Die HerniaSurge-Leitlinie (3) macht darauf aufmerksam, dass eine schlechte Qualität der Hernienoperation einer der vermeidbaren Risikofaktoren für ein Rezidiv ist, weshalb eine kontinuierliche Weiterbildung, Standardisierung und die Beachtung der Lernkurve so wichtig sind. Suboptimale Ergebnisse können eine große sozioökonomische Relevanz haben – gemessen an der Häufigkeit dieser Operationen nicht zuletzt, weil Lebensqualität und Optimierung des Körpers einen hohen Stellenwert in der Bevölkerung haben. Dies führt zu zwei Schlussfolgerungen. In dem nie endenden Kreislauf von Validierung und Falsifizierung muss nach 30 Jahren der TAPP neuen Technologien Raum gegeben werden, um die Ergebnisse weiter zu verbessern. Es liegt in der Natur des Fortschritts, dass selbst kleine Verbesserungen der Ergebnisse heute größere Anstrengungen erfordern als die Verbesserungen der Ergebnisse in der Vergangenheit. Die Autoren analysieren daher roboterassistierte versus laparoskopische Hernienoperationen in TAPP-Technik. Insgesamt wurden bei 255 Patienten 302 Hernien in rTAPP-Technik versorgt. Die Autoren beschreiben dabei ihre Lernkurve im Verlauf der Erfahrung. Die rTAPP unterscheidet sich damit nicht wesentlich von der laparoskopischen TAPP-Technik.

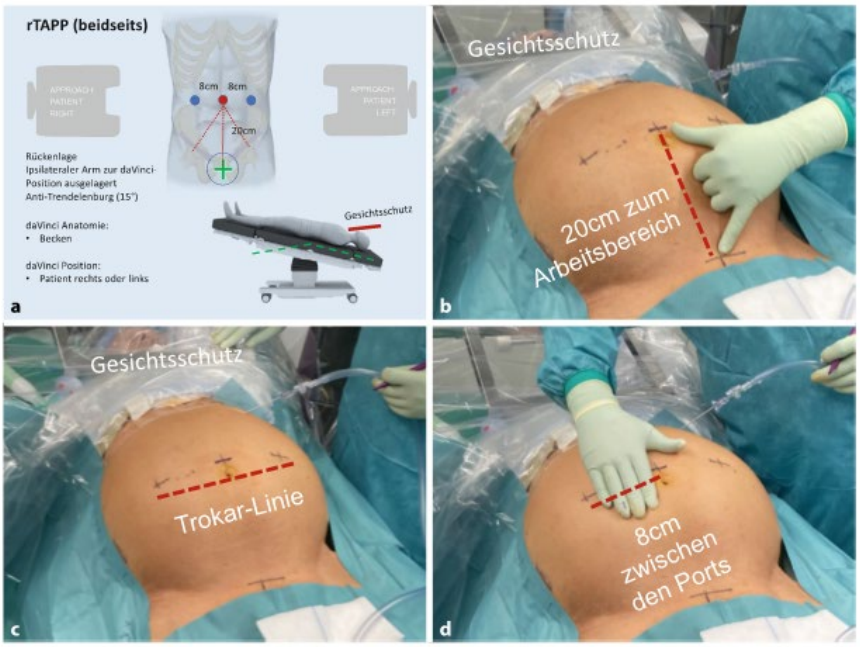


Abb. 3 ◀ Lagerung und Planung der Portpositionen für die robotische transabdominelle präperitoneale Patchplastik (r-TAPP). **a** Ausschnitt aus der rTAPP-Operationscheckliste des Kantonsspitals Olten (KSO) mit Zusammenfassung der Lagerung (sehr wichtig: auf den Gesichtsschutz achten), der Position des DaVinci Xi und Darstellung der Zielausrichtung (*grünes Kreuz im blauen Kreis*); **b** Arbeitsdistanz zwischen Port und Zielorgan; **c** die Ports werden in einer dem Zielorgan gegenüberliegenden Linie positioniert; **d** die Ports werden in einem Abstand von 7–8 cm (je nach Patientengröße) positioniert

Abb. 5: Übersicht aus der Lagerung und Trokarpositionierung zur rTAPP. Ramser, M et al., Chirurg, 2021. 92(8): p. 707-720 (8).

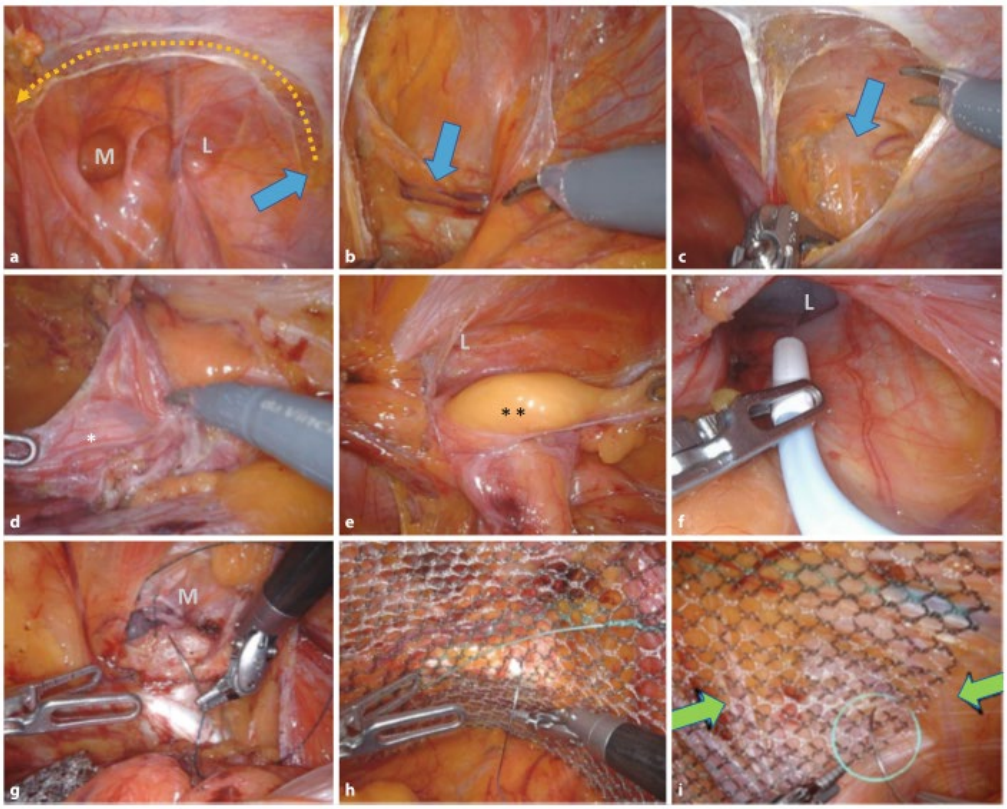


Abb. 4 ▲ Operationsschritte der r-TAPP. **a** Eröffnung des Peritoneums, beginnend lateral in Projektion der Spina iliaca anterior et superior (*blauer Pfeil*), in hohem Bogen nach medial bis zur Plica umbilicalis lateralis; **b** Darstellung des Ramus horizontalis des Os pubis (*blauer Pfeil*); **c** Darstellung der Ebene der Nerven unter der Fascia iliaca, lateralseitig; **d** Präparation der eigentlichen Hernie, hier der lateralen Hernie, mit monopolarer Trennung des Bruchsacks (*) vom Ductus deferens und den Testikulargefäßen; **e** Exploration des Leistenkanals auf vorhandenes Lipom (**) oder präperitoneales Fettgewebe; **f** bei langen Bruchsäcken wird der Leistenkanal zur Seromprophylaxe mit Fibrinkleber ausgesprüht; **g** bei medialen Hernien wird die Fascia transversalis gerafft, damit die Hinterwand des Leistenkanals geglättet ist (Cave: nicht die hinter der Fascia transversalis verlaufenden Strukturen mitfassen); **h** Netzfixation von medial nach lateral, hier am Ligamentum pectineum (Cooper); **i** resorbierbare Nahtfixation des Netzes mit Luftknoten an die Fascia iliaca unter (*Nadel im Kreis*) sicherer Aussparung der Nerven (*grüne Pfeile*). *M* mediale Hernie/Fascia transversalis, *L* laterale Hernie/innerer Leistenring

Abb. 6: Intraoperatives Vorgehen mit Vorteilen bei der peritoneal Naht; aus Ramser, M et al., Chirurg, 2021. 92(8): p. 707-720 (8).

Bemerkenswert ist dabei, dass die Autoren während ihrer Lernkurve die revisionspflichtige Nachblutung von 0,6 % als eine der schwersten Komplikation in der Leistenhernienchirurgie im Gegensatz zu einer italienischen Arbeitsgruppe konstant niedrig hielten. In der Serie von Proietti et al. **(12)** traten auch nach Durchschreiten der LK revisionspflichtige Nachblutungen von 2,9 % auf. Sie liegen damit 3-fach höher als die Auswertung aus dem Herniamedregister (< 1 %) (4).

Tab. 3 Ergebnisse und Komplikationen nach rTAPP

	Total	Erstes Drittel	Zweites Drittel	Drittes Drittel
		05/2018–10/2018	11/2018–04/2019	05/2019–10/2019
Patienten (Seiten)	***n*** **= 225 (302)**	***n*** **= 60 (80)**	***n*** **= 87 (115)**	***n*** **= 78 (107)**
Follow-up 6 Wochen	211 (93,7 %)	55 (91,6 %)	80 (91,9 %)	76 (97,4 %)
Ungeplante WV	9 (4,0 %)	4 (6,7 %)	3 (3,4 %)	2 (2,6 %)
Komplikationen n (%)				
Harnverhalt (CD 2)	8 (3,6 %)	–	4 (4,6 %)	1
*Symptomatisches Serom**	20 (6,6 %)	9 (11,2 %)	7 (6,0 %)	4 (3,6 %)
Konservativ (CD 1)	12 (60,0 %)	6 (66,7 %)	5 (71,4 %)	1 (25,0 %)
Abpunktion (CD 3a)	7 (35,0 %)	2 (22,2 %)	2 (28,6 %)	3 (75,0 %)
Operation (CD 3b)	1 (0,3 %)	1 (1,2 %)	–	–
Hämatom	10 (3,3 %)	5 (6,2 %)	3 (2,6 %)	2 (1,8 %)
Konservativ (CD 1)	8 (80,0 %)	5	2	1
Operation (CD 3b)	2 (20,0 %)	–	1	1
Lungenembolie (CD 4)	1 (0,3 %)	–	–	1
TBV (CD 2)	1 (0,3 %)	–	1	–
Epididymitis	7 (2,3 %)	4 (5,0 %)	3 (2,6 %)	–
Antibiotika (CD 2)	7	4	3	–
Wundheilungsstörung	–	–	–	–
Postoperativer Ileus	–	–	–	–
Rezidiv	–	–	–	–

* Es besteht ein signifikanter Trend zu weniger Seromen von der ersten zur letzten Untersuchungsperiode (Chi-Quadrat Test für Trend, p = 0,043).
CD Clavien-Dindo-Klassifikation der Komplikationen, *rTAPP* robotische transabdominelle präperitoneale Patchplastik, *TBV* tiefe Beinvenenthrombose, *WV* Wiedervorstellung

Tab. 1: Übersicht der Komplikationsraten nach rTAPP während der Lernkurve; aus Ramser, M et al., Chirurg, 2021. 92(8): p. 707-720 (8).

Kommentar: Das Besondere an dieser Arbeit ist die offensichtliche Sorgfalt, mit der die Robotik in der Arbeitsgruppe trotz Lernkurve eingeführt wurde. Die Komplikationsraten der minderschweren perioperativen Ereignisse sinken über die Zeit, wobei die revisionspflichtige Nachblutung als schwere Komplikation mit 0,6 % konstant niedrig geblieben ist. Damit wird dann die Lernkurve des Operateurs nicht zur Leidenskurve des Patienten (Zitat K. Zarras).

7.2.2.1 (ONSTEP)-Technik versus Lichtenstein-Technik

HerniaSurge definiert den chronischen Leistenschmerz (CPIP) bei Fortbestehen der Schmerzen ≥ 3 Monate postoperativ (3). Es wird empfohlen die Anatomie

der Nervenverläufe in der Leiste zu kennen und die Nerven zu identifizieren, um chronischen Leistenschmerz zu vermeiden (strong upgraded). HerniaSurge empfiehlt zudem, eine geplante prophylaktische Neurektomie zu vermeiden (weak). Bei nicht zu vermeidender Interferenz von Nerv und Netz soll eine pragmatische Resektion erfolgen (strong upgraded). Chronische Schmerzen werden in 10–35 % nach Leistenhernienoperationen berichtet. Damit ist der chronische postoperative Schmerz (CPP) nach wie vor die Hauptkomplikation nach einer Lichtenstein-Operation. Die neue offene, vereinfachte, vollständig extraperitoneale (ONSTEP)-Technik soll ein neueres transinguinales Verfahren darstellen, dass anscheinend mit weniger CPP verbunden zu sein scheint. Das zumindest postulieren die Autoren der ONSTEP-Studie (13). Das Ziel dieser Studie war der Vergleich der Ergebnisse der ONSTEP mit dem Lichtenstein-Verfahren bei primärer Leistenhernie. In dieser prospektiven, doppelblinden und monozentrischen klinischen Studie wurde die CPP mit sechsmonatiger Nachuntersuchung anhand einer visuellen Analogskala als primären Endpunkt untersucht. Sekundäre Endpunkte waren die Operationszeit, perioperative Komplikationen, Dauer des Krankenhausaufenthalts, früh postoperativer Schmerz, Zeit bis zur Rückkehr zu täglichen Aktivitäten und Arbeit, schmerzbedingte sexuelle Dysfunktion, ästhetische Zufriedenheit und Rezidiv. Insgesamt 100 Männer wurden entweder der Lichtenstein (n = 50) oder der ONSTEP-Hernioplastik (n = 50) unterzogen. Die Inzidenz der CPP war in der ONSTEP-Gruppe nicht signifikant niedriger als in der Lichtenstein-Gruppe (28 % gegenüber 42 %; p = 0,142). Das ONSTEP-Verfahren erforderte jedoch eine kürzere operative Zeit (42 versus 62 Minuten; p < 0,001). Die Patienten der ONSTEP-Gruppe nahmen ihre täglichen Aktivitäten früher wieder auf (5,94 ± 3,9 Tage versus 8,56 ± 5,14 Tage; p = 0,009), hatten weniger postoperative Komplikationen (5 versus 19; p = 0,001) und zeigten sich zufriedener mit dem kosmetischen Ergebnis (p = 0,041). Nach sechs Monaten wurde kein Rezidiv beobachtet. Die CPP war zwar ähnlich, aber die ONSTEP-Technik war mit einer kürzere Operationszeit, früherer Rückkehr zu normalen Alltagsaktivitäten, weniger postoperative Komplikationen und besseren kosmetischen Ergebnissen assoziiert. Die Autoren sehen daher tendenzielle Vorteile bei dem ONSTEP-Verfahren.

7.2.2.2 TREPP versus TIPP

Neben den etablierten laparoendoskopischen Verfahren wie TEP und TAPP werden immer weitere Modifikationen entwickelt. Die vorliegende Studie vergleicht chronische Leistenschmerzen (CPIP) bei Patienten mit einer Leistenbruchoperation nach TREPP versus TIPP in einer randomisierten Untersuchung (14). Dabei steht TREPP für TransREctus Sheath und TIPP für TransInguinal PrePeritoneal-Technik. Die präperitoneale Netzposition bei der Operation von Leistenbrüchen zeigte vorteilhafte Ergebnisse bzgl. CPIP mit niedrigen Rezidivraten. Die beiden offenen präperitoneale Techniken, TREPP und TIPP in dieser randomisierten klinischen Studie verglichen, wobei die Hypothese aufgestellt wurde, dass nach TREPP weniger Patienten ein CPIP wegen der fast vollständigen Vermeidung des Nervenkontakts entwickeln. Erwachsene Patienten mit einer primären unilateralen Leistenhernie wurden in vier Krankenhäusern randomisiert und entweder einer TREPP oder TIPP unterzogen. Primärer Endpunkt war CPIP nach 1 Jahr (sowie Rezidivraten, unerwünschte Ereignisse und gesundheitsbezogene Lebensqualität als sekundäre Endpunkte). Die Nachuntersuchungen erfolgten nach 2 Wochen, 6 Monaten und 1 Jahr. Die Ausgangsmerkmale waren in beiden Gruppen vergleichbar. Chronische Schmerzen waren geringer in der TREPP-Gruppe nach 2 Wochen und 6 Monaten. Nach 1

Jahr waren die Ergebnisse allerdings vergleichbar (1,9 % nach TREPP gegenüber 1,4 % nach TIPP, p = 0,535). Die Rezidivrate dagegen war in der TREPP-Gruppe höher (8,9 % gegenüber 4,6 %, p = 0,022). Korrigiert um eine Lernkurve für TREPP, konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (TREPP 5,7 % und TIPP 4,8 %, p = 0,591). Die Autoren schlussfolgern, dass sowohl die TREPP- als auch die TIPP-Technik zu einer geringen Inzidenz von CPIP nach einer Nachbeobachtungszeit von 1 Jahr führen. Die TREPP-Methode wird als eine solide Methode für die Versorgung von Leistenbrüchen angesehen, wenn das Fachwissen vorhanden ist. Die Lernkurve der TREPP-Techniken muss weiter untersucht werden.

Kommentar: Auch in 20221 finden sich erneut Publikationen, die zusammengefasst nur noch einmal mehr unterstreichen, dass offene konventionelle Verfahren nur dann angewendet werden sollten, wenn laparoendoskopische Expertise oder notwendige technische Ausstattung nicht verfügbar sind. So zeigt auch die ONSTEP-Technik gegenüber Lichtenstein keinen Vorteil in Bezug auf chronische Schmerzen. Dabei ist bekannt, dass laparoendoskopische Verfahren auch in dem Punkt „Schmerz“ zu besseren Ergebnissen führen. Die Schlussfolgerung, dass TREPP und TIPP zu geringeren chronischen Schmerzsyndromen führen soll, gibt die Methodik der Arbeit eigentlich nicht her, da keine Kotrollgruppe mitgeführt wurde.

7.2.3 Frühpostoperative und chronische Schmerzen

Wie auch in den vorgenannten Studien werden netzbasierte Verfahren nicht nur technisch modifiziert, sondern auch das verwendete Implantat beforscht, um die in bis zu 35 % d. F. vorkommenden chronischen Schmerzsyndrome nach Leistenhernienoperationen zu reduzieren.

7.2.3.1 Light mesh versus Heavy mesh?

Es gibt einen Mangel an qualitativ hochwertigen Studien zur Wahl des Netzes bei der offenen anterioren Leistenhernienoperation in Bezug auf langfristige chronische Schmerzen. So stellen z. B. Rutegard et al. die Hypothese auf, dass ein schweres Netz im Vergleich zu einem leichten Netz stärkere postoperative Schmerzen verursacht (15). HerniaSurge empfiehlt allerdings diese Terminologie **nicht mehr** zu verwenden, bevor keine eindeutige Definition der Begriffe „Heavy-weight mesh“ und „Light-weight mesh“ besteht (3). Trotz umfänglicher Studienlage und Empfehlungen der Leitlinien keimt diese unsägliche Begrifflichkeit erneut auf. Zwischen 2007 und 2009 wurde eine RCT an zwei Standorten in Schweden durchgeführt. Männer im Alter von 25 Jahren oder älter mit einer Leistenhernie, die in der Ambulanz untersucht wurden, wurden unverblindet in eine randomisierte Gruppe mit dem sog. schweren oder leichten Netz für die offene anteriore Leistenbruchversorgung randomisiert. Als primärer Endpunkt wurden Daten zu Schmerzen, die tägliche Aktivitäten beeinträchtigen, erhoben, die mit dem Short-Form Inguinal Pain Questionnaire **9–12 Jahre** nach der Operation gemessen wurden. Insgesamt wurden 412 Patienten randomisiert; 363 wurden analysiert und 320 Fragebögen verschickt. Insgesamt 271 Fragebögen (84,7 %) wurden zurückgeschickt; davon entfielen 121 bzw. 150 Patienten auf die Gruppen mit sog. schweren bzw. leichtem Netz. Die Schmerzen, die die täglichen Aktivitäten beeinträchtigten, waren bei den Patienten, die ein schweres Netz erhielten, ausgeprägter als bei den Patienten mit leichtem Netz (Odds Ratio 1,33, 95 %-CI: 1,10–1,61). Daraus ergab sich eine

Number Needed to Treat von 7,06 (95 %-CI: 4,28–21,44). Zwei Reoperationen wegen eines Rezidivs wurden in der Gruppe mit dem schweren Netz und eine in der Gruppe mit dem leichten Netz verzeichnet. Ein großporiges, leichtes Netz verursacht laut der Autoren somit ein Jahrzehnt nach einer offenen anterioren Leistenhernienoperation deutlich weniger Schmerzen, die die täglichen Aktivitäten beeinträchtigen.

Kommentar: Auch wenn 10-Jahres-Ergebnisse wirklich rar sind in der Herniechirurgie, so bringt diese Studie keinen Erkenntniszugewinn, da schon in der IEHS-Leitlinie (16) vor Jahren formuliert wurde**,** dass die sog. „Light-weight mesh“ mit geringeren perioperativen Schmerzen nach Lichtenstein-Technik assoziiert ist, was aber nicht für die laparoendoskopischen Verfahren wie TEP und TAPP gilt. HerniaSurge empfiehlt ganz auf diese Terminologie zu verzichten, da sie nicht definiert ist (3). Leider scheinen sich diese von der Industrie zum Marketing geschaffenen Begriffe wie „light“- und „heavy-weight“ Netze erneut zu etablieren, was vielleicht daran liegt, dass „light“ irgendwie biokompatibler klingt. Dieses ist aber längst widerlegt (17).

Anteriore Netzreparatur versus extraperitoneale Reparatur

Allerdings ist nicht nur das verwendete Material ein potentieller Einflussfaktor, sondern auch die Form der Implantatfixierung. Die interessante Studie von Matikainen et al. hat prospektiv, multizentrisch, nicht verblindet, randomisiert Patienten mit symptomatischer, einseitiger primärer Leistenhernie eingeschlossen **(18)**. Die Patienten wurden in fünf finnischen Krankenhäusern prospektiv mit Hilfe eines computergestützten Programms randomisiert und behandelt. Die in Frage kommenden Patienten erhielten entweder eine offene anteriore Operation (modifizierter Lichtenstein) mit Klebenetz-Fixierung oder eine vollständig extraperitonealen (TEP) Leistenbruchoperation. Die primären Endpunkte waren der Vergleich der von den Patienten angegebenen Schmerzen nach 30 Tagen und die Rückkehr zur Arbeit nach der Operation. Insgesamt wurden 202 Patienten randomisiert: 98 Patienten TEP und 104 Patienten Lichtenstein. Alle randomisierten Patienten erhielten die ihnen zugewiesene Behandlung. Insgesamt 86 Patienten (88 %) in der TEP-Gruppe und 94 Patienten (90 %) in der Lichtenstein-Gruppe beendeten die 30-tägige Nachbeobachtungszeit. Die Patienten hatten nach TEP weniger signifikant frühpostoperative Schmerzen ($p < 0,001$) und benötigten weniger Analgetika als nach einer modifizierten Lichtenstein-Operation. Zwei Patienten in der TEP-Gruppe und fünf in der Lichtenstein-Gruppe entwickelten eine oberflächliche Wundinfektion ($p = 0,446$). Nur eine Reoperation wurde in der Lichtenstein-Gruppe aufgrund eines Hämatoms durchgeführt. Die TEP-Methode zeigt signifikant weniger postoperative Schmerzen als die Lichtenstein-Technik, selbst wenn in der offenen Operation eine atraumatische Klebefixierung erfolgt.

Netzfixierung

Die Netzfixierung wird immer wieder als Risikofaktor für chronische Leistenschmerzen in der offenen Hernienchirurgie diskutiert. Studienbasierte Langzeitergebnisse fehlen meist. Die Finn-Mesh-Study **(19)** untersuchte die Lichtenstein-Hernienplastik unter lokaler Anästhesie bei 625 Patienten, die in Tageskliniken durchgeführt wurde. Die Patienten wurden randomisiert und erhielten entweder einen Cyanacrylat-Kleber (n = 216), ein selbstfixierendes Netz (n = 202), oder nicht resorbierbare 3-0 Polypropylennähte (n = 216) für die Fixierung des Netzes. Ein standardisiertes Telefoninterview oder ein postalischer Fragebogen

wurde 5 Jahre nach der Operation durchgeführt. Die Patienten mit Beschwerden, die ein Rezidiv oder chronische Schmerzen (visuelle Analogskala ≥ 3, 0–10) angaben, wurden klinisch untersucht. Die Häufigkeit von gelegentlichen Schmerzen, chronischen starken Schmerzen, Rezidiven, Reoperationen, täglicher Einnahme von Analgetika, die allgemeine Patientenzufriedenheit und das Fremdkörpergefühl wurden erfasst. Immerhin beendeten 82 % der Patienten (n = 514) das 5-Jahres-Audit. Davon entfallen 177 auf die Klebe-, 167 auf die selbstfixierende und 170 auf die Nahtgruppe. Es gab keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf das Auftreten von Schmerzen (7–8 %), Operationsrezidive (2–4 %), Reoperationen insgesamt (4–5 %), Bedarf an Analgetika (1–2 %), der Patientenzufriedenheit (93–97 %) oder dem Fremdkörpergefühl (11–18%) zwischen den Studiengruppen. Die Autoren schlussfolgern, dass die Wahl des Netzes oder der Fixierungsmethode keinen Einfluss auf das langfristige Gesamtergebnis, die Schmerzen oder die Rezidivrate nehmen. Weniger atraumatische Fixierung (Kleber oder selbstklemmendes Netz) sind dabei sichere Optionen für die Fixierung des Netzes bei der Operation nach Lichtenstein.

Kugel-Patch (MK) und Lichtenstein-Reparatur

Auch bei der Studie von Suwa et al. (20) war der primäre Endpunkt chronische postoperative Leistenschmerzen (CPIP). Verglichen wurde zwischen transinguinaler präperitonealer Operation mit einem modifiziertem Kugel-Patch (MK) und einer Lichtenstein-Operation (LR). Dazu wurden n = 200 erwachsene männliche Patienten mit primärer unilateraler Leistenhernie zufällig in MK- oder LR-Gruppen eingeteilt. Der primäre Endpunkt war CPIP definiert als chronische Schmerzen 6 Monate nach der Operation. Zu den sekundären Endpunkten gehörten Rezidivrate, Auftreten postoperative Komplikationen, Zeit bis zur Wiederaufnahme von Aktivitäten und Empfindungsstörungen. Die Parameter wurden 1 Woche, 1 Monat, 3, 6 und 12 Monate nach der Operation anhand einer 11-stufigen numerischen Bewertungsskala (NRS) erhoben. Die Studie war als eine Intention-to-treat-Analyse angelegt. Im Vergleich von MK (n = 100) und LR (n = 100) mit vergleichbarer Biometrie waren die Anteile von CPIP nicht signifikant unterschiedlich (7,2 versus 11,1%, p = 0,3452). Günstige Ergebnisse für MK waren die Operationsdauer (32 versus 40 min, p < 0,0001). In der 11-stufigen Bewertungsskala waren das Fremdkörpergefühl (0 [0–1] vs. 0 [0–2], p = 0,0067) und das Taubheitsgefühl nach 1 Monat (0 [0–1] versus 0 [0–3], p = 0,0078) postoperativ ähnlich. In Bezug auf CPIP waren die Kurzzeitergebnisse von MK und LR vergleichbar.

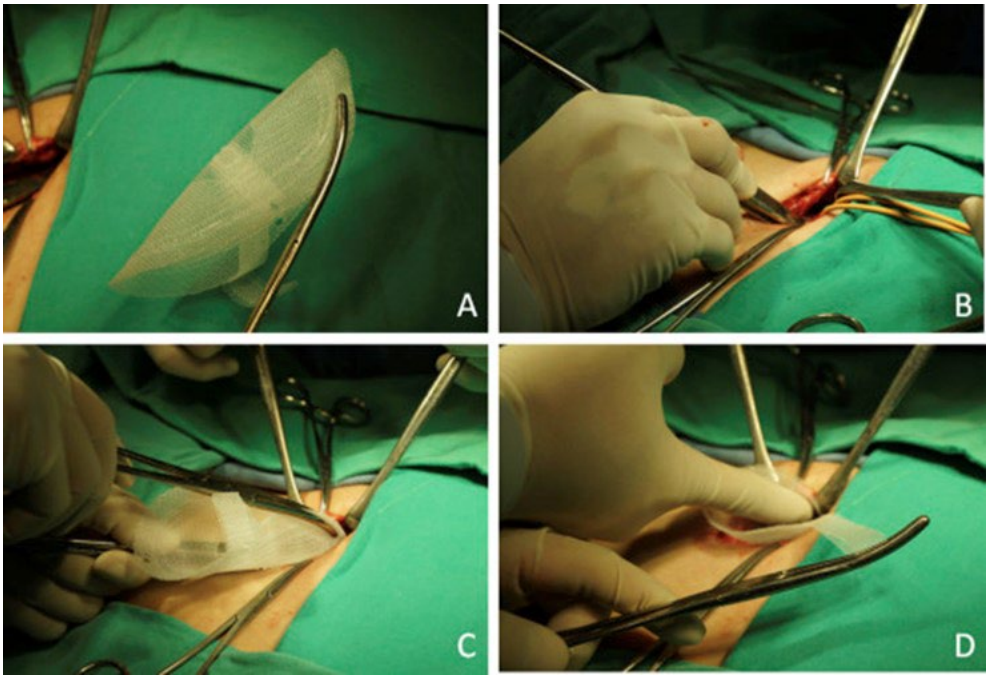


Abb. 7: Asian Journal of Surgery https://www.sciencedirect.com/science/journal/10159584

Die zuvor genannten Studien zeigen bereits sehr deutlich, dass die laparo-endoskopischen OP-Techniken den konventionellen Methoden bezüglich früh-postoperativer aber auch bei chronischen Schmerzen deutlich überlegen sind. Netztyp oder Fixierung beeinflussen dabei nicht die Ergebnisqualität der konventionellen Methoden.

Die folgende Studie vergleicht nun Rezidivraten und chronische Schmerzen nach TAPP und rTAPP mit und ohne Netzfixierung (21). Die prospektive vergleichende Studie wurde in den chirurgischen Abteilungen 4 und 5 des Civil Hospital, Karachi, vom 1. August 2017 bis zum 1. Juli 2018 durchgeführt. Einschlusskriterien waren Patienten mit einseitiger Inguinalhernie die entweder laparoskopisch oder robotergestützten versorgt wurde (TAPP versus rTAPP). Dabei wurden die Netze in einer Gruppe fixiert und in der anderen nicht. Der postoperative Score der visuellen Analogskala wurde zum Zeitpunkt der Entlassung erhoben. Bei der Nachuntersuchung nach 1 Jahr postoperativ wurden die Rezidivrate und die chronischen Schmerzen analysiert. Die Daten wurden mit SPSS 23 ausgewertet. Von den 98 Patienten befanden sich 49 (50 %) in jeder der beiden Gruppen. Von der Gesamtheit waren n = 97 (99 %) männlich. Das mittlere Gesamtalter betrug 44,5 ± 14,5 Jahre. Die Unterschiede in den Werten der visuellen Analogskala zum Zeitpunkt der Entlassung und der mittleren Aufenthaltsdauer waren statistisch signifikant ($p < 0,005$). Bei der Nachbeobachtung nach 1 Jahr trat in 1 (1,02 %) der Fälle ein Rezidiv auf, und zwar in Gruppe A ($p > 0,05$). Der chronische Schmerz war zwischen den Gruppen nicht signifikant ($p > 0,05$). Es gab keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf Rezidive und chronischen Schmerzen zwischen Mesh- und Nicht-Mesh-Fixierung.

Kommentar: Zusammenfassend zeigen diese Publikationen aus 2021, dass die Versuche frühpostoperative und chronische Schmerzen in der offenen Leisten-hernien mit immer neuen modifizierten OP-Techniken, Implantatmodifikationen und Fixierungen beeinflussen zu wollen letztendlich scheitern. Besonders die

letzte Studie von Qureshi et al. (21) lässt allein den Schluss, dass offensichtlich das Zugangstrauma in der konventionellen Chirurgie der Schrittmacher für die Entwicklung des chronischen Leistenschmerzsyndrom sein muss.

Aus dem schwedischen Hernienregister erfolgte eine Analyse, ob postoperative Komplikationen einen Prädiktor für das Risiko der Entwicklung langfristiger Leistenschmerzen darstellen (22). Die populationsbasierte prospektive Kohortenstudie umfasst n = 30.659 Patienten, die 2015–2017 wegen eines Leistenbruchs operiert wurden und in das schwedische Hernienregister aufgenommen wurden. Die registrierten postoperativen Komplikationen wurden in folgende Kategorien eingeteilt: Hämatome, Infektionen im Operationsgebiet, Serome, Harnwegskomplikationen und akute postoperative Schmerzen. Mittels Fragebogens zu Leistenschmerzen wurden alle Patienten 1 Jahr nach der Operation befragt. Mit Hilfe einer multivariablen logistischen Regressionsanalyse wurde der Zusammenhang zwischen den postoperativen Komplikationen und dem angegebenen Schmerzniveau 1 Jahr nach der Operation untersucht. Die Rücklaufquote betrug 64,5 %. Insgesamt beantworteten 19.773 der in Frage kommenden Teilnehmerinnen und Teilnehmer den Fragebogen, von denen 73,4 % sich einer offenen anterioren Netzreparatur und 26,6 % einer laparoskopischen Operation unterzogen hatten. Die registrierten postoperativen Komplikationen waren: 750 Hämatome (2,3%), 516 Infektionen der Operationsstelle (1,6%), 395 Serome (1,2%), 1.216 Komplikationen im Harntrakt (3,7 %) und 520 Hernienreparaturen mit akuten postoperativen Schmerzen (1,6 %). Bei Patienten, die sich einer offenen anterioren Netzreparatur unterzogen hatten, wurde ein Zusammenhang zwischen anhaltenden Schmerzen und Hämatomen (OR 2,03, CI 1,30–3,18), Infektionen der Operationsstelle (OR 2,18, CI 1,27–3,73) und akuten postoperativen Schmerzen (OR 7,46, CI 4,02–13,87) beobachtet. Die Analyse von Patienten mit laparoendoskopischer Reparatur zeigte einen Zusammenhang zwischen der Entwicklung chronischer Schmerzen nach dem Auftreten frühpostoperativ-akuter Schmerzen (OR 9,35, CI 3,18–27,48). Akute frühpostoperative Schmerzen waren ein starker Prädiktor für anhaltende Schmerzen sowohl nach offener anteriorer als auch nach laparoendoskopischer Hernienreparatur. Infektionen im OP-Gebiet und Hämatome waren Prädiktoren für anhaltende Schmerzen nach offener anteriorer Hernienreparatur, obwohl die Rate der gemeldeten postoperativen Komplikationen insgesamt gering war.

Seit Einführung von großen Registern wie dem Herniamed-Register in Deutschland können mit Registeranalysen eine große Anzahl von Einflussfaktoren auf das perioperative Ergebnis der Leistenbruchoperation identifiziert werden. Diese retrospektive Analyse von prospektiv gesammelten Daten aus dem Herniamed-Register umfasste alle vollständig dokumentierten Fälle mit einem Mindestalter von 16 Jahren und Leistenbruchoperation, um die Wechselwirkungen zwischen diesen Einflussfaktoren zu untersuchen **(23)**. Die Patienten wurden den Risikogruppen einseitige, bilaterale, Rezidiv- und Notfall-Leistenbruchoperation zugeordnet. Es wurde eine multivariate Analyse durchgeführt, um den Einfluss bestätigender definierter patienten- und verfahrensbezogener Merkmale auf die Ergebnisparameter intraoperative, postoperative allgemeine und postoperative chirurgische Komplikationen, komplikationsbezogene Reoperation und totale perioperative Komplikationen zu untersuchen. Ein signifikanter Zusammenhang mit einer erhöhten perioperativen Komplikationsrate wurde nach Versorgung von Skrotalhernien, notfallmäßigen Leistenhernienoperationen, Einnahme von Antikoagulantien und Koagulopathie analysiert. Eine signifikant hohe Assoziation bzgl. der Gesamtkomplikationsrate wurde

darüber hinaus für bilaterale Versorgung, hohes Alter, ASA-Score III/IV, Femoralhernie, Rauchen, COPD und Einnahme von Kortikosteroide gefunden. Bezüglich der Gesamtkomplikationsrate wurde für die laparoendoskopischen Techniken kleinere Defekte, weibliches Geschlecht, Normgewicht und medialer Hernien deutliche Vorteile festgestellt. Die Autoren schlussfolgern, dass die Anzahl dieser potentiellen Einflussfaktoren zur Beratung und Aufklärung des individuellen Risikos bei der Indikationsstellung zur Leistenbruchoperation berücksichtigt werden sollten.

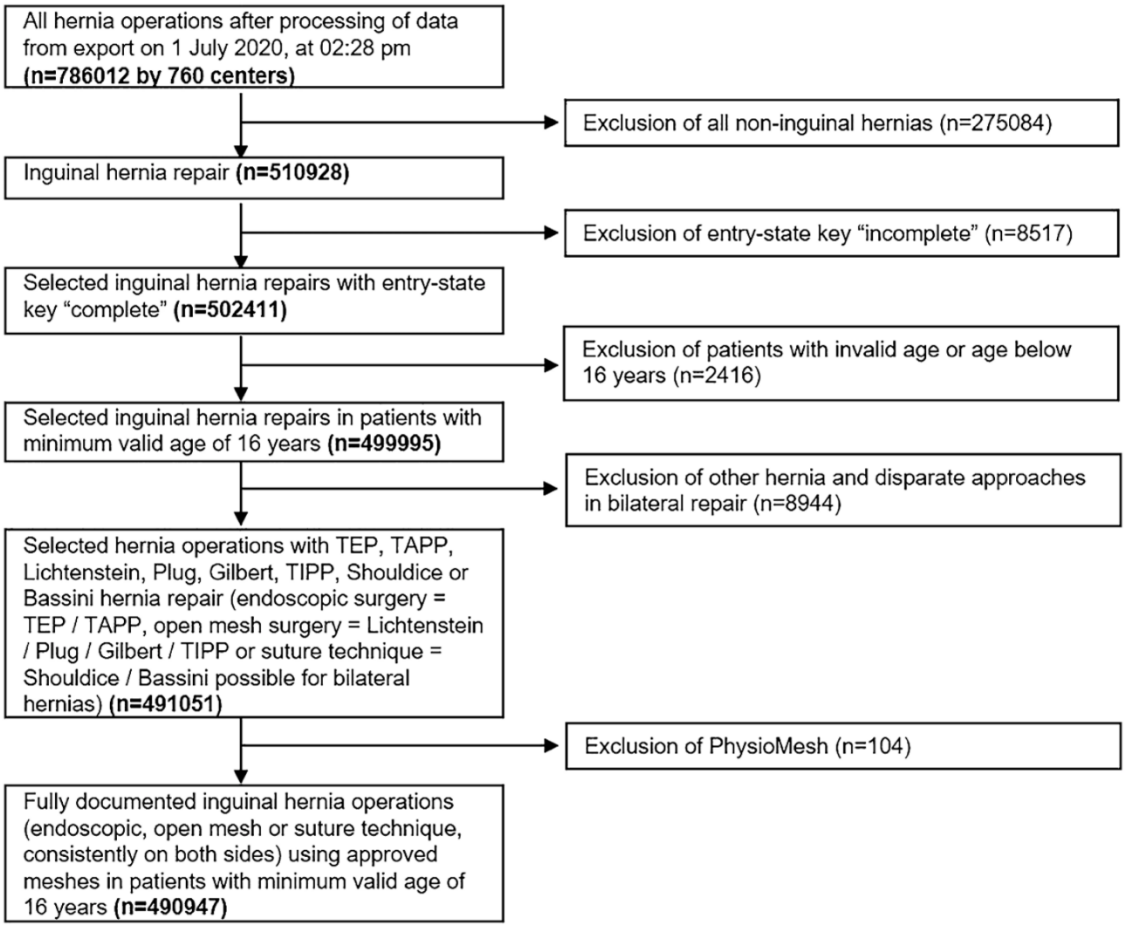


Abb. 8: Flowchart der analysierten Patienten im Herniamed- Register von 760 teilnehmenden Zentren; aus Köckerling et al., Hernia, 2021: p. 1-15 **(23)**.

	Intraoperative complications	Postoperative general complications	Postoperative surgical complications	Complication-related reoperations	Total perioperative complications
Emergency vs unilateral	-- --	-- --	-- --	-- --	-- --
Recurrence vs unilateral	-- --	--	--	--	--
Bilateral vs unilateral	--	--	--	--	--
Endoscopic vs open mesh	-- --	O	+ +	+ +	+
Endoscopic vs open suture	-- --	+	+ +	+ +	+
Higher age	--	--	--	--	--
Defect size I (< 1.5 cm) vs III (> 3 cm)	+	+	+	+	+
Scrotal hernia	--	-- --	-- --	-- --	-- --
ASA score III/IV vs I	O	-- --	--	-- --	--
Female vs male	O	O	+	+	+
Drainage	-- --	--	--	--	--
Normal weight vs obesity/ morbid obesity	+	+	O	O	+
EHS femoral	O	--	--	--	--
EHS medial	+	+	+	+	+
Anticoagulant medication	O	--	-- --	-- --	-- --
Antithrombotic medication	O	--	--	--	--
Coagulopathy	--	--	-- --	-- --	-- --
Smoking	O	--	O	O	--
Diabetes	O	--	O	O	O
COPD	O	--	--	O	--
Corticosteroid medication	O	--	O	O	--
Immunosup-pression	-- --	O	O	O	O

O No significant association $p > 0.05$
-- Significantly unfavorable association: $p \leq 0.05$, $1 < OR < 1.5$
-- -- Highly significantly unfavorable association: $p \leq 0.001$, $OR \geq 1.5$
\+ Significantly favorable association $p \leq 0.05$, $0.667 < OR < 1$
++ Highly significantly favorable association $p \leq 0.001$, $OR \leq 0.667$

Tab. 2: Übersicht der Korrelation verschiedener potentieller Einflussfaktoren auf die Ergebnisqualität; aus Köckerling et al., Hernia, 2021: p. 1-15 **(23)**.

Kommentar: Die Registeranalysen aus Schweden und dem Herniamedregister haben zweifellos Limitationen. Dennoch stellen sie mittlerweile eine Art

Kompass der Hernienchirurgie dar, aus dem eine Richtung ablesbar ist. Beide Publikationen beschreiben deutlich, dass besonders das individuelle Risikoprofil das Operationsergebnis und die Komplikationsrate genauso beeinflusst wie die angewendete Technik.

Postoperative Verfahren zur Reduktion akuter und chronischer Leistenschmerzen

In dieser randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie von Parseliunas et al. wurde die Rolle der transkutanen elektrischen Nervenstimulation (TENS) in der multimodalen Behandlung (nicht-opioide Analgetika und Kinesiotherapie) von postoperativen Schmerzen nach einer offenen Leistenhernienoperation untersucht (24). Insgesamt wurden 80 männliche Teilnehmer mit einer elektiven primären unilateralen Leistenhernie (Lichtenstein) nach dem Zufallsprinzip TENS oder einem Placebo-TENS-Verfahren zugewiesen. Die TENS-Gruppe erhielt lokale und segmentale konventionelle TENS am ersten und zweiten postoperativen Tag. In der Placebo-TENS-Gruppe war die Intensität auf 0 bis 0,5 mA eingestellt. Veränderung der Schmerzstärke beim Gehen, beim Aufstehen aus dem Bett, die Parameter der Druckalgometrie und der zusätzliche Analgetikaverbrauch waren die Zielkriterien. Eine signifikante Verringerung des VAS-Schmerzwertes und eine absolute sowie relative Schmerzlinderung wurden in der TENS-Gruppe im Vergleich zur Placebo-TENS-Gruppe festgestellt ($p < 0,001$). Der Druckschmerz und die Druckschmerzschwelle als auch der maximal tolerierbare Druck auf der Hernienseite waren vor der TENS-Behandlung in beiden Gruppen gleich ($p = 0,84$). Nach der Behandlung waren sie allerdings in der in der TENS-Gruppe höher ($p < 0,001$). Der Bedarf an zusätzlichen nicht-opioiden Analgetika war in der TENS-Gruppe am ersten und zweiten postoperativen Tag ebenfalls signifikant geringer ($p < 0,001$). Die Autoren schlussfolgern, dass TENS ein sicheres Verfahren ist, das die postoperativen Schmerzen und den Analgetikaverbrauch nach einer offenen Leistenhernienoperation reduzieren kann und sehen Potential für TENS in der täglichen Praxis als Teil einer multimodalen postoperativen Schmerzbehandlung, insbesondere für Patienten, die unter Hyperalgesie leiden.

Die Studie von Shim et al. (25) untersuchte den optimalen perioperativen Zeitpunkt des Transversus transversus abdominis plane (TAP)-Blocks im Operationssaal für eine raschere postoperative Rekonvaleszenz. Verwendet wurde eine koreanische Version des Fragebogens Quality of Recovery-40 (QoR-40K) bei Patienten, die sich einer offenen Leistenoperation unterzogen haben. In dieser prospektiv-randomisierten und kontrollierte Studie wurden erwachsene männliche Patienten mit einem ASA-Körperstatus von I–II eingeschlossen. Insgesamt wurden 80 Patienten analysiert. Die Patienten wurden nach dem Zufallsprinzip zugeteilt und in folgende Gruppen eingeteilt: präinzisionaler TAP-Block (pre-TAP) ($n = 40$) und postinzisionaler TAP-Block ($n = 40$). Die Qualität der postoperativen funktionellen Erholung und Komplikationen wurden 24 Stunden postoperativ zwischen beiden Gruppen verglichen. Die präoperativen Befunde waren in beiden Gruppen vergleichbar. Der globale QoR-40K-Score war in der Prä-TAP-Gruppe höher als in der Post-TAP-Gruppe. Körperliches Wohlbefinden und geringerer Schmerz waren in der Prä-TAP-Gruppe höher als in der Gruppe höher als in der Post-TAP-Gruppe. In der Post-Anästhesie-Station wies die Prä-TAP-Gruppe niedrigere Schmerzwerte als die Post-TAP-Block-Gruppe auf. In der Prä-TAP-Gruppe traten keine starken Schmerzen auf, wobei $n = 2$ Patienten (5,0 %) in der Post-TAP-Block-Gruppe unter starken Schmerzen litten. Die Prä-TAP-Gruppe benötigte zudem

geringere Dosen von Opioiden als die Post-TAP-Gruppe. Alle Patienten wurden am ersten postoperativen Tag ohne chirurgische Komplikationen aus dem Krankenhaus entlassen. Der optimale Zeitpunkt der analgetischen TAP-Blockade kann also von immenser klinischer Bedeutung sein, um postoperative Schmerzen zu vermeiden und die frühpostoperative Lebensqualität der Patienten nach einer offenen Leistenhernienoperation deutlich steigern.

Kommentar: Diese Studien sind methodisch sehr sauber aufgebaut und zeigen überzeugend, wie in der konventionellen Leistenhernienchirurgie die perioperativen Schmerzen signifikant verringert werden könnten. Sowohl TENS als auch der TAP-Block scheinen wichtige prophylaktische perioperative Maßnahmen zu werden um die Behandlungsqualität in der konventionellen Leistenhernienchirurgie zu verbessern.

Die routinemäßige TEP-Technik erfordert drei Hautschnitte zur Platzierung von drei Trokaren entweder in der Mittellinie oder als Dreiecksplatzierung zur Triangulation. Singh et al. (26) berichten über eine randomisierte Studie zu den perioperativen Ergebnissen und ergonomischen Merkmalen bei TEP-Operationen unter Verwendung von zwei verschiedenen Trokarplatzierungstechniken. n = 28 Patienten wurden nach dem Zufallsprinzip in zwei Gruppen für die dreieckige (tri) Platzierungstechnik (TTEP) versus TEP mit drei Ports in der Mittellinie (MTEP) in der Abteilung für Chirurgie der King George's Medical King George's Medical University UP zwischen September 2016 und September 2017 randomisiert. Die patientenbezogenen Ergebnisse in Bezug auf die Lebensqualität (QOL) und ergonomischen Bewertung der Technik wurden doppelblind verglichen. Der postoperative Schmerzscore 24 Stunden nach dem Eingriff (5,1 ± 0,6; 95 %-CI: 4,9–5,3 versus 4,8 ± 0,4; 95 %-CI: 4,6–4,9) unterschied sich, während Krankenhausaufenthalt, Zeit bis zur Rückkehr zur Routinearbeit, Verträglichkeit oraler Ernährung und Auftreten intraoperativer Komplikationen (OR 2,1; 95 %-CI: 0,2–24,3) in beiden Gruppen vergleichbar waren. Die Zeit bis zur Rückkehr zur Büroarbeit (5,5 ± 0,5; 95 %-CI: 5,4–5,7 versus 4,0 ± 0,8; 95 %-CI: 3,7–4,3) sowie das unmittelbare postoperative Fremdkörpergefühl und der Schmerzscore waren bei MTEP im Vergleich zu TTEP signifikant höher. Ergonomische Parameter wie Visualisierung der Landmarken, Netzplatzierung und Gesamtzufriedenheit des Chirurgen (TTEP 8,4 ± 0,7; 95 %-CI: 8,1–8,6 versus MTEP 7,0 ± 0,8; 95 %-CI: 6,7–7,3), mentaler Anstrengungsquotient (SMEQ-Wert: TTEP 50,6 ± 12,7; 95 %-CI: 45,9–55,3 versus MTEP 70,8 ± 12,6: 95 %-CI: 66,1–75,4) und körperliche Belastung (LEDQ-Scores in Hand, Arm und Schultern) waren ebenfalls besser bei der dreieckigen Technik der Portplatzierung. Die dreieckige TEP-Hernioplastik mit drei Ports ist ergonomisch machbar und ermöglicht dem Chirurgen eine sichere Operation nach den Grundprinzipien der Laparoskopie durchzuführen.

Kommentar: Diese Studie wurde nur in dieses Update mit aufgenommen, weil sie methodisch als RCT gut aufgebaut ist. Das Ergebnis ist allerdings wenig überraschend, denn die Triangulation ist in der Laparoskopie grundsätzliche Voraussetzung für eine erfolgreiche OP gerade in einem engen präperitonealen Raum wie bei der TEP.

7.3 Narbenhernie

7.3.1 Einleitung zu Narbenhernien

Im Rahmen des Kapitels „Hernien“ wurde in dem Update 2020 der inhaltliche Schwerpunkt auf die Narbenhernien gelegt. Die IEHS publizierte 2019 das Update zur Leitlinie für Narbenhernien (27,28). In dem Jahr 2021 wurden nur einige erkenntnisgewinnende Studien publiziert, die nachfolgend vorgestellt werden. Narbenhernien entwickeln sich in 15–20 % der Fälle nach Abdominaloperationen und bleiben eine der schwierigsten und anscheinend unvermeidbaren Komplikationen. Als Ursachen werden patientenindividuelle als auch operationstechnische Ursachen diskutiert. Während im Update 2020 vor allem patientenindividuelle Ursachen wie Übergewicht, Nikotinabusus, immunsuppressive Therapie, Komorbiditäten wie Diabetes mellitus und zunehmend auch molekulargenetische Ursachen im Fokus standen, wurden zwischenzeitlich technische Details zur Vermeidung von Narbenhernien publiziert. Dabei wurde in Hochrisikopopulationen die Effizienz einer Netzimplantation zur Prävention von Narbenhernien (IH) nach elektiven Bauchoperationen durch viele Studien bereits bestätigt. Nachfolgende Studien und „Letters to the Editor“ spiegeln den aktuellen Stand der akademischen Diskussion um die prophylaktische Netzeinlage.

7.3.2 Prophylaktische Netzeinlage

Narbenhernien sind eine häufige postoperative Komplikation nach der Mittellinienlaparotomie. Prophylaktische Netzeinlagen sind im Rahmen des Bauchwandverschluss nach einer elektiven Operation empfohlen, aber der Stellenwert prophylaktischer Netzimplantationen in der Notfallchirurgie ist unbekannt. PROMETHEUS ist eine prospektive randomisierte Studie, die ein Patientenkollektiv analysiert, bei dem eine notfallmäßige Längslaparotomie in einem sauber kontaminierten Operationsfeld durchgeführt wird **(29)**. Der abdominelle Verschluss erfolgte mit einer langsam resorbierbaren fortlaufenden Naht und wurde mit einem Verschluss mit einem prophylaktischen Netz (Parietex ProGripTM) verglichen. Die Patienten wurden kurz vor dem Verschluss der Bauchwand computergeneriert randomisiert. Patienten, Pflegekräfte, Mitarbeiter, die Studienassistenten und diejenigen, die die Endpunkte bewerteten, waren alle bzgl. der Gruppenzuweisung verblindet. Die Patienten wurden 24 Monate lang durch klinische und sonographische Untersuchungen nachverfolgt. Von Januar 2015 bis Juni 2018 wurden n = 200 Patienten randomisiert: 100 zum primären Verschluss (Kontrollgruppe) und 100 zum Parietex ProGripTM Mesh-gestützten Verschluss (Mesh-Gruppe). Acht Patienten in der Kontrollgruppe und sechs in der Netzgruppe gingen für die Nachbeobachtung verloren. 24 Monate nach der Operation hatten 21 Patienten in der Kontrollgruppe und 6 in der Netzgruppe eine Narbenhernie entwickelt ($p = 0,002$). Es gab keinen Unterschied zwischen Gruppen in der Inzidenz von Hämatomen (2 gegen 5; $p = 0,248$) und oberflächlichen Wundinfektionen (4 versus 5; $p = 0,733$). Die multivariable Analyse bestätigte die Effektivität des Netzes bei der Verhinderung von Narbenhernien (95 %-CI: 0,03–0,37; $p < 0,001$). Bei einem Patienten in der Netzgruppe musste wegen einer tiefen Infektion eine Implantatentfernung erfolgen. Die Autorengruppe schlussfolgert, dass der prophylaktische netzverstärkte Bauchwandverschluss nach notfallmäßiger Laparotomie in einem sauber kontaminierten Wundgebiet sicher und wirksam zur Verhinderung von

Narbenhernien ist. Dass die prophylaktische Netzeinlage zur Verhinderung von Narbenhernien eine effektive Maßnahme bei Längslaparotomien darstellt, ist im Gegensatz zu parastomalen Hernien fast schon bewiesen. Unklar ist die anatomische Schicht der Netzplatzierung. So entstand eine schriftliche Diskussion zwischen Autoren und Leserschaft.

Zusammengefasste Antwort der Autoren:

„Natürlich könnte das Netz in einer Sublay-Position im Vergleich mit dem primären Faszienverschluss bei der Mittellinien-Laparotomie eine effektive Maßnahme sein, um die Rate der postoperativen Narbenhernien zu verringern. Eine wichtige Frage ist die richtige Lage des Netzes für einen prophylaktischen Zweck. Die Onlay-Positionierung ist einfacher und wird von Gefäß- und gynäkologischen Chirurgen bevorzugt. Andererseits wird in mehreren Arbeiten auf die Vorteile der Sublay-Lage hingewiesen. In Bezug auf die Sicherheit und die Morbidität im Zusammenhang mit Netzinfektionen scheint Sublay überlegen. In der PROMETHEUS-Studie wurde die Sublay-Position gewählt in der Annahme, dass die Morbidität im Vergleich zur Onlay-Positionierung geringer ist. Es gibt mehrere theoretische Vorteile der Sublay-Reparatur. Befürworter argumentieren, dass sie mit einer geringeren Rezidiv- und Wundinfektionsraten (SSI) verbunden ist, da das Netz von gut vaskularisiertem Gewebe auf beiden Seiten bedeckt ist (Faszie und Muskel anterior und Faszie posterior) und somit vor oberflächlichen SSI und intraperitonealer Kontamination geschützt ist. Wir stimmen mit Junsheng Li überein, dass die intraperitoneale Netzplatzierung technisch komplex und möglicherweise nicht kosteneffizient ist. Daher wurde sie in unserer Studie nicht verwendet. Hinsichtlich der Größe des Netzes, die retromuskuläre (sublay) Positionierung über der hinteren Faszie des Rectus, wie im Protokolldesign der aktuellen Studie, konnten wir einen Kompromiss zwischen Netzgröße und der Präparation des Netzlagers erreichen. Wir glauben, dass die Ergebnisse unserer Studie unsere Wahl der Technik (Sublay) untermauert.“

Narbenhernien haben hohe Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patienten und auf die Kosten des Gesundheitswesens. Wegen der hohen Rezidivraten trotz Netzimplantation ist die Vorbeugung von Narbenhernien mit prophylaktischer Netzverstärkung ein aktuell zunehmendes Thema. Aber nur 15 % der Chirurgen führen sie durch, vor allem aus Angst vor netzassoziierten Komplikationen und dem Zweifel an einem tatsächlichen Nutzen. Das Ziel dieser systematischen Übersichtsarbeit ist die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von prophylaktischen Netzen bei erwachsenen Patienten nach Längslaparotomie (30). Es wurde eine umfassende Literatursuche in PubMed, Embase und CENTRAL bis zum 5.9.2020 nach RCTs und Kohortenstudien zur Netzverstärkung im Vergleich zum primären Nahtverschluss einer Mittellinien-Laparotomie durchgeführt. Die Qualität der Artikel wurde anhand der Checklisten des Scottish Intercollegiate Guidelines Network analysiert. Die Software Revman 5 wurde verwendet und eine Meta-Analyse durchgeführt. Es wurden 23 Artikel mit insgesamt 1.633 Patienten in der prophylaktischen Netzgruppe und 1.533 in der primären Nahtgruppe analysiert. Ein wurde eine Odds Ratio für die Narbenhernie-Inzidenz von 0,37 (95 %-CI = [0,30, 0,46], p\0,01) bei den RCTs berechnet und von 0,15 (95 %-CI = [0,09, 0,25], p\0,01) bei den Kohortenstudien. Bezüglich der Seromrate zeigt sich außerdem eine signifikante Odds Ratio von 2,18 (95%-CI = [1,45, 3,29], p\0,01) zugunsten der Primärnaht. Ein Anstieg hinsichtlich anderer Komplikationen wurde nicht gefunden. Die Autoren beschreiben daher die Evidenz für den Einsatz einer prophylaktischen Netzverstärkung als überwältigend und konnten eine signifikante Reduktion der Narben-

hernienrate feststellen. Dennoch bleibt in der täglichen klinischen Praxis die Umsetzung sehr begrenzt. Die Autoren fordern, dass Chirurgen, anstatt ihre Patienten dem Risiko einer Narbenhernienbildung mit all den nachfolgenden Komplikationen auszusetzen, doch besser ihre eigenen Argumente hinterfragen sollten, warum sie keine Netzverstärkung insbesondere bei Hochrisikopatienten anwenden.

Die niederländische Arbeitsgruppe der Erasmus Universität Rotterdam untersuchte die prophylaktische Netzverstärkung in Bezug auf infektiöse Komplikationen insbesondere in der Onlay-Position (31). Dabei wurden Patienten, die für eine elektive Mittelinien-Laparotomie vorgesehen waren, zufällig einer konventionellen Nahtverschlussgruppe, einer Onlay-Mesh-Gruppe oder einer Sublay-Mesh-Gruppe zugeordnet. Die Hernieninzidenz und die Behandlung und Ergebnisse von Patienten mit infektiösen Komplikationen wurden prospektiv über 2 Jahre verfolgt. Dabei traten insgesamt infektiöse Komplikationen bei 14/107 (13,3%) Patienten in der Nahtgruppe und bei 52/373 (13,9%) Patienten mit prophylaktischer Netzverstärkung auf ($p = 0,821$). Infektiöse Komplikationen traten bei 17,6 % in der Onlay-Gruppe und 10,3% der Sublay-Gruppe auf ($p = 0,042$). Ohne Anastomoseninsuffizienz als Ursache betrugen diese Inzidenzen 16 % (Onlay) und 9,7 % (Sublay), $p = 0,073$. Das Netz konnte bei 40/52 (77 %) Patienten mit einer infektiösen Komplikation in situ verbleiben. Die 2-jährige Narbenhernien-Inzidenz nach Onlay-Mesh-Verstärkung betrug 10 von 33 (30,3 %) mit infektiösen Komplikationen und 15 von 140 (9,7 %) bei Patienten ohne infektiöse Komplikationen ($p = 0,003$). Dieser Unterschied war aber nicht signifikant. Die Autoren schlussfolgerten, dass trotz einer prophylaktischen Netzeinlage im Vergleich zum Nahtverschluss die Inzidenz, Schweregrad oder Notwendigkeit einer invasiven Behandlung infektiöser Komplikationen nicht erhöht ist. Patienten mit Onlay-Mesh-Verstärkung und einer infektiösen Komplikation hatten ein signifikant höheres Risiko, eine Narbenhernie zu entwickeln, als Patienten in der Sublay-Gruppe.

Auch diese Studie wurde kontrovers diskutiert. Arora et al. (32) kritisieren vor allem den Umstand, dass kein validiertes System wie Clavien-Dindo zur Komplikationseinschätzung angewendet wurde.

„Wir sind auf einige Beobachtungen gestoßen, die für die Leser von Interesse sein könnten. Diese Studie wurde durchgeführt, um die infektiösen Komplikationen im Zusammenhang mit der prophylaktischen Netzverstärkung zu bewerten. Die Autoren klassifizierten die primäre Behandlung infektiöser Komplikationen in 5 Klassen ein: konservativ, Debridement, Drainage und Spülung, Netzentfernung, Entfernung und Relaparotomie. Wurde diese Klassifizierung validiert? Wenn nicht, wäre es dann nicht besser, ein validiertes System wie die Clavien-Dindo-Klassifikation für den gleichen zu verwenden? In dieser Studie wurde sowohl für die Onlay- als auch für die Sublay-Technik ein leichtes Polypropylennetz mit einer Überlappung von 3 cm angewendet. Die Ventral Hernia Working Group (VHWG) empfiehlt, dass eine Mindestüberlappung von 5 cm für alle Narbenhernien erreicht werden sollte.“

„In dieser Studie lag die Gesamtrate der Netzentfernung bei 10,2 % (38 von 373), was recht hoch zu sein scheint. Glauben die Autoren, dass Patienten auf der Grundlage dieser Studie zu einer prophylaktische Netzreparatur geraten werden kann?“

Die Autoren antworteten, dass die 3-cm-Mesh-Überlappung gewählt wurde, weil sie im ursprünglichen Studiendesign definiert war, als die PRIMA-Studie eingeleitet wurde. Zudem wurden die ersten Patienten 2009 aufgenommen und ein Konsens über die minimale Mesh-Überlappung in einer prophylaktischen Umgebung war zu diesem Zeitpunkt nicht verfügbar. Die 3-cm-Mesh-Überlappung wurde gewählt, da keine vorherige Spannung auf der Linea Alba und dem Mesh vorhanden war und eine kleinere Überlappung die Serombildung und die Wundkomplikation minimiert, indem die Netzoberfläche reduziert ist. Bezüglich der Empfehlungen zu Bauchwandhernien Ventral Hernia-Working Group (VHWG) erfolgte erst 2010 (5-cm-Mesh-Überlappung). Die Autoren bestätigen zudem eine hohe Netzexplantationsrate (10,2 %). Bei nur 10 von 373 (2,7%) Patienten stand die Netzentfernung jedoch in direktem Zusammenhang mit der Infektion. Die restlichen 7,5 % der Netzentfernungen waren auf andere Probleme zurückzuführen, wie z. B. die simultane Netzentfernung während eines Redo-Eingriffs (z. B. Platzbauch). Darüber hinaus reduzierte die Verwendung eines prophylaktischen Netzes die Narbenhernienbildung erheblich und verhinderte zusätzliche Hernienoperationen in dieser bereits gebrechlichen Hochrisikopopulation **(33)**.

Kommentar: Die Diskussion um die prophylaktische Netzeinlage ist unverändert offen. Neben der Diskussion um die Indikation zur Prophylaktischen anatomische Ebene zur Netzplatzierung ist auch die Wahl der Implantate in sogenannten „clean contaminated fields“ noch unklar. Die vorliegende Evidenz scheint aber die Sublay-Position zur prophylaktischen Netzverstärkung am stärksten zu unterstützen.

7.3.3 Narbenhernienchirurgie

Vergleicht man die Publikationen bzgl. des Stellenwertes der Robotic in der Narbenhernienchirurgie hat sich die Literaturevidenz innerhalb von 12 Monaten verfünffacht (Abb. 9 und 10)! Daher soll in diesem Update nun auch diesem Aspekt Raum gegeben werden, auch wenn diese Technologie noch nicht flächendeckend verfügbar ist. Pioniere der Robotic sehen aber ungeachtet der Kosten, dass diese konsequent weiterentwickelte Präzisionschirurgie die laparoendoskopischen Verfahren vielleicht zukünftig ablöst. Bisher sind allerdings nur wenige belastbare Studien in der Hernienchirurgie verfügbar, die laparoendoskopisch und robotisch unterstützte Verfahren vergleichen. Die nachfolgenden wurden 2021 publiziert.

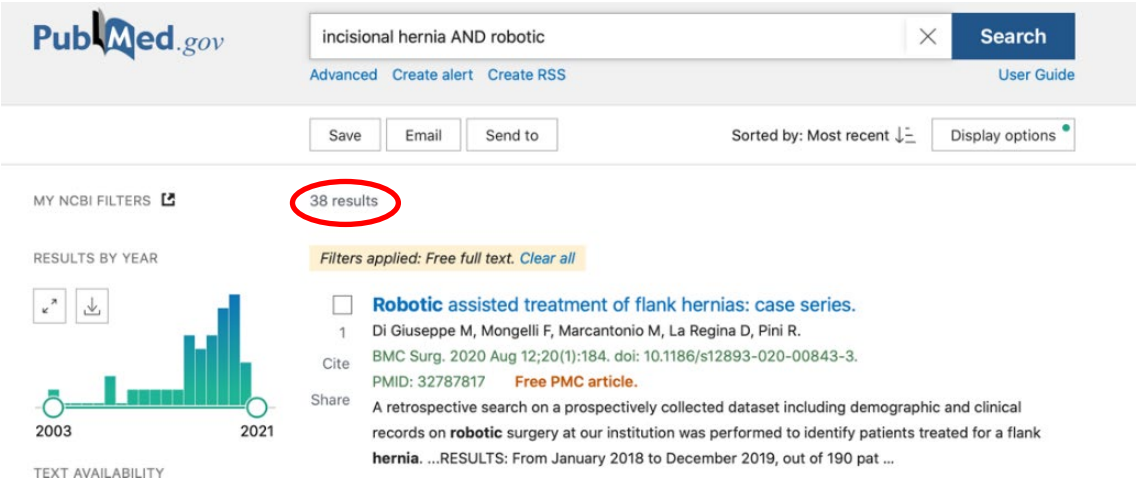


Abb. 9: Ergebnis der Literatursuche bei Pubmed (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/) zu „incisional hernia AND robotic“ mit Filter für das Jahr 2020.

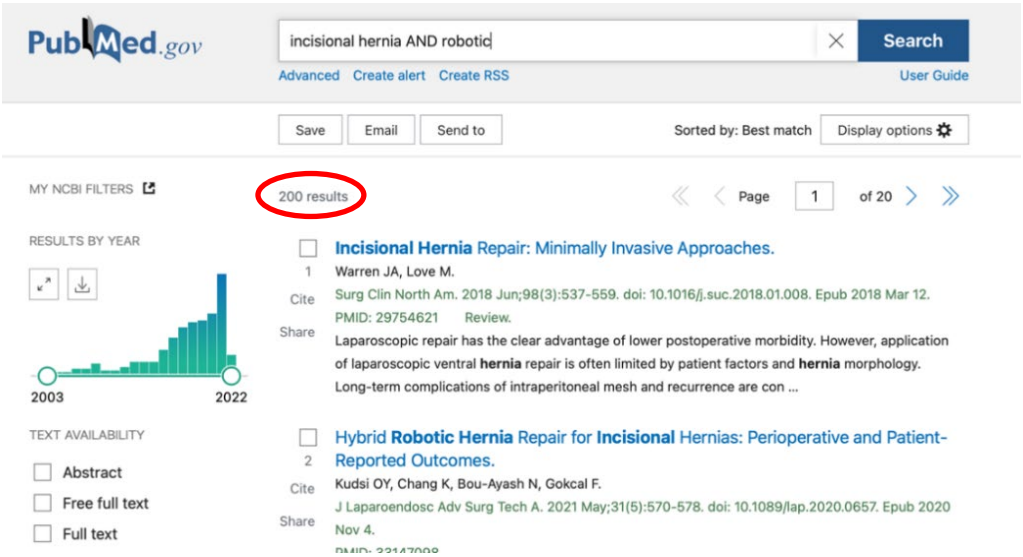


Abb. 10: Ergebnis der Literatursuche bei Pubmed (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/) zu „incisional hernia AND robotic“ mit Filter für das Jahr 2021.

7.3.4 Robotergestützte versus laparoskopische Narbenhernienchirurgie

So war auch das Ziel dieser Studie ein Vergleich der klinischen und patientenbezogenen Ergebnisse der robotergestützten versus laparoskopischen ventralen Hernienreparatur (LVHR) nach 1 Jahr postoperativ zu untersuchen (34). Die Autoren haben zuvor über die Kurzzeitergebnisse der ersten randomisierten Kontrollstudie zum Vergleich der RVHR mit der LVHR berichtet (35). Dabei gab keinen klaren Unterschied in den klinischen Ergebnissen, bei allerdings längerer Operationszeit und höheren Kosten bei dem robotergestützten Verfahren. Das Patientenklientel aus dieser multizentrischen, verblindeten randomisierten Kontrollstudie die RVHR mit LVHR verglich, wurde nun 1 Jahr nachbeobachtet. Zu den Ergebnissen gehörten Wundkomplikation (Infektion der Operationsstelle, Auftreten von Wundinfektionen, Wunddehiszenz, Dehiszenz), das Auftreten von Hernien, einschließlich Rezidiven, Wiederaufnahmerate, Reoperation und die von den Patienten berichteten Ergebnisse (funktioneller

Status, Schmerzen und Zufriedenheit mit der Reparatur und dem Erscheinungsbild). Insgesamt wurden 124 Patienten randomisiert und 113 Patienten (91 %; 60 Roboter, 53 laparoskopisch) schlossen die 1-Jahres-Nachbeobachtung ab. Demografische Ausgangssituation war in beiden Gruppen ähnlich. Bei den Wundkomplikationen wurden keine Unterschiede festgestellt (15 % versus 15 %; p = 0,899), Hernienrezidiv (7 % versus 9 %; p = 0,576), oder Wiederaufnahme (2 % versus 6%; p = 0,251). Im Roboterarm musste kein Patient reoperiert werden, während dies im laparoskopischen Arm bei 5 Patienten (9 %) der Fall war (p = 0,020). Keine Unterschiede wurden bei den von den Patienten berichteten Ergebnissen festgestellt. In beiden Armen berichteten die Patienten über klinisch signifikante Verbesserungen des Funktionsstatus, geringe Schmerzwerte und hoher Zufriedenheit 1 Jahr nach der Operation. Laut Autoren bestätigt diese Studie, dass die robotergestützte Narbenhernienoperation sicher ist im Vergleich zur Laparoskopie.

Trotz der raschen Einführung der Roboterregister für ventrale Narbenhernien mit intraperitonealer Netzplatzierung in den Vereinigten Staaten gibt es keine Stufe-I-Evidenz im Vergleich zum traditionellen laparoskopischen Ansatz. Diese randomisierte klinische Studie sollte einen klinischen Nutzen des robotergestützten Ansatzes nachzuweisen (36). Es sollte festgestellt werden, ob der robotergestützte Ansatz in der Narbenhernienchirurgie mit intraperitonealem Netz zu weniger postoperativen Schmerzen führen würde. Dazu erfolgte eine registerbasierte, einfach-verblindete, prospektiv-randomisierte klinische Studie am Cleveland Clinic Center for Abdominal Core Cleveland Ohio zwischen September 2017 und Januar 2020 mit einer Nachbeobachtungszeit von mindestens 30 Tagen. Zwei Chirurgen an einem akademischen Tertiärkrankenhaus operierten Patienten mit primären Bauchwand- oder Narbenhernien mit einer voraussichtlichen Breite von 7 cm oder weniger. Die Patienten wurden nach dem Zufallsprinzip für eine standardisierte laparoskopische oder robotergestützte ventrale Hernienoperation mit Faszienverschluss und intraperitonealem Netz randomisiert. Die Studie war darauf ausgelegt, einen Unterschied von 30 % in der der numerischen Bewertungsskala (NRS-11) am ersten postoperativen Tag nachzuweisen. Sekundäre Endpunkte umfassten das Patient-Reported Outcomes Measurement Information System zur Erfassung der Schmerzintensität in Kurzform (3a), hernienspezifische Lebensqualität, Operationszeit, Wundmorbidität, Rezidiv, Dauer des Aufenthalts und Kosten. Bei 75 Patienten wurde eine minimalinvasive Prozedur durchgeführt: 36 laparoskopisch und 39 robotergestützt. Die demografischen Ausgangsdaten und Hernienmerkmale waren vergleichbar. Robotische Eingriffe hatten eine längere mediane Operationszeit (146 vs. 94 Minuten; p < 0,001). In jeder Kohorte gab es 2 viszerale Verletzungen, aber keine Enterotomien oder ungeplante Reoperationen. Es gab keine signifikanten Unterschiede in den NRS-11-Scores präoperativ oder an den postoperativen Tagen 0, 1, 7 oder 30. Insbesondere waren die medianen NRS-11-Scores am ersten postoperativen Tag gleich (5 gegenüber 5; p = 0,61). Ebenso waren die postoperativen Ergebnisse nach dem Patient-Reported Outcomes Measurement Information System 3a und hernienspezifische Lebensqualitätswerte, sowie die Aufenthaltsdauer und die Komplikationsraten ähnlich. Die robotergestützte Narbenhernienoperation verursacht zusätzliche Kosten (Gesamtkostenverhältnis, 1,13 versus 0,97; p = 0,03) und zusätzliche Zeit im Operationssaal (1,25 versus 0,85; p < 0,001). Die laparoskopische und robotergestützte ventrale Hernienoperation mit intraperitonealer Netzplatzierung hat zudem vergleichbare klinische Ergebnisse. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die längere Operationszeit und die über-

proportionalen hohen Kosten des robotergestützten Verfahrens nicht durch einen messbaren klinischen Nutzen aufgewogen werden.

Kommentar: Während erste belastbare Studien eine Gleichwertigkeit zu den laparoskopischen Verfahren feststellen, wird aber deutlich, dass die überproportionalen hohen Kosten den Einsatz in der Narbenhernienchirurgie nicht rechtfertigen. Hier bleibt sicher die Studienlage der nächsten Jahre abzuwarten.

7.3.5 Netze in der Narbenhernienchirurgie

Biologische Implantate sind in der Hernienchirurgie wegen hoher Rezidivraten sehr umstritten. Allenfalls in „clean contaminated fields“ wird ein möglicher Stellenwert diskutiert. In den Vereinigten Staaten werden jährlich mehr als 400.000 ventrale Hernienoperationen durchgeführt. Obwohl eine Netzeinlage die effektivste Methode zur Reparatur ventraler Hernien ist, ist die Verwendung von biologischen Implantaten gegenüber synthetischen Netzen noch umstritten. Eine einfach verblindete, randomisierte, kontrollierte, pragmatische klinische Studie wurde von März 2014 bis Oktober 2018 durchgeführt (37). Eingeschlossen wurden 165 Patienten mit einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 26 Monaten. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert, und die ventralen Hernien entweder mit einem biologischen Implantat (Schwein) oder synthetischen Netz (Polypropylen) versorgt. Das primäre Studienergebnis war das Wiederauftreten der Hernie nach 2 Jahren. Insgesamt 165 Patienten (68 Männer) mit einem Durchschnittsalter von 55 Jahren wurden in die Studie aufgenommen. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 26 Monate. Eine Intention-to-treat-Analyse ergab, dass die Hernienrezidive bei 25 Patienten (39,7 %), die ein biologisches Implantat erhielten auftraten, wogegen in der Netzgruppe bei 14 Patienten (21,9 %) ein Rezidiv nach 2 Jahren auftrat (p = 0,035). Eine Subgruppenanalyse ergab eine fast zehnfach erhöhte Rezidivrate in der Gruppe mit biologischem Netz im Vergleich zur Gruppe mit synthetischem Netz unter kontaminierten Wundbedingungen (50,0 % gegenüber 5,9 %; p = 0,041). Die anderen postoperativen Komplikationsraten waren für die beiden Implantatformen vergleichbar. Zu ähnlich katastrophalen Ergebnissen kam auch das LAPSIS-Trial.

Ziel des LAPSIS-Trials war es, synthetische mit biologisch Implantaten in konventioneller oder laparoskopisch Narbenhernienversorgung zu vergleichen **(38).** Der Grad der Evidenz über den optimalen chirurgischen Zugang und die Art des Netzes bei der Versorgung ventraler Hernien ist noch gering. Patienten mit einer ventralen Bauchhernie (Durchmesser 4–10 cm) wurden randomisiert und in einer kontrollierten Doppelblindstudie in 17 Krankenhäusern in 10 europäischen Ländern operativ behandelt. Nach einem 2-2-faktoriellen Design wurden die Patienten 4 Armen zugeteilt (offen retromuskulär oder laparoskopisch intraperitoneal, mit synthetischem oder biologischem Surgisis-Gold-Netz). Die Patienten und die Prüfer der Ergebnisse waren bezüglich des verwendeten Netzes verblindet. Die Häufigkeit von schweren postoperativen Komplikationen (Hernienrezidiv, Netzinfektion oder erneute Operation) innerhalb von 3 Jahren nach der Operation war der primäre Endpunkt in der Intention-to-Treat-Population. Zwischen dem 1. September 2005 und dem 7. August 2009 wurden 253 Patienten randomisiert und 13 davon wieder ausgeschlossen. 6 von 61 Patienten (9,8 %) im offenen Synthetiknetz-Arm, 15 von 66 Patienten (22,7 %) im offenen biologischen Netzarm, 7 von 64 Patienten (10,9 %) im laparoskopischen Synthetiknetz-Arm und 17 von 62 Patienten (27,4 %) in der Gruppe mit

laparoskopischen operierten biologischen Netzen hatten eine schwere Komplikation. Die Verwendung von biologischen Netzen führte zu signifikant mehr Komplikationen (p =0,013). Auch bei der Subgruppenanalyse zu Hernientyp, Body-Mass-Index und Studienzentrum ergab das LAPSIS-Trial laut Autoren eine inakzeptabel hohe Rezidivrate in den Studienarmen mit biologischem Netz.

Kommentar: Beide Studien zeigen sowohl in „clean contaminated" wie auch unter sterilen Bedingungen, dass zumindest die in den Studien verwendeten biologischen Implantate inakzeptable Ergebnisse zeigen. Das bedeutet nicht, dass biologische Implantate der nächsten Generation, die durch intelligente Cross-linking Verfahren weniger anfällig für die Kollagenasen sind, nicht doch noch ihren klinischen Stellenwert finden.

Rezidivvermeidung durch Netzfixierung

Die Verwendung eines Netzes bei primären ventralen oder Narbenhernienverschlüssen senkt die Rezidivrate und ist ein international anerkannter Standard. Dabei wurden im Laufe der Jahre verschiedene Techniken der Netzfixierung verwendet und verfeinert. Es wird behauptet, dass die Art der Fixierungstechnik einen großen Einfluss auf die Rezidivrate habe. Weiterhin werden chronische Schmerzen und Veränderungen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQOL) auf die verschiedenen Netzbefestigungstechniken zurückgeführt. Am 2. Oktober 2020 analysierte die Arbeitsgruppe von Mathes et al. (39) die Datenbanken CENTRAL, MEDLINE (Ovid MEDLINE) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE Daily und Ovid MEDLINE, Ovid Embase und zwei Studienregister. Außerdem wurden Experteninterviews der Europäischen Herniengesellschaft (EHS) durchgeführt. Eingeschlossen wurden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs), die bei primären Bauchwandhernien oder Narbenhernien verschiedene Arten von Netzbefestigungstechniken (resorbierbares/nicht resorbierbares Nahtmaterial, resorbierbare/nicht resorbierbare Stifte, Fibrinkleber und Kombinationen dieser Techniken) verwendeten. Die Daten wurden in standardisierten, pilotierten Tabellen extrahiert, oder, falls erforderlich, direkt in Review Manager 5. Zwei Review-Autoren wählten unabhängig voneinander die Publikationen aus und extrahierten Daten zu den Ergebnissen. Für laparoskopische Verfahren wurden resorbierbare Tacker mit nicht resorbierbaren Tackern sowie nicht resorbierbare Tacker mit nicht resorbierbarem Nahtmaterial verglichen. Insgesamt wurden 10 Studien mit insgesamt 787 Patienten eingeschlossen. 8 Studien schlossen Patienten mit sowohl primärer als auch Narbenhernien ein. Eine Studie schloss nur Patienten mit Nabelhernie ein, eine andere nur Patienten mit Narbenhernie. Die Größe der Hernie variierte in den Studien. Das Risiko der Verzerrung wurde als mäßig bis hoch beschrieben. Bei resorbierbaren Tackern im Vergleich zu nicht resorbierbaren Tackern waren die Rezidivraten in den beiden Gruppen ähnlich (RR 0,74, 95 %-CI: 0,17–3,22; 2 Studien, 101 Teilnehmer). Es ist ungewiss, ob ein Unterschied zwischen resorbierbaren und nicht resorbierbaren Fixierungen in Bezug auf die Rezidivrate bestand, da die Beweissicherheit sehr gering war. Zudem zeigte sich, dass der Unterschied zwischen den Gruppen in Bezug auf frühe postoperative und chronische Schmerzen vernachlässigbar ist. Nach sechs Monaten gab es in jeder Gruppe ein Rezidiv (RR 1,00, 95 %-CI: 0,07–14,79; 1 Studie, 36 Teilnehmer). Es ist ungewiss, ob ein Unterschied zwischen nicht resorbierbaren Tackern und nicht resorbierbarem Nahtmaterial besteht, da die Evidenz sehr gering war. Es gibt Hinweise darauf, dass der Unterschied zwischen den Gruppen in Bezug auf frühe postoperative und chronische Schmerzen vernachlässigbar ist. Die HRQOL wurde in keiner der

Studien erfasst. Sowohl bei resorbierbaren Tackern als auch bei resorbierbarem Nahtmaterial wurde nach einem Jahr kein Rezidiv beobachtet (sehr geringe Evidenz). Die frühen postoperativen Schmerzen waren in der Tackergruppe stärker (VAS 0–10: MD -2,70, 95 %-CI: -6,67 bis 1,27; 1 Studie, 48 Teilnehmer) im Vergleich zur Fibrinklebung. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass gegenwärtig keine der Techniken als überlegen angesehen werden kann, da die Literaturevidenz für alle Endpunkte gering oder sehr gering war.

Kommentar: Insgesamt ist diese Arbeit ein aufwendiger Versuch die äußerst heterogene Literaturevidenz zu ordnen bzw. zusammen zu führen. Allerdings ist eine sichere Beurteilung der verschiedenen Fixationsarten auf Basis dieser Arbeit nicht möglich.

7.3.6 Perioperatives Management: prophylaktischer Vakuumverband

Nach Netzimplantation bestehen große Befürchtungen bezüglich Wundheilungsstörungen und sekundärer Netzkontamination. Insofern werden perioperative Maßnahmen evaluiert, die neben der perioperativen Antibiotikagabe das Risiko von postoperativen Komplikationen minimieren. Eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) von Bueno-Lledó et al. untersucht, ob die prophylaktische Anwendung eines speziellen Einweg-Unterdruckverbandes (sNPWT) auf geschlossenen chirurgischen Inzisionen nach einer Narbenhernienoperation (IH) das Risiko von Wundkomplikationen (SSOs) verringert und so die Dauer des Krankenhausaufenthaltes beeinflusst (40). Die sNPWT-Verbände wurden mit mehreren Vorteilen in Verbindung gebracht, wie Kosteneinsparungen und Prävention von SSOs wie Serom, Hämatom, Dehiszenz oder Wundinfektionen (SSI). Diese positive Wirkung wurde jedoch bisher nicht nach Bauchwandhernienoperationen untersucht. Teilnehmende der Studie von Bueno-Lledó et al. mit einer IH vom Typ W2 oder W3 (Klassifikation der Europäischen Herniengesellschaft), wurden nach dem Zufallsprinzip entweder in die Gruppe mit sNPWT (PICO) (72 Patienten) oder in die Gruppe mit einem herkömmlichen Verband zum OP-Ende randomisiert (74 Patienten). Der primäre Endpunkt war die Entwicklung von SSOs in den ersten 30 Tagen nach der Hernienoperation. Der sekundäre Endpunkt umfasste die Dauer des Krankenhausaufenthaltes. 30 Tage nach der Operation gab es eine signifikant höhere Inzidenz von SSOs in der Kontrollgruppe im Vergleich zur Behandlungsgruppe (29,8 % gegenüber 16,6 %, $p < 0,042$). In der Behandlungsgruppe gab es keine SSI und in der Kontrollgruppe 6 Fälle mit Wundinfektion (0% gegenüber 8%, $p < 0,002$). In Bezug auf Serome, Hämatome, Wunddehiszenz und Verweildauer wurden zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede beobachtet. Die Verwendung eines prophylaktischen sNPWT PICO-Verbandes nach einer Narbenhernienoperation reduziert somit laut Autoren signifikant die Gesamtinzidenz von Wundkomplikationen innerhalb der ersten postoperativen 30 Tage.

Kommentar: Ähnlich wie TENS und TAP-Block in der Leistenhernienchirurgie scheint ein Vakuumverband als perioperative Maßnahme zu signifikant besseren Ergebnissen zu führen. Hier bleibt aber trotz der methodisch sehr guten Arbeit noch die weitere Studienlage abzuwarten.

7.4 Parastomale Hernie

In 2021 wurden keine belastbaren Veröffentlichungen zur Operationstechnik publiziert. Im Fokus stand vor allem die Vermeidung der parastomalen Hernien durch eine prophylaktische Netzeinlage.

7.4.1 Prophylaktische Netzeinlage

Der primäre Endpunkt der Meta-Analyse von Prudhomme et al. war die Rate an parastomalen Hernien (PSH) nach 1 Jahr Nachbeobachtungszeit mit oder ohne prophylaktische Netzeinlage (41). Europäische Leitlinien empfehlen derzeit die Verwendung eines Netzes im Rahmen der Stomaanlage zur Prävention von PSH. Diese Empfehlungen basieren auf den vor 2017 veröffentlichten RCTs und Meta-Analysen. In jüngster Zeit fanden 2 große RCTs keinen Nutzen in der Netzgruppe. Prudhomme et al. haben untersucht, ob diese neuesten Ergebnisse die Ergebnisse einer Meta-Analyse ändern könnten. Sie führten eine umfassende Literaturrecherche durch und analysierten RCTs, die den Einsatz eines Netzes zur Verhinderung der PSH-Rate untersuchten. Alle Studien mit endständigen Kolostomien wurden in die qualitative Analyse einbezogen, unabhängig von der chirurgischen Technik oder der Art des Netzes. Die eingeschlossenen Studien zeigten eine große Heterogenität in Bezug auf die Position des Netzes, der Operationstechnik und der Diagnosemethode für die PSH. Es wurde kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der PSH-Rate nach 1 oder 2 Jahren zwischen den Gruppen mit und ohne Netz festgestellt. Auf der Grundlage dieser Meta-Analyse, die auch die neueste RCT zur Prävention von PSH eingeschlossen hatte, sollte die Verwendung eines Netzes nicht empfohlen werden.

Auch die RCT von Prudhomme et al. (42), eine multizentrische, doppelt verblindete Studie an 18 Krankenhäusern, fand keinen Unterschied in der Rate an parastomalen Hernien nach prophylaktischen Netzeinlage. Randomisiert wurden 200 Patientinnen und Patienten mit endständiger Kolostomie mit oder ohne ein synthetisches, leichtes monofilamentäres Netz. Primärer Endpunkt war die klinisch diagnostizierte PSH-Rate nach 24 Monaten. Analysiert wurden n = 65 in der Gruppe ohne Netz und n = 70 in der Gruppe mit Netz. Nach 24 Monaten wurde bei 28 Patienten (28 %) in der Gruppe ohne Netz und bei 30 (31 %) in der Gruppe mit Netz eine PSH klinisch festgestellt (p = 0,77, Odds Ratio = 1,15; 95 %-CI: 0,62–2,13). Stoma-bedingte Komplikationen wurden bei 32 Patienten der Gruppe ohne Netz und 37 Patienten der Gruppe mit Netz festgestellt. Es gab keine Netzinfektionen oder Todesfälle im Zusammenhang mit dem Einsetzen des Netzes. Die Autoren schließen, dass die Platzierung eines Netzes in einer retro-muskulären Position mit einer zentralen Inzision, um eine PSH zu verhindern, nicht empfohlen werden kann. Zudem sollten die genaue Lokalisation der Netzplatzierung und das Netzmaterial optimiert werden.

Das primäre Ziel der Studie von Marinez et al. **(43)** war der Vergleich der Rate an parastomalen Hernien 1 Jahr nach Anlage einer endständigen Kolostomie durch 3 chirurgische Techniken: Kreuzschnitt, zirkuläre Inzision in der Faszie und Verwendung eines prophylaktischen Netzes. Sekundäre Ziele waren die Bewertung der postoperativen Komplikationen, Wiedereinweisungen/Reoperationen und Detektion von Risikofaktoren für eine parastomale Hernie. Die randomisierte, multizentrische Studie mit 209 Patientinnen und Patienten wurde in 3 Krankenhäusern in Schweden und Dänemark durchgeführt. Alle

Patientinnen und Patienten, bei denen eine endständige Kolostomie geplant war, wurden gebeten teilzunehmen. Das Auftreten einer parastomalen Hernie wurde innerhalb von 12 Monaten mittels Computertomographie des Abdomens in Bauchlage und durch klinische Beurteilung bestimmt. Außerdem wurden Komplikationen, Wiederaufnahmen, erneute Operationen und Risikofaktoren bewertet. Die demografischen Daten der Patienten waren in allen 3 Gruppen ähnlich. Die Bewertung der parastomalen Hernie war bei 185 Patienten möglich. Das Risikoverhältnis (95 %-CI) für parastomale Hernien betrug 1,25 (0,83; 1,88) bzw. 1,22 (0,81; 1,84) zwischen den Gruppen Kreuzschnitt versus zirkuläre Inzision bzw. Kreuzschnitt versus Netz. Es gab somit keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen in Bezug hinsichtlich der Rate parastomaler Hernien. Es wurde allerdings festgestellt, dass Alter und Body-Mass-Index mit der Entwicklung einer parastomalen Hernie assoziiert waren.

Ziel der Metaanalyse von Sahebally et al. war die Wirksamkeit der prophylaktischen Netzeinlage (PMI) bei der Anlage einer permanenten endständiger Kolostomie zur Reduktion der Rate der parastomalen Hernien (PSH) zu prüfen (44). Es sollten alle aktuellen Erkenntnisse aus neu veröffentlichten randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) zu PMI zur PSH-Prävention bewertet werden. PubMed, EMBASE und die Cochrane-Datenbanken wurden bis November 2020 nach relevanten Artikeln durchsucht. Es wurden alle RCTs eingeschlossen, die über PMI bei der Anlage einer endständigen Kolostomie mit einem Follow-up von ≥ 12 Monaten berichteten. Das primäre Ziel war die Rate der klinischen und radiologischen PSH zu erfassen, während die sekundären Zielsetzungen die Anzahl der PSH, die eine Operation erfordern, und stoma- sowie netzbezogene Komplikationen zu erfassen. Es wurden elf RCTs mit insgesamt 1.097 Patienten eingeschlossen. Das mittlere (SD) Alter betrug 67,9 (± 9,4) Jahre. Bei der Random Effects-Analyse zeigte sich, dass prophylaktische Netze sowohl die klinische (OR = 0,27, 95 %-CI = 0,12 bis 0,61, p = 0,002) als auch die radiologische (OR = 0,39, 95 %-CI = 0,24 bis 0,65, p = 0,0002) parastomale Hernienrate (PSH) reduzieren. Eine Sensitivitätsanalyse, die sich auf Studien mit geringem Verzerrungsrisiko konzentrierte, ergab, dass ein Nutzen der prophylaktischen Netzeinlage sowohl in dem klinischen (OR = 0,97, 95 %-CI = 0,62 bis 1,51, p = 0,89) als auch im radiologischen PSH-Nachweis bestand (OR = 0,74, 95 %-CI = 0,46 bis 1,18, p = 0,20). Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass eine prophylaktische Netzeinlage die Rate der parastomalen Hernien verringert. Es wird aber auch darauf hingewiesen, dass weitere Studien erforderlich sind, um diese Ergebnisse zu bestätigen und um die optimale Netzposition und -form zu ermitteln, bevor endgültige Empfehlungen ausgesprochen werden können.

Auch Mohiuddin et al. haben mehrere multizentrische randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit sehr unterschiedlichen Ergebnissen analysiert, da die Ergebnisse wie zuvor beschrieben sehr unterschiedlich sind (45). Es wurde untersucht, ob die Kombination der neueren größeren multizentrischen RCTs die bisherigen Ergebnisse beeinflussen. Auf Basis der Cochrane Library, MEDLINE und Embase wurden bis zum 15. Januar 2021 alle RCTs eingeschlossen, die eine prophylaktische Netzimplantation bei der Erstanlage eines Stomas bei erwachsenen Patienten mit einer Stomaanlage ohne Netz verglichen. Die eingeschlossenen RCTs wurden analysiert, um das relative Risiko (RR) für das Auftreten von PSH (primärer Endpunkt), perioperativen Komplikationen und parastomaler Hernienoperation (sekundäre Endpunkt) zu erfassen. Die Autoren führten mehrere Subgruppenanalysen durch, einschließlich Netzart (synthetisch/biologisch), chirurgische Technik (offen/laparoskopisch) und Netz-

position (sublay/intraperitoneal). Dreizehn RCTs wurden in die primäre Metaanalyse einbezogen (1.070 Patienten). Im Ergebnis war die Inzidenz von parastomalen Hernien geringer bei Patienten mit Netz im Vergleich zu Patienten, die kein Netz erhielten (RR = 0,54; 95 %-CI: 0,39–0,77; I2 = 67 %; p < 0,01). Auch die Anzahl der Operationen parastomaler Hernien war bei den Patienten mit Netz geringer (RR = 0,63; 0,35–1,14; I2 = 6 %; p = 0,39). Bezüglich der perioperativen Komplikationsrate bestand dabei kein Unterschied zwischen den Gruppen mit und ohne Netz (RR = 0,96; 0,55–1,70; I2 = 0 %; P = 0,71). Die Autoren sehen in der Subgruppenanalyse, dass die Platzierung von Kunststoffnetzen in offener Sublay-Technik von Nutzen sein könnte. Sie schlussfolgern daher, dass eine prophylaktische Netzverstärkung bei der Erstanlage eines Stomas die Inzidenz von parastomalen Hernien zwar reduziert, aber die erhebliche Heterogenität der eingeschlossenen RCTs keine gute Grundlage für eine eindeutige Empfehlung darstellt.

Kommentar Die Literaturevidenz zur Prophylaxe der parastomalen Hernie ist nicht nur äußerst inhomogen, sondern reicht in 2022 von der absoluten Empfehlung der prophylaktischen Netzeinlage bis zur absoluten Nichtempfehlung einer prophylaktischen Netzimplantation. Aus diesem Grunde haben wir eine eigene deskriptive Analyse durchgeführt, um einen grundsätzlichen Effekt prophylaktischer Netzimplantationen zur Hernienvermeidung in der kolorektalen Chirurgie zu untersuchen. Der nachfolgende Artikel ist daher Teil des Kommentares zu diesem Unterkapitel.

Zur Vermeidung von Narbenhernien, parastomalen und perinealen Hernien wird in der kolorektalen Chirurgie die prophylaktische Netzimplantation äußerst kontrovers diskutiert. Die Studienlage ist wie bereits im letzten Update 2021 vorgestellt inhomogen und scheint 2022 noch divergenter geworden zu sein. Vergleichende Literaturanalysen werden zudem durch die unterschiedlich gewählten Implantationsebenen erschwert. Die Implantate wurden in IPOM-Technik (intraperitoneales Onlay-Mesh), retromuskulär als modifiziertes Sublay oder als Onlay eingesetzt und die Ergebnisse sowohl prospektiv als auch retrospektiv analysiert. In der vorliegenden eigenen Arbeit von Weyhe et al. soll in einer deskriptiven Analyse untersucht werden, ob eine prophylaktische Netzeinlage überhaupt einen Effekt hat **(46)**. Der Fokus dieser Arbeit liegt daher primär auf der Prävention von Narbenhernien und parastomalen Hernien durch prophylaktische Netzimplantationen in der kolorektalen Chirurgie. Basierend auf dem Stand der Forschung werden in dieser Arbeit folgende Fragestellungen bearbeitet:

1. Ist der prophylaktische Einsatz von Netzen zur Vermeidung von Narben- und parastomalen Hernien zu empfehlen?

2. Beeinflussen prophylaktische Netzimplantationen die Inzidenz von Narben- und parastomalen Hernien?

3. Beeinflussen prophylaktische Netzimplantationen die Rate postoperativer Infektionen?

4. Unterscheiden sich die oben genannten Punkte zwischen Narben- und parastomalen Hernien?

5. Beeinflussen prophylaktische Netze die Rate der Serombildung?

Es wurden nur Veröffentlichungen zwischen dem 01.01.2016 und dem 31.12.2020 sowie englischsprachige RTCs, Reviews, prospektive und retrospektive Kohortenstudien eingeschlossen. Alle nichtenglischsprachigen sowie andere Publikationen wie Fallberichte, Versuchsprotokolle, offene Briefe etc. wurden ausgeschlossen.



Abb. 11: Flow Chart für den Einschluss der Studien in Weyhe et al., Der Chirurg, 2021. 92(7): p. 621-629 **(46)**.

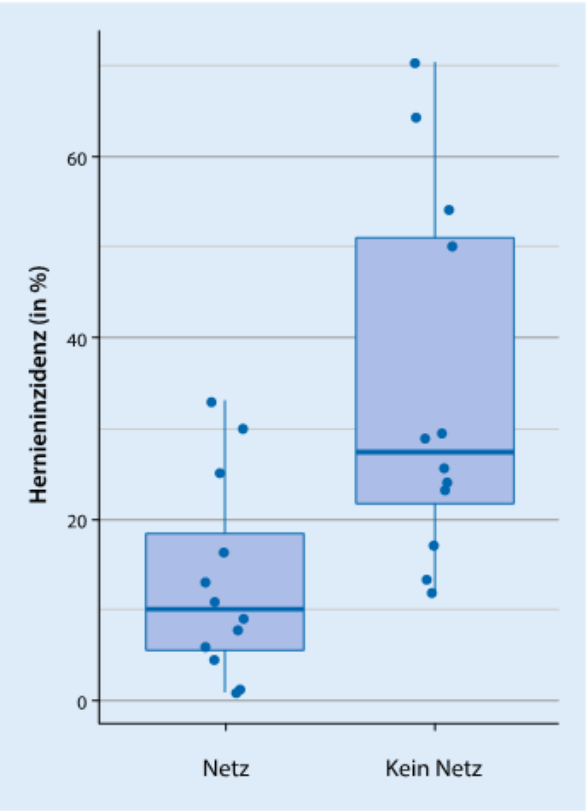


Abb. 12: Boxplots für die Hernieninzidenz aufgeteilt nach Patientengruppen (Netz und kein Netz). Die *Punkte* repräsentieren die Werte aus den einzelnen Studien. Weyhe et al., Der Chirurg, 2021. 92(7): p. 621-629 **(46)**.

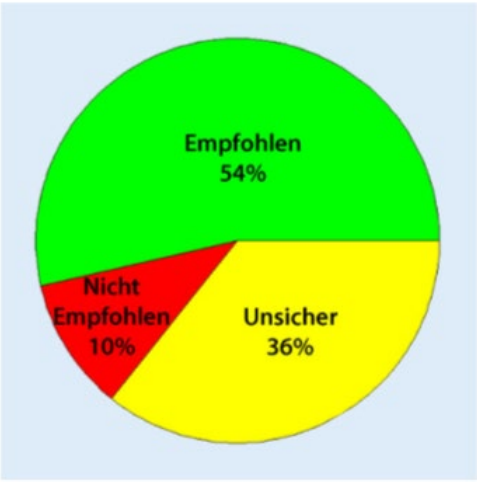


Abb. 13: Relative Häufigkeit der publizierten Empfehlungen zur prophylaktischen Netzimplantation zur Vermeidung von Narben- und parastomalen Hernien (perineale Hernien sind nicht berücksichtigt). Weyhe et al., Der Chirurg, 2021. 92(7): p. 621-629 **(46)**.

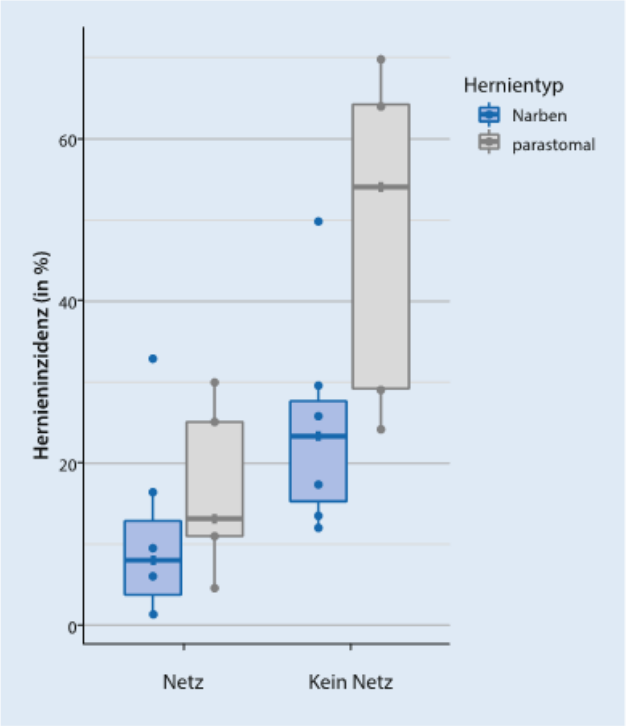


Abb. 14: Boxplots der Hernieninzidenz aufgeteilt nach Patientengruppen (Netz und kein Netz) und Hernientyp (Narben- und parastomale Hernie). Weyhe et al., Der Chirurg, 2021. 92(7): p. 621-629 **(46)**.

Unsere Schlussfolgerung der Literaturanalyse der neueren Literaturevidenz wird nachfolgend zusammengefasst:

1. Eine prophylaktische Netzimplantation reduziert in 54 % der belastbaren und analysierten Literaturevidenz die Inzidenz von Narbenhernien und parastomalen Hernien!

2. Eine prophylaktische Netzimplantation ist mit einer erhöhten Rate an Wundkomplikationen assoziiert.

3. Unklar bleibt, in welcher Technik die Implantate (intraperitoneales Onlay-Mesh, Sublay, Onlay) eingesetzt werden sollten.

4. Perineale Hernien werden in ihrer Inzidenz unterschätzt und sind klinisch wie radiologisch schwierig zu diagnostizieren. Eine Prophylaxe erscheint angezeigt, wobei ein standardisiertes Verfahren bisher nicht beschrieben wurde.

7.5 Nabelhernie und epigastrische Hernie

Tatsächlich ist zu dem Themenbereich Nabelhernie und epigastrischer Hernie in 2021 keine relevante Literatur erschienen, so dass der Erkenntnisstand aus dem Update von 2021 bestehen bleibt. Einzig relevant ist die Studie von Kaufmann et al. (47), in der die normale Breite der Linea alba, Prävalenz und Risikofaktoren für eine Diastasis recti abdominis bei Erwachsenen in einer Querschnittsstudie untersucht wurde. Die Prävalenz und Definition der Diastasis

recti abdominis (DRA) ist umstritten. Diese retrospektive Querschnittsstudie untersuchte den interrektalen Abstand und die Prävalenz der DRA in der Computertomographie. Patienten, die im Zeitraum 01/2016 bis 12/2018 eine CT-Untersuchung bei Verdacht auf Appendizitis oder Nierensteine erhielten, wurden retrospektiv für die Teilnahme ausgewählt. Es wurde eine nach Geschlecht und Alter gleichmäßig verteilte Studienpopulation (18–90 Jahre) generiert mit einer Patientenanzahl von n = 329 Patienten. Der interrektale Abstand wurde an sechs Referenzpunkten gemessen. Eine Rectusdiastase (definiert als > 2 cm bei 3 cm über dem Nabel) war bei 57 % der Population vorhanden. Das 80. Perzentil des interrektalen Abstands betrug 10 mm am Xiphoid (Median 3 mm, 95 %-CI: 0–19 mm), 27 mm auf halber Strecke vom Xiphoid zum Nabel (Median 17 mm, 95 %-CI: 0–39 mm), 34 mm 3 cm oberhalb des Nabels (Median 22 mm, 95 %-CI: 0–50 mm), 32 mm am Nabel (Median 25 mm, 95 %-CI: 0–45 mm), 25 mm 2 cm unterhalb des Nabels (Median 14 mm, 95 %-CI: 0–39 mm), und 4 mm auf halbem Weg vom Nabel zur Schambeinfuge (Median 0 mm, 95 %-CI: 0–19 mm). In der multivariaten Analyse waren höheres Alter (p = 0,001) und erhöhter Body-Mass-Index (p < 0,001) unabhängige Risikofaktoren für eine Rektusdiastase, während Tabakmissbrauch und Nabelbruch keine Risikofaktoren waren. Die Autoren schlussfolgern daher, dass die Prävalenz von Rektusdiastasen viel höher ist als allgemein angenommen (57 %). Der interrectale Abstand von 3 cm oberhalb des Nabels kann mit bis zu 3,4 cm als normal angesehen werden. Um eine Überbehandlung im Rahmen von Nabelbruchverschlüssen zu vermeiden, sollte die Definition der Rectusdiastase überarbeitet werden.

Kommentar: Die Arbeit von Kaufmann et al. ist von sehr hoher Relevanz, da im Rahmen der minimal-invasiven Nabelhernienversorgung, wie z. B. der MILOS-Technik eine Stabilisierung der der gesamten Bauchwand durch große Netzimplantate notwendig ist. Insofern ist bei Nabelhernien bis zu 2 cm Durchmesser mit bestehender Rektusdiastase und ohne Risikofaktoren vielleicht doch das einfache ambulante Nahtverfahren gerechtfertigt, wenn Diastasen bis 3,4 cm normal zu sein scheinen. Wie im letzten Update vorgestellt zeigte eine Analyse aus dem Herniamed-Register über 10 Jahre hinweg reichend konstant gute Ergebnisse mit Nahtverfahren bis 2 cm Herniendurchmesser.

7.6 Zusammenfassung des Kapitels

Wie bereits im letzten Update beschrieben setzt sich im Bereich der „Hernienchirurgie“ die neue Tendenz zur Vermeidung und Prophylaxe von Hernien aus unterschiedlichsten Perspektiven (primäre Zugangswahl, Bergungsinzisionen, prophylaktische Netzeinlage) fort. Ein weiterer Schwerpunkt der Publikationen lag im Bereich der Vermeidung des chronischen Leistenschmerz. Hierzu wurden modifizierte OP-Techniken wie auch innovative Maßnahmen im perioperativen Management publiziert. Es werden außerdem national und international zunehmend mehr Registerstudien publiziert, die vor allem patientenindividuelle Risikofaktoren untersuchen. Im Gegensatz zu den signifikanten Vorteilen der prophylaktischen Netzeinlage bei der Längslaparotomie wurde die Studienlage 2021 bzgl. einer prophylaktischen Netzeinlage zur Vermeidung einer parastomalen Hernie immer kontroverser und wurde überwiegend abgelehnt. Insofern bleibt das nächste Update 2023 spannend abzuwarten.

7.7 Literatur

1. Weyhe, D., et al., [115 b SGB V threatens outpatient treatment for inguinal hernia. Analysis of outcome and economics]. Chirurg, 2006. 77(9): p. 844-55.

2. Köckerling, F., et al., What is the reality in outpatient vs inpatient groin hernia repair? An analysis from the Herniamed Registry. Hernia, 2021 Sep 16. doi: 10.1007/s10029-021-02494-6. Epub ahead of print.

3. HerniaSurge Group, International guidelines for groin hernia management. Hernia, 2018. 22(1): p. 1-165.

4. Köckerling, F., et al., Lichtenstein Versus Total Extraperitoneal Patch Plasty Versus Transabdominal Patch Plasty Technique for Primary Unilateral Inguinal Hernia Repair: A Registry-based, Propensity Score-matched Comparison of 57,906 Patients. Ann Surg, 2019. 269(2): p. 351-357.

5. Aiolfi, A., et al., Total extraperitoneal (TEP) versus laparoscopic transabdominal preperitoneal (TAPP) hernioplasty: systematic review and trial sequential analysis of randomized controlled trials. Hernia, 2021. 25(5): p. 1147-1157.

6. Huang, L.C., C.C. Wu, and Y.N. Kang, Do TEP and TAPP have similar effect on postoperative pain? Hernia, 2021. 25(5): p. 1401-1402.

7. Aiolfi, A. and G. Bonitta, Do TEP and TAPP have similar effect on postoperative pain? Author's reply. Hernia, 2021. 25(5): p. 1403-1404.

8. Ramser, M., et al., [Robotic hernia surgery: Part I: Robotic inguinal hernia repair (r-TAPP). Video report and results of a series of 302 hernia operations]. Chirurg, 2021. 92(8): p. 707-720.

9. Dietz, U., C. Germer, and A. Wiegering, Trans-Abdominelle Patch-Plastik (TAPP). Sektion VIII: Endoskopische Hernienchirurgie. Minimal invasive Viszeralchirurgie– Operative Expertise und Evidenz. Springer, Heidelberg. ISBN978-3-662-53204-1, 2017.

10. Aasvang, E.K., et al., Predictive risk factors for persistent postherniotomy pain. The Journal of the American Society of Anesthesiologists, 2010. 112(4): p. 957-969.

11. Eklund, A., et al., Chronic pain 5 years after randomized comparison of laparoscopic and Lichtenstein inguinal hernia repair. Journal of British Surgery, 2010. 97(4): p. 600-608.

12. Proietti, F., et al., Learning curve of robotic-assisted transabdominal preperitoneal repair (rTAPP) for inguinal hernias. Surgical Endoscopy, 2021. 35(12): p. 6643-6649.

13. Berri, T., K. Brahmi, and M. Seddiki, Open new simplified totally extraperitoneal (ONSTEP) versus Lichtenstein repair for primary inguinal hernias. The Annals of The Royal College of Surgeons of England, 2021. 103(8): p. 569-575.

14. Bökkerink, W.J.V., et al., Open Preperitoneal Inguinal Hernia Repair, TREPP Versus TIPP in a Randomized Clinical Trial. Ann Surg, 2021. 274(5): p. 698-704.

15. Rutegård, M., et al., Chronic pain after open inguinal hernia repair: expertise-based randomized clinical trial of heavyweight or lightweight mesh. British Journal of Surgery, 2021. 108(2): p. 138-144.

16. Bittner, R., et al., Guidelines for laparoscopic (TAPP) and endoscopic (TEP) treatment of inguinal hernia [International Endohernia Society (IEHS)]. Surgical Endoscopy, 2011. 25(9): p. 2773-2843.

17. Weyhe, D., et al., Experimental comparison of monofile light and heavy polypropylene meshes: less weight does not mean less biological response. World Journal of Surgery, 2006. 30(8): p. 1586-1591.

18. Matikainen, M., et al., A randomized clinical trial comparing early patient-reported pain after open anterior mesh repair versus totally extraperitoneal repair of inguinal hernia. British Journal of Surgery, 2021. 108(12): p. 1433-1437.

19. Matikainen, M., et al., Impact of mesh and fixation on chronic inguinal pain in Lichtenstein hernia repair: 5-year outcomes from the Finn Mesh Study. World Journal of Surgery, 2021. 45(2): p. 459-464.

20. Suwa, K., et al., Single-blind randomized clinical trial of transinguinal preperitoneal repair using self-expanding mesh patch vs. Lichtenstein repair for adult male patients with primary unilateral inguinal hernia. Hernia, 2021. 25(1): p. 173-181.

21. Qureshi, S., et al., A comparative follow up study of transabdominal preperitoneal mesh repair in inguinal hernias with or without mesh fixation. J Pak Med Assoc, 2021. 71(1(a)): p. 28-30.

22. Olsson, A., et al., Do postoperative complications correlate to chronic pain following inguinal hernia repair? A prospective cohort study from the Swedish Hernia Register. Hernia, 2021: p. 1-9.

23. Köckerling, F., et al., Perioperative outcome in groin hernia repair: what are the most important influencing factors? Hernia, 2021: p. 1-15.

24. Parseliunas, A., et al., Transcutaneous Electric Nerve Stimulation reduces acute postoperative pain and analgesic use after open inguinal hernia surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The Journal of Pain, 2021. 22(5): p. 533-544.

25. Shim, J.-W., et al., Better timing of ultrasound-guided transversus abdominis plane block for early recovery after open inguinal herniorrhaphy: A prospective randomised controlled study. Asian Journal of Surgery, 2021. 44(1): p. 254-261.

26. Singh, S., et al., A prospective randomised control trial to compare the perioperative outcomes and ergonomic challenges between triangular versus midline port placement in total extra-peritoneal repair of uncomplicated unilateral inguinal hernia. Surgical Endoscopy, 2021. 35(3): p. 1395-1404.

27. Bittner, R., et al., Update of Guidelines for laparoscopic treatment of ventral and incisional abdominal wall hernias (International Endohernia Society (IEHS)): Part B. Surg Endosc, 2019. 33(11): p. 3511-3549.

28. Bittner, R., et al., Update of Guidelines for laparoscopic treatment of ventral and incisional abdominal wall hernias (International Endohernia Society (IEHS)): Part A. Surg Endosc, 2019. 33(10): p. 3069-3139.

29. Pizza, F., et al., Prophylactic sublay non-absorbable mesh positioning following midline laparotomy in a clean-contaminated field: randomized clinical trial (PROMETHEUS). British Journal of Surgery, 2021. 108(6): p. 638-643.

30. Depuydt, M., et al., Prophylactic Mesh After Midline Laparotomy: Evidence is out There, but why do Surgeons Hesitate? World journal of surgery, 2021. 45(5): p. 1349-1361.

31. Van den Dop, L.M., et al., Infectious complication in relation to the prophylactic mesh position: The PRIMA trial revisited. Journal of the American College of Surgeons, 2021. 232(5): p. 738-745.

32. Arora, A., et al., Infectious Complication in Relation to the Prophylactic Mesh Position: The PRIMA Trial Revisited. Journal of the American College of Surgeons, 2021. 233(5).

33. Van den Dop, M.L., et al., Infectious Complication in Relation to the Prophylactic Mesh Position: The PRIMA Trial Revisited: In Reply to Arora and Colleagues. Journal of the American College of Surgeons, 2021. 233(5): p. 654-655.

34. Dhanani, N.H., et al., Robotic Versus Laparoscopic Ventral Hernia Repair: One-year Results From a Prospective, Multicenter, Blinded Randomized Controlled Trial. Ann Surg, 2021. 273(6): p. 1076-1080.

35. Olavarria, O.A., et al., Robotic versus laparoscopic ventral hernia repair: multicenter, blinded randomized controlled trial. Bmj, 2020. 370: p. m2457.

36. Petro, C.C., et al., Patient-Reported Outcomes of Robotic vs Laparoscopic Ventral Hernia Repair With Intraperitoneal Mesh: The PROVE-IT Randomized Clinical Trial. JAMA Surg, 2021. 156(1): p. 22-29.

37. Harris, H.W., et al., Preventing recurrence in clean and contaminated hernias using biologic versus synthetic mesh in ventral hernia repair: The PRICE randomized clinical trial. Annals of Surgery, 2021. 273(4): p. 648-655.

38. Miserez, M., et al., Synthetic Versus Biological Mesh in Laparoscopic and Open Ventral Hernia Repair (LAPSIS): Results of a Multinational, Randomized, Controlled, and Double-blind Trial. Ann Surg, 2021. 273(1): p. 57-65.

39. Mathes, T., et al., Mesh fixation techniques in primary ventral or incisional hernia repair. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2021(5).

40. Bueno-Lledó, J., et al., Prophylactic single-use negative pressure dressing in closed surgical wounds after incisional hernia repair: A randomized, controlled trial. Annals of Surgery, 2021. 273(6): p. 1081-1086.

41. Prudhomme, M., et al., Meta-analysis and systematic review of the use of a prosthetic mesh for prevention of parastomal hernia. Annals of Surgery, 2021. 274(1): p. 20-28.

42. Prudhomme, M., et al., End colostomy with or without mesh to prevent a parastomal hernia (GRECCAR 7): a prospective, randomized, double blinded, multicentre trial. Annals of surgery, 2021. 274(6): p. 928-934.

43. Marinez, A.C., et al., Methods of colostomy construction: no effect on parastomal hernia rate: results from Stoma-Const—a randomized controlled trial. Annals of surgery, 2021. 273(4): p. 640-647.

44. Sahebally, S.M., et al., Prophylactic mesh placement at index permanent end colostomy creation to prevent parastomal hernia—an updated meta-analysis. International journal of colorectal disease, 2021. 36(9): p. 2007-2016.

45. Mohiuddin, S., et al., Use of prophylactic mesh during initial stoma creation to prevent parastomal herniation: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Colorectal Disease, 2021. 23(11): p. 2821-2833.

46. Weyhe, D., D. Salzmann, and K. Gloy, Prophylaxe von parastomalen, perinealen und Narbenhernien in der kolorektalen Chirurgie. Der Chirurg, 2021. 92(7): p. 621-629.

47. Kaufmann, R., et al., Normal width of the linea alba, prevalence, and risk factors for diastasis recti abdominis in adults, a cross-sectional study. Hernia, 2021: p. 1-10.

8 INFEKTIOLOGIE/ANTIBIOTIKATHERAPIE

8.1 Reduktion postoperativer Wundinfektionen (SSI)
8.1.1 Lokale Antiseptika/Antibiotika
8.1.1.1 Wundspülung mit Polyhexanid (RECIPE trial) – RCT
8.1.1.2 Wundspülung mit Chlorhexidin bei Pilonidalsinus
8.1.1.3 Chlorhexidin vs. Povidon-Jod zur Hautdesinfektion – Metaanalyse
8.1.1.4 Spülung der Abdominalhöhle mit Polymyxin in der Pankreaschirurgie – RCT
8.1.2 Hyperoxygenation bei Notfall-Laparotomie – RCT
8.1.3 Vakuumversiegelung bei primärem Wundverschluss – Cochrane Review

8.2 Intraabdominelle Infektionen
8.2.1 Appendizitis
8.2.1.1 Externe Validierung des AIR-Scores
8.2.1.2 Abdominelle Lavage + Absaugen vs. alleiniges Absaugen bei komplizierter Appendizitis – Metaanalyse
8.2.1.3 Orale Antibiotikatherapie bei unkomplizierter Appendizitis – RCT
8.2.1.4 Vergleich der Lebensqualität nach Appendektomie vs. Antibiotikatherapie bei unkomplizierter Appendizitis
8.2.2 Peritonitis und abdominelle Sepsis
8.2.2.1 Damage Control Surgery bei perforierter Sigmadivertikulitis – RCT und Metaanalyse
8.2.2.2 Effekt der abdominellen Lavage – Design einer Metaanalyse
8.2.2.3 Tigezyklin vs. Meropenem bei postoperativer Peritonitis – RCT

8.3 Multiresistente Erreger (MRE)
8.3.1 MRE in Spülen von Intensivstationen
8.3.2 Transmission von MRE durch CT
8.3.3 Orale Dekolonisation von MRGN? Beispiel Nierentransplantation
8.3.4 Neue Antibiotika
8.3.4.1 Delafloxacin und Oritavancin – Review zu 3 RCTs
8.3.4.2 Cefiderocol – RCT
8.3.4.3 Imipenem/Relebactam bei Peritonitis – RCT
8.3.4.4 Aktuelle internationale Therapieempfehlungen für MRGN

8.4 Antimicrobial Stewardship im chirurgischen Alltag
8.4.1 Asymptomatische Bakteriurie und unkomplizierte Harnwegsinfektionen
8.4.1.1 Asymptomatische Bakteriurie antibiotisch behandeln? Beispiel Nierentransplantierte – RCT
8.4.1.2 Uva Ursi-Extrakt vs. Fosfomycin bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen – RCT
8.4.2 Clostridioides-difficile-assoziierte Infektionen (CDAD)
8.4.2.1 Protonenpumpeninhibitoren und Risiko für rekurrierende CDI – Metaanalyse
8.4.2.2 Aktuelle internationale Behandlungsleitlinie
8.4.3 Antibiotika – ansetzen ist leichter als absetzen!

8.5 Literatur

Interessenkonflikte

Der Autor erklärt, dass er sich bei der Erstellung des Beitrages nicht von wirtschaftlichen Interessen leiten ließ. Er legt die folgenden potenziellen Interessenkonflikte offen:

Beratungs- und Vortragstätigkeit für: Bayer, Menarini, MSD, Nabriva, Pfizer

8.1 Reduktion postoperativer Wundinfektionen (SSI)

8.1.1 Lokale Antiseptika/Antibiotika

8.1.1.1 Wundspülung mit Polyhexanid (RECIPE trial) – RCT

Eine deutsche Arbeitsgruppe beschäftigte sich mit der Effektivität der Instillation von Polyhexanid nach Laparotomie vor Wundverschluss

Postoperative Wundinfektionen (Surgical Site Infections, SSI) verursachen einen substantiellen medizinischen Schaden bei den betroffenen Patienten. Auch der ökonomische Schaden für Krankenhäuser und die Volkswirtschaft ist erheblich. Daher wird auf allen beteiligten Ebenen (Hygiene, Anästhesie, Chirurgie im OP, Station) daran gearbeitet, die Anzahl von SSI durch prä-, intra- und postoperative Maßnahmen zu verringern. Die Spülung der Wunde mit isotonischer Kochsalzlösung oder antiseptischen Substanzen ist eine dieser Maßnahmen, bei denen eine Reduktion von SSI diskutiert wird. In einer Metaanalyse von 2016 wurde eine Reduktion durch eine intraoperative Spülung des subkutanen Gewebes unabhängig von der Wahl der Substanz gefunden (1). Auch die Empfehlungen des RKIs sprechen sich für eine antiseptische Spülung aus, geben aber keine (!) Substanzen an.

Die Arbeitsgruppe unter der Leitung von Prof. Kreis von der Charité hat nun dankenswerterweise eine randomisierte, kontrollierte, prospektive single-centre-Studie durchgeführt, um in einem Teil dieses unübersichtlichen Gebiets Level-1-Evidenz bereitzustellen **(2)**. In dieser industrie-gesponsorten Studie (10.000 Euro Drittmittelspende ohne Einfluss auf Design und Durchführung der Studie) wurden die Patienten, bei denen einen Laparotomie oder Mini-laparotomie durchgeführt wurde, vor Wundverschluss entweder mit 250 ml 0,9%iger NaCl-Lösung (Körpertemperatur) für eine Minute behandelt oder mit 250 ml 0,04%iger Polyhexanidlösung (PX, Köpertemperatur) für 10 Minuten behandelt. Danach wurden keine Subkutannähte und keine Redondrainage eingelegt. Der Wundverschluss erfolgte über Klammern, fortlaufende Intrakutannaht oder Einzelknopfnähte. Alle anderen perioperativen Maßnahmen (u. a. Hautdesinfektion, perioperative Antibiotikaprophylaxe) unterschieden sich in beiden Gruppen nicht. Primärer Outcome-Parameter war die SSI-Rate an Tag 30 nach der OP. Bereits entlassene Patienten wurden an diesem Tag telefonisch befragt und bei unklaren Befunden zur Kontrolle einbestellt. Sekundäre Endpunkte waren postoperative Schmerzen und allergische Reaktionen.

Von ursprünglich 536 eingeschlossenen Patienten blieben 393 (n = 202 NaCl, n = 193 PX) mit einem Durchschnittsalter von 57,5 + 16,5 Jahren für die Analyse übrig, die sich in den beiden Gruppen bezüglich biografischer, klinischer und operativer Daten nicht unterschieden. Insgesamt wurden bei 28,2 % (!) der eingeschlossenen Patienten eine SSI nachgewiesen. Bezüglich des primären Endpunkts war festzustellen: In der PX-Gruppe traten mit 21,5 % signifikant weniger SSI auf als in der NaCl-Gruppe (34,7 %, $p < 0,001$). Der Effekt war auf oberflächliche SSI beschränkt (Abb. 1, a). Die logistische Regressionsanalyse ergab ein reduziertes SSI-Risiko für die mit Polyhexanid gespülten Patienten (OR 0,44; 95 %-CI: 0,27–0,72; $p = 0,001$). In der organspezifischen Subgruppenanalyse war der Effekt auf die oberflächliche SSI-Rate kolorektaler Eingriffe beschränkt (Abb. 1, b). In den sekundären Endpunkten unterschieden sich die Gruppen nicht signifikant.

	Saline (n = 202)	Polyhexanide (n = 191)	Total (n = 393)
SSI	70 (34.7%)	41 (21.5%)	111 (28.2%)
CDC type			
Superficial incisional SSI	56 (27.7%)	31 (16.2%)	87 (22.1%)
Deep incisional SSI	11 (5.4%)	8 (4.2%)	19 (4.8%)
Organ/space SSI	3 (1.5%)	2 (1.0%)	5 (1.3%)

	SSI	Saline (n = 202)	Polyhexanide (n = 191)	P*
Resected organ				
Stomach/esophagus	SSI	5 (20.8%)	8 (40.0%)	0.170
	No SSI	19 (79.2%)	12 (60.0%)	
Hepatopancreaticobiliary	SSI	7 (28.0%)	6 (17.1%)	0.318
	No SSI	18 (72.0%)	29 (82.9%)	
Colorectal/small bowel	SSI	56 (39.7%)	26 (20.5%)	0.001†
	No SSI	85 (60.3%)	101 (79.5%)	
Multivisceral and others	SSI	2 (16.7%)	1 (11.1%)	0.725
	No SSI	10 (83.2%)	8 (88.9%)	

Abb. 1: Anzahl postoperativer Wundinfektionen nach CDC-Klassifikation (a) sowie organspezifische Subgruppenanalyse (b). Strobel RM et al., Ann Surg 2020;272:55-64 **(2)**.

Kommentar: Es ist toll, dass eine deutsche Arbeitsgruppe wertvolle Evidenz in diesem umstrittenen Gebiet bereitstellt. Das Design ist pragmatisch und robust, die Analyse erfolgte nach internationalen Definitionen und Standards. Relativiert wird die Aussagekraft durch die insgesamt ungewöhnlich hohe Anzahl von SSI (28,2 %!). Handelt es sich womöglich um ein negativ selektioniertes Krankengut der Charité, so dass die Ergebnisse auf „normale“ Kollektive nicht übertragbar sind, oder wurden mehr oberflächliche Infekte durch genaueres Hingucken dokumentiert? Darüber hinaus handelt es sich um eine monozentrische Studie, die Industrie-gesponsort ist. In der Subgruppenanalyse fällt auf, dass der statistisch signifikante Effekt sich auf oberflächliche SSI im Bereich der Kolorektalchirurgie beschränkt. Warum kommt es bei anderen abdominal-chirurgischen Eingriffen nicht zu dem gleichen Effekt? Auch deshalb haben die Autoren völlig zurecht noch ein Fragezeichen an das Ende ihres Publikationstitels gesetzt („Reduction of postoperative wound infections by antiseptics?“). Auf der anderen Seite kann man sagen, dass es derzeit gewiss nicht fehlerhaft ist, die Operationswunde nach Laparotomie mit Polyhexanid zu spülen. Weitere Studien zum Thema sind aber notwendig, um eine abschließende Beurteilung geben zu können.

8.1.1.2 Wundspülung mit Chlorhexidin bei Pilonidalsinus

In dieser prospektiven multizentrische Beobachtungsstudie wurde der Einfluss einer Chlorhexidin-Spülung vor Wundverschluss bei Pilonidalsinus untersucht

Der Sinus pilonidalis ist eine häufige Weichgewebsinfektion junger Menschen. Zu den Risikofaktoren gehören männliches Geschlecht, Übergewicht, starke perineale Behaarung, tiefe gluteale Spalte, mangelnde lokale Hygiene, sitzende Tätigkeit und vermehrtes Schwitzen. In kumulativen Statistiken treten Wundinfektionen nach Primärverschluss bei bis zu 38 % aller Patienten auf (3). Daher war es das Ziel der Arbeitsgruppe um den von mir sehr geschätzten türkischen Kollegen Arslan, den Einfluss einer intraoperativen Spülung mit Chlorhexidin auf die SSI-Rate zu untersuchen. Hierzu führten die Kollegen eine prospektive, observationelle, multizentrische Studie durch (4). Ausgeschlossen wurden Patienten mit akuter Abszedierung, Antibiotikagabe in der Woche vor der OP, Benutzung antimikrobieller Fäden sowie einer postoperativen Gabe von Antibiotika. Standardisiert wurde eine weite Exzision durchgeführt. Vor dem anschließenden primären Wundverschluss wurde die Wunde entweder mittels 0,9%iger NaCl-Lösung (Operateur 1) oder mit 0,05%iger Chlor-

hexidinlösung (CHG) gespült. Primärer Endpunkt war die SSI-Rate an Tag 30, Sekundäre Endpunkte waren die Rate an Seromen, Wunddehiszenzen, erfolgreichem primären Wundverschluss und die Tage bis zur Wundheilung.

129 Patienten wurden in die NaCl-Gruppe, n = 138 in die CHG-Gruppe eingeschlossen. Das Durchschnittsalter betrug 25 Jahre (84 % männliche Patienten). Die SSI-Rate lag bei 11,1 % und unterschied sich signifikant in den beiden Gruppen (NaCl: n = 26 (20 %) vs. CHG: n = 9 (6,5 %), p = 0,001). Bezüglich Seromen und Wunddehiszenzen unterschieden sich die Gruppen nicht. Die Zeit bis zur Wundheilung war in der CHG-Gruppe verkürzt (CHG: 16 + 4,3 Tage vs. NaCl 20,5 + 7,8 Tage).

Kommentar: Die Arbeit kann als Pilotstudie gelten, weil sie das Evidenzlevel 2 nicht überschreitet und die „Randomisierung“ durch zwei Operateure methodisch fragwürdig ist. Sie bietet aber hinreichend Belege dafür, dass eine Wundspülung mit Chlorhexidin vom Wundverschluss eines exzidierten Sinus pilonidalis durchaus von Vorteil sein kann. Wie die Autoren selbst im Abstract bereits feststellen, sind jetzt randomisierte klinische Studien nötig, um einen möglichen Effekt der antiseptischen Spülung mit Chlorhexidin wissenschaftlich sauber zu verifizieren oder zu falsifizieren. Die ersten Ergebnisse dieser Studie aber sind ermutigend.

8.1.1.3 Chlorhexidin vs. Povidon-Jod zur Hautdesinfektion – Metaanalyse

Ist Chlorhexidin zur präoperativen Hautdesinfektion geeigneter zur Reduktion von SSI als Povidon-Jod?

Die präoperative chirurgische Hautdesinfektion hat einen wichtigen Einfluss auf die postoperative SSI-Rate. In den aktuellen Empfehlungen der WHO wird diese Maßnahme mit hohem Empfehlungs- und Evidenzlevel belegt (5). Bei der Wahl des Antiseptikums waren wir über Jahrzehnte auf Povidon-Jod (PVJ) fixiert. Erst seit relativ kurzer Zeit ist mit Chlorhexidin (CHG) eine Substanz auf dem Markt, die ein ähnliches antimikrobielles Spektrum aufweist, darüber hinaus aber einen antibakteriellen Remanenzeffekt von bis zu 24 Stunden besitzt und daher das Potenzial besitzt, die SSI-Rate weiter zu verringern. Seitdem wurden verschiedene Studien durchgeführt, die nun in einer aktuellen systematischen Review und Metaanalyse von Chen et al. mündeten **(6)**.

Der primäre Endpunkt der Analyse war dies SSI-Rate am Tag 30 nach der OP, der sekundäre Endpunkt das Auftreten von unerwünschten Hautreaktionen. Von ursprünglich etwa 11.000 Arbeiten wurden n = 30 mit 29.006 Patienten in die quantitative Synthese und qualitative Analyse einbezogen. Im Vergleich zu PVJ war die Verwendung von CHG mit einem signifikant geringeren Risiko einer SSI vergesellschaftet (RR 0,65; 95 %-CI: 0,55–0,77, $p < 0,0001$, $I^2 = 57$ %). Der Effekt blieb bei der Unterscheidung zwischen RCTs und nicht randomisierten Studien bestehen. Ebenso zeigte sich ein signifikant geringeres Risiko für eine SSI auch bei der Differenzierung in saubere und sauberkontaminierte Chirurgie. Hier war der positive Effekt auf die SSI-Rate besonders deutlich bei sauber-kontaminierter Chirurgie (RR 0,58; 95 %-CI: 0,41–0,73, $p < 0,0001$, $I^2 = 43$ %). Bezüglich der unerwünschten Hautreaktionen unterschieden sich die Kollektive nicht signifikant.

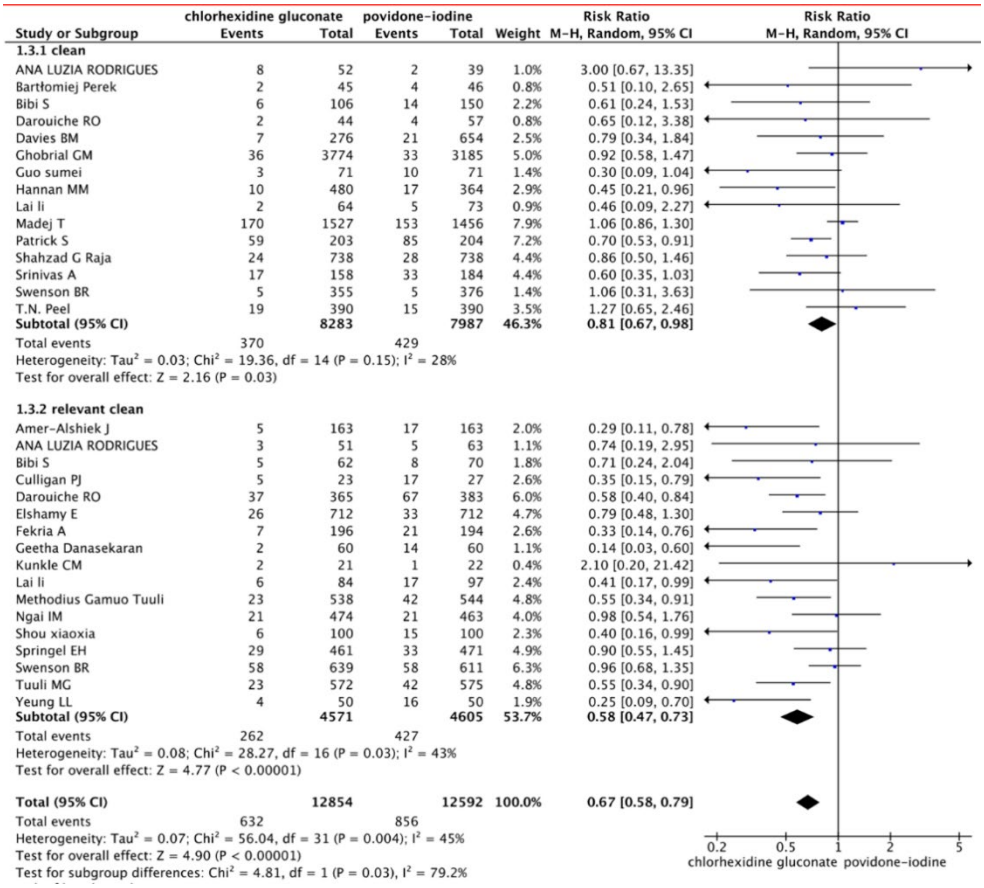


Abb. 2: Forest plot des Vergleichs von Chlorhexidin und Povidon-Jod zur Reduktion von SSI im Bereich sauberer und sauber-kontaminierter Chirurgie. Chen G et al., World J Surg 2020;44:1412-1424 **(6)**.

Kommentar: Diese aktualisierte Metaanalyse bringt uns auf den neuesten Stand der Dinge bezüglich des Einflusses der präoperativen Hautdesinfektion mit PVJ bzw. CHG auf die SSI-Rate. Natürlich kann man noch 10 weitere RCTs abwarten, aber die jetzige Datenlage spricht deutlich für die Verwendung von CHG als Hautdesinfizienz vor allgemein- und viszeralchirurgischen Eingriffen. Dem sollte im klinischen Alltag sowie in zukünftigen Empfehlungen und Leitlinien Rechnung getragen werden.

8.1.1.4 Spülung der Abdominalhöhle mit Polymyxin B in der Pankreaschirurgie – RCT

Ein RCT kommt zu einem eindeutigen (negativen) Ergebnis für die o. g. Fragestellung

Zum Abschluss der Arbeiten über eine lokale Wundspülung mit antimikrobiellen Substanzen komme ich auf das Thema der lokalen Antibiotikainstillation zu sprechen. Die Pankreaschirurgie gehört wegen der Invasivität und der Komplexität der Eingriffe zu den operativen Eingriffen mit der höchsten Morbiditätsrate, die durchschnittlich bei ca. 40 % liegt. Die beiden am häufigsten auftretenden Komplikationen sind postoperative Wundinfektionen und Pankreasfisteln. Bereits in früheren Publikationen wurden Maßnahmen zusammengetragen, die zu einer verringerten SSI-Rate führen können (7). Einen weiteren Versuch zu diesem Themenkomplex hat die Arbeitsgruppe um

Maatman et al. unternommen (8). Im Rahmen einer doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Studie wurden bei den eingeschlossenen Patienten nach Anlage der Anastomosen bei Pankreatikoduodenektomie entweder für 1–5 Minuten eine Lavage mit 2 l Polymyxin B-haltiger Lösung (500.000 Einheiten/l) oder mit 2 l 0,9%iger NaCl-Lösung durchgeführt. Hintergrund für die Wahl von Polymyxin B war dessen starkes Wirkspektrum im gramnegativen Bereich, das auch resistente Erreger (3MRGN, 4MRGN) miteinschließt. Primärer Endpunkt war die SSI-Rate an Tag 90, sekundäre Endpunkte die Entwicklung einer Pankreasfistel, die Dauer des Krankenhausaufenthalts sowie die Sterblichkeit an Tag 30 und 90. Ausgeschlossen wurden u. a. Patienten mit simultaner Kolon- oder Leberresektion sowie Patienten mit einem Serumkreatinin-Wert über 2,0 mg/dl (Cave Nephrotoxizität von Polymyxin B!).

Innerhalb eines 2-Jahreszeitraums wurden 190 Patienten eingeschlossen (je 95 pro Gruppe). Die biografischen Daten waren bis auf eine höhere Anzahl von Rauchern in der Polymyxin-Gruppe (PMX) vergleichbar. Auch unterschieden sich die Gruppen nicht bzgl. der Diagnose präoperatives Stenting des DHC, der Textur des Pankreasgewebes, Durchmesser des DHC und Ductus pancreaticus, Resektion im Bereich der V. portae und der Anastomosentechnik. Die SSI-Rate lag bei 13 % (11 % PMX vs. 15 % NaCl, p = 0,62) und unterschied sich in den beiden Gruppen statistisch nicht. Auch im Bereich der sekundären Endpunkte (Anzahl der Pankreasfisteln (12 % PMX vs. 11 % NaCl, p = 0,95), Krankenhausaufenthalt, Sterblichkeit an Tag 30 und 90) gab es keinerlei statistisch signifikante Differenzen zwischen der PMX-Gruppe und der NaCl-Gruppe. Die Autoren stellen fest, dass die intraabdominelle Lavage mit Polymyxin keine positiven Effekte auf die SSI-Rate und die Rate an postoperativen Pankreasfisteln hat. Weitere Studien mit verändertem Design werden nicht vorgeschlagen.

Kommentar: Danke, dass die Autoren den schweren Weg eines RCT gegangen sind, um die Frage zu beantworten, ob man mit einer intraoperativen Abdominallavage mit Polymyxin B Wundinfektionen oder Pankreasfisteln verhindern kann. Die Antwort lautet: Nein, das klappt nicht! Antibiotika-„Suppen“ werden seit über 100 Jahren in die Abdominalhöhle instilliert, bisher jedoch ohne Nachweis einer Wirksamkeit. Zum jetzigen Zeitpunkt sind die toxischen Effekte und die Möglichkeit einer Induktion von Resistenzen noch ungeklärt. Daher bitte ich Sie herzlich: Schütten Sie keine Antibiotika in die Abdominalhöhle!

8.1.2 Hyperoxygenation bei Notfall-Laparotomie – RCT

Man kann die sehr hohe SSI-Rate im Bereich der Notfall-Laparotomie durch perioperative Hyperoxygenation reduzieren

Der Maßnahmenkatalog für die Reduktion von SSI ist lang und umfasst prä-, intra- und postoperative Möglichkeiten der Einflussnahme. Die perioperative Hyperoxygenation wird von der WHO aufgrund von Level-1-Studien bei elektiven Operationen empfohlen und findet sich auch in nationalen Publikationen abgebildet (7,9). Doch wie sieht es in dem methodisch schwierig zu besetzenden Bereich der Notfall-Laparotomie aus? Es ist der Verdienst von Yerra et al., die Wissenslücke in dieser Indikation zumindest teilweise geschlossen zu haben (10). Im Rahmen einer randomisierten kontrollierten Studie wurden die Patienten in zwei Gruppen eingeschlossen: in eine Gruppe,

die intraoperativ sowie 2 Stunden postoperativ 30 % Sauerstoff erhielt (FiO2 0,3) sowie eine Gruppe, bei der ein FiO2 von 0,8 (80 % Sauerstoff für die Beatmung) genutzt wurde. Blutgasanalysen wurden nach initialer Stabilisierung, am Ende der OP sowie zwei Stunden nach Extubation bestimmt. Der primäre Endpunkt war die SSI-Rate nach 30 Tagen, sekundäre Endpunkte postoperative Übelkeit und Erbrechen sowie respiratorische Komplikationen.

85 Patienten in der Kontrollgruppe und 93 Patienten in der Interventionsgruppe (80 % Sauerstoff) konnten ausgewertet werden. Die Gruppen unterschieden sich nicht bezüglich der biografischen Parameter sowie intra- und postoperativer Charakteristika. SSI wurden bei n = 29 Patienten (34,1 %) in der 30 % F_iO_2-Gruppe und bei n = 19 Patienten (20,4 %) in der 80 % F_iO_2-Gruppe nachgewiesen (p = 0,04). Das Risiko einer SSI war in der 80 % F_iO_2-Gruppe um 59 % niedriger (aOR 0,41; 95 %-CI: 0,19–0,88 vs. der 30 % F_iO_2-Gruppe). Bei den sekundären Endpunkten (Übelkeit, Erbrechen, respiratorische Komplikationen) gab es keine statistisch signifikanten Differenzen. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass eine perioperative Hyperoxygenation die SSI-Rate reduziert und kosteneffektiv ist.

Kommentar: Die Arbeit bestätigt vorherige Ergebnisse aus anderen Studien aus der elektiven Viszeralchirurgie, nun allerdings in dem speziellen Bereich der Notfall-Laparotomie, in dem die SSI-Raten besonders hoch sind. Das Überangebot an Sauerstoff scheint nicht zu schaden, so dass dem Einsatz dieses Verfahrens nichts im Wege stehen sollte. Und teuer ist der Sauerstoff ja auch nicht. Im Gegenteil: Wenn man die Kosten einer SSI dagegenhält, ist das Verfahren ökonomisch dominant, also hochgradig kosteneffektiv.

8.1.3 Vakuumversiegelung bei primärem Wundverschluss – Cochrane Review

Ist der Wundverschluss mit Vakuumversiegelung sinnvoll bzgl. der Reduktion von SSI? Gibt es besondere Kollektive, die davon profitieren?

Im letzten Jahr hatte ich die hochrangig (JAMA) publizierte Studie von Tuuli et al. vorgestellt, die ein Unterdrucksystem bei Sectio-Patientinnen gegenüber einer Nicht-Anwendung des Verfahrens in einer randomisierten Studie verglich (11). Die Studie wurde nach der Interimanalyse abgebrochen, weil eine erhöhte Rate unerwünschter lokaler Reaktionen in der Unterdruckverbandgruppe auftrat und mit dem weiteren Einschluss von Patientinnen keine Veränderung des primären Zielparameters (SSI-Rate) zu erwarten war. Die Autoren stellten fest, dass die prophylaktische Anwendung der Unterdrucktherapie keine verringerte SSI-Rate im Vergleich zur Standardgruppe aufwies und eine erhöhte Rate an lokalen Wundreaktionen auftrat. Der Routine-Einsatz dieser Intervention wurde nicht empfohlen.

Mit der zunehmenden Anzahl hochwertiger Einzelstudien sah es die Gruppe um Norman et al. als sinnvoll an, eine erneute Cochrane Review zum Thema zu erstellen (12). 15 weitere RCTs waren in dieser aktualisierten Analyse neu mit einbezogen worden, wodurch die Daten aus 44 RCTs mit 7.447 Patienten ausgewertet werden konnten. Es ergab sich bezüglich der primären Endpunkte, dass bezüglich der Mortalität keine klare Differenz zwischen den Gruppen gefunden wurde. Mit moderater Evidenz belegt ist die SSI-Rate vermutlich („probably“) niedriger in der Unterdruckgruppe ist, wobei sich die einzelnen Organgruppen deutlich unterschieden. So konnte für die Abdominal-

chirurgie kein signifikanter Unterschied in der SSI-Rate gefunden werden (Abb. 3). Bezüglich Serombildung, Hämatombildung, Wunddehiszenz und Schmerz fanden die Autoren keine Vorteile für die Unterdrucktherapie. Auch die Kosteneffektivität der Maßnahme konnte nicht belegt werden. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die Entscheidung über den Gebrauch der Unterdrucktherapie von der chirurgischen Indikation und Disziplin abhängig gemacht werden sollte. Eine generelle Empfehlung zur Durchführung konnte nicht gegeben werden.

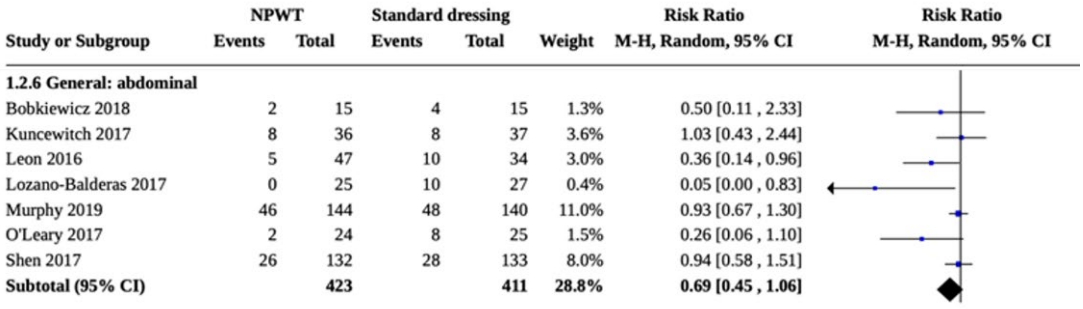


Abb. 3: Einfluss von Unterdrucksystemen auf die SSI-Rate in der Abdominalchirurgie. Unterschied statistisch nicht signifikant. Norman G et al., Cochrane Database Syst Rev 2020;CD009261 (12).

Kommentar: Die Interpretation dieser Cochrane Review ist nicht ganz einfach, weil sie sehr viele verschiedene Eingriffe aus verschiedenen Disziplinen in einen Topf wirft. Für einzelne Subkollektive mag sich ein Vorteil durch die Anwendung von Vakuumsystemen nach primärem Wundverschluss ergeben. Für die Viszeralchirurgie konnte kein signifikanter Effekt gefunden werden. Die Gruppe unserer Patienten, die von diesem Verfahren profitieren, ist noch nicht gefunden worden. Eine generelle Anwendung bei jedem großen viszeralchirurgischen Eingriff ist derzeit jedenfalls in keiner Weise gerechtfertigt.

8.2 Intraabdominelle Infektionen

8.2.1 Appendizitis

8.2.1.1 Externe Validierung des AIR-Scores

Der Appendicitis Inflammatory Response-Score auf dem Prüfstand der externen Validierung

Die Diagnose einer akuten Appendizitis kann sehr komplex sein. Zum einen ist die rein auf klinischer Untersuchung basierende Entscheidung unsicher und führt zu einer Vielzahl „leerer" diagnostischer Laparoskopien. Zum anderen lässt sich durch Hinzuziehung von Laborparametern und Sonografie die therapeutisch bedeutsame Differenzierung zwischen unkomplizierter und komplizierter Appendizitis nicht immer stellen. Die zur Klärung oft nötige Abdomen-CT geht mit einer Strahlenbelastung einher und sollte nicht der Standard in der Diagnostik werden. Daher wurde im Rahmen eines RCT von einer schwedischen Arbeitsgruppe der Appendicitis Inflammatory Response (AIR)-Score eingeführt, um eine bessere Differenzierung zwischen unkomplizierter

und komplizierter Appendizitis zu ermöglichen (13). Der Score besteht aus 7 Einzelbestandteilen, die unterschiedlich mit Punkten gewichtet werden: Schmerz im rechten Unterbauch, Intensität einer Abwehrspannung bzw. eines Peritonismus, CRP-Wert, Leukozyten-Wert, Anteil der Neutrophilen, Körpertemperatur und Erbrechen in der Anamnese.

Eine externe Validierung des Scores stand aber aus, was die Arbeitsgruppe um Andersson et al. jetzt nachgeholt hat (14). Konsekutiv wurden Patienten, die älter als 5 Jahre waren, an 25 schwedischen Krankenhäusern mit Verdacht auf Appendizitis eingeschlossen, der AIR-Score-Wert bestimmt und mit dem späteren klinischen Resultat verglichen. 3.878 Patienten wurden eingeschlossen mit folgender Verteilung: unkomplizierte A. (n = 821), komplizierte A. (n = 724), unspezifische abdominelle Schmerzen (n = 1.986) sowie weitere Diagnosen (n = 347). Der AIR-Score wies bessere Detektionsraten für eine komplizierte A. auf (ROC area 0,89 (95 %-CI: 0,88–0,90)) als für andere Appendizitiden (ROC area 0,83 (95 %-CI: 0,82–0,84)). Eine komplizierte A. ist sehr unwahrscheinlich bei einem AIR score < 4 (negativer prädiktiver Wert (NPV) 99 %, 95 %-CI: 98–100 %). Eine Appendizitis ist wahrscheinlich bei einem AIR-Score > 8 Punkte, besonders bei jungen Patienten (positiver prädiktiver Wert 96 %, 95 %-CI: 90–100 %) und bei Männern (PPV 89 %, 95 %-CI: 84–93 %). Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass der AIR-Score eine hohe Sensitivität für eine komplizierte A. besitzt und sowohl eine niedrige Wahrscheinlichkeit für eine komplizierte A. als auch solche mit einer hohen Wahrscheinlichkeit einer Appendizitis identifizieren kann. Der AIR-Score sei ein valides Instrument zur Entscheidungsfindung (Abb. 4).

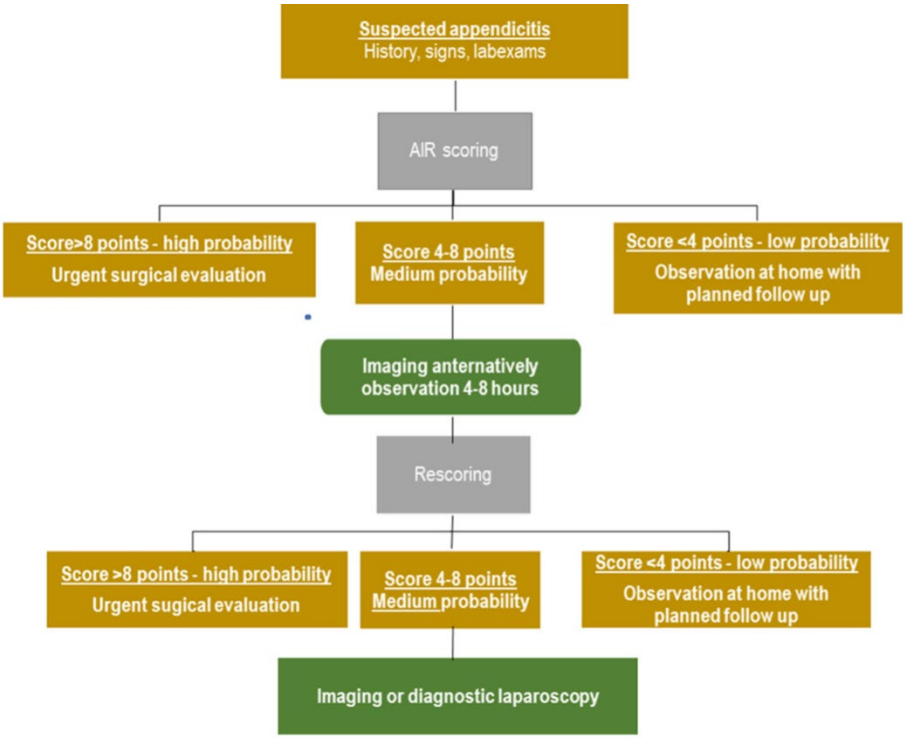


Abb. 4: Algorithmus zum Vorgehen bei Patienten mit V. a. akuter Appendizitis. Andersson M et al., World J Surg 2021;45:2081-2091 (14).

Kommentar: Da die Autoren ihren eigenen Score evaluieren, ist das methodisch nicht unbedingt eine unabhängige Validierung. Die Ergebnisse der Vali-

dierung können sich trotzdem sehen lassen. Bevor also allzu leichtfertig auch bei jungen Menschen die Indikation zur CT gestellt wird, kann man ohne Weiteres auch den AIR-Score bestimmen. Bei eindeutigem Resultat (Wert < 4 bzw. > 8 Punkten) ist m. E. eine weiterführende Diagnostik meist nicht erforderlich.

8.2.1.2 Abdominelle Lavage + Absaugen vs. alleiniges Absaugen bei komplizierter Appendizitis – Metaanalyse

Bringt das intraoperative Spülen geringere SSI-Raten oder weniger postoperative Abszesse? Die vorliegende Metaanalyse spricht dagegen

Eine komplizierte Appendizitis (Perforation, Abszedierung oder gangränöse Form) geht oft mit einer Freisetzung kontaminierten Materials in die Abdominalhöhle einher. Lange Zeit wurde eine extensive Spülung mit mehreren Litern Spülflüssigkeit als Therapiestandard angesehen, um die SSI-Rate und die Zahl postoperativer intraabdomineller Abszesse zu verringern. Unter Berücksichtigung der damals aktuellen Literatur hatte die World Society of Emergency Surgery allerdings keine verbesserten Resultate der Spülung im Vergleich zum reinen Absaugen der intraabdominellen Flüssigkeit gefunden und daher diese auch nicht mehr empfohlen (15). Die Arbeitsgruppe um Burini et al. hat nun zum Thema eine aktualisierte systematische Review und Metaanalyse durchgeführt **(16)**.

Unter Adhärenz an die international verbindlichen PRISMA-Leitlinien wurden 17 Studien, (9 RCTs, 8 CCTs) mit 5.315 Patienten in die Analyse eingeschlossen. Es ließ sich weder für die Gruppe der laparoskopisch (RR 1,27, 95 %-CI: 0,75–2,15; I^2 = 73 %) noch für die offen (RR 1,51, 95 %-CI: 0,73–3,13; I^2 = 83 %) operierten Patienten ein Unterschied in der Rate intraabdomineller Abszesse in den beiden Gruppen (Peritoneallavage + Absaugen vs. Absaugen allein) finden (Abb. 5). Die galt auch für die Rate an SSI und Re-Operationen sowie die Dauer des stationären Aufenthalts. Die Operationszeit war in der Gruppe ohne Peritoneallavage signifikant kürzer als in der Gruppe der lavagierten Patienten (RR 7,13, 95 %-CI: 3,14–11,12). Die Autoren sehen derzeit keine Indikation für eine routinemäßige Peritoneallavage bei komplizierter Peritonitis.

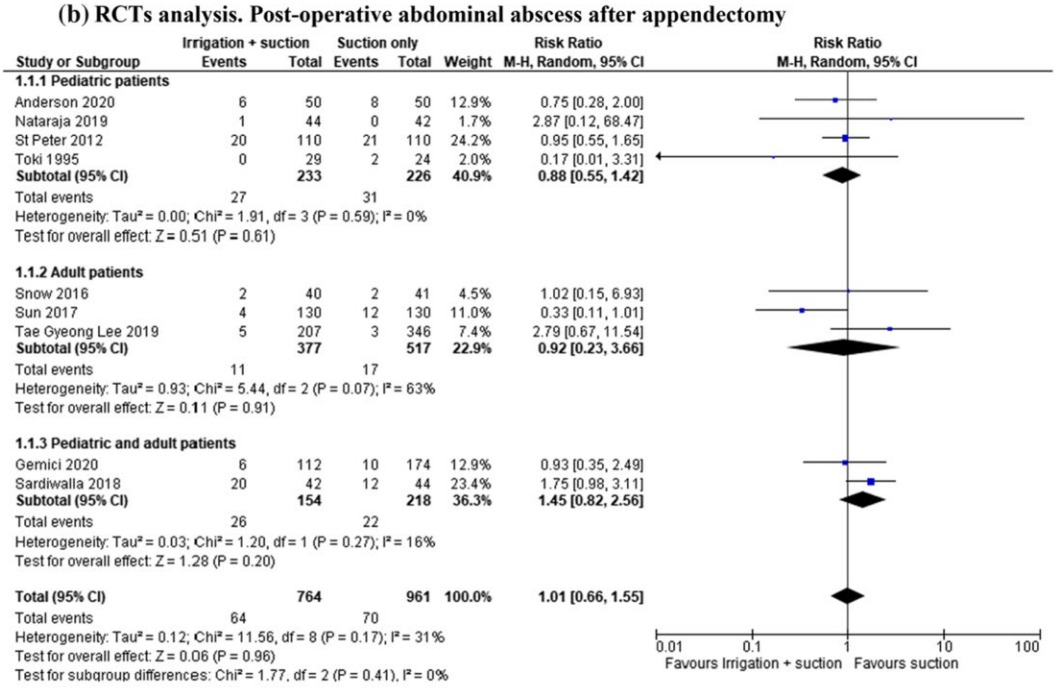


Abb. 5: Forest plot bzgl. des Auftretens eines postoperativen intraabdominellen Abszesses bei komplizierter Appendizitis im Vergleich Peritoneallavage + Absaugen gegenüber alleinigem Absaugen (nur RCTs berücksichtigt). Burini G et al., World J Surg 2021;16:44-62 **(16)**.

Kommentar: Man sollte bei komplizierter Appendizitis die Abdominalhöhle am Ende der OP nach Appendektomie sauber hinterlassen und die kontaminierte Flüssigkeit absaugen. Aber extensive Spülungen sollten im Licht der aktuellen Evidenz unterbleiben und daher nicht mehr als Standard gelten.

8.2.1.3 Orale Antibiotikatherapie bei unkomplizierter Appendizitis – RCT

Mal wieder eine Studie zur Antibiotikatherapie der Appendizitis, diesmal mit bizarrem Design und überraschenden Ergebnissen

Die chirurgische Herdsanierung bei komplizierter Appendizitis (d. h. perforiert, abszedierend oder gangränös) ist unbestritten. Bei unkomplizierter Appendizitis wird hingegen auch die alleinige Antibiotikatherapie anstelle der Operation propagiert. Denn wenn man als Endpunkt nicht die Appendektomierate, sondern den Therapieerfolg der primären Behandlung der Appendizitis nimmt, kommen viele Studien zu dem Schluss, dass eine konservative Therapie gleichwertig zur Operation ist (17).

Daher war es für die Advokaten eines solchen Vorgehens nur folgerichtig, den nächsten Schritt zu gehen und den Wert einer oralen Antibiotikatherapie bei unkomplizierter A. zu evaluieren, die das mögliche Potenzial einer rein ambulanten Behandlung in sich trägt. Die chirurgisch geführte Arbeitsgruppe um Sippola et al. aus Finnland hat daher mit diesem Ziel eine randomisierte kontrollierte multizentrische Studie an 9 finnischen Krankenhäusern durchgeführt (APPAC II Studie) (18). Die Diagnose einer unkomplizierten A. wurde mittels Abdomen-CT als Standard geführt (Durchmesser der Appendix > 6 mm mit entzündlichem Randwall und Abwesenheit von Zeichen einer komplizierten A. (s. o.). Eingeschlossen wurden Patienten zwischen 18 und 60 Jahren. Ausschlusskriterien waren u. a. Erhöhung des Serumkreatinin, Typ-2-Diabetes,

Metformin in der Medikation, Krebspatienten, Immunsuppression sowie Nachweis einer komplizierten A. im CT. Die Gruppen wurden folgendermaßen randomisiert: entweder 1 x 400 mg Moxifloxacin oral für 7 Tage oder 1 x 1 g Ertapenem für 2 Tage gefolgt von 1 x 500 mg Levofloxacin und 3 x 500 mg Metronidazol oral für 5 Tage. Die Patienten wurden nach 1 Woche, 2 Monaten und 1 Jahr nachuntersucht. Der primäre Endpunkt war die Entlassung aus dem Krankenhaus und eine einjährige Nachbeobachtung ohne Appendektomie.

Von ursprünglich 3.512 Patienten wurden 603 randomisiert, von denen 583 Patienten (n = 295 oral, n = 288 i. v./oral) in die primäre Analyse einbezogen werden konnten, die sich bezüglich der Basisparameter in den beiden Gruppen nicht unterschieden. Die Follow-Up-Rate lag bei 99,7 %. Die Rate an Appendektomien innerhalb eines Jahres lag in der oralen Gruppe bei 29,8 %, in der i. v. Gruppe 26,2 % und erfüllte die Nichtunterlegenheitskriterien nicht, weil die Konfidenzgrenze überschritten wurde (Differenz -3,6 %, 95 %-CI: -9,7 % bis unendlich, p = 0,26). Die mediane Zeit bis zur Appendektomie lag bei 87 (39–154) Tagen in der oralen Gruppe und bei 120 (76–211) Tagen in der i. v./oralen Gruppe. Die Autoren weisen darauf hin, dass sie bereits dabei sind, einen RCT aufzulegen, in der eine Gruppe nur Placebo statt Antibiotika bekommt.

Kommentar: Oral ist also nicht so gut wie intravenös bei akuter unkomplizierter Appendizitis. Aber: Die Hälfte der Patienten mit Appendizitis konnte wegen der Ausschlusskriterien nicht an der Studie mitwirken. Das weist darauf hin, dass das Konzept einer konservativen Therapie bestenfalls bei einer Minderheit wirksam ist. Wenn man dann noch die 30 % der innerhalb eines Jahres Appendektomierten hinzufügt, bleiben gerade mal 30 % der ursprünglichen Population übrig, bei der eine konservative Therapie erfolgte – nicht gerade überzeugend. Ferner: Ob die Fluorchinolone Levofloxacin bzw. Moxifloxacin mit ihrem Toxizitäts- und Resistenzpotenzial eine gute Wahl sind, bezweifle ich stark. Und Ertapenem hat m. E. bei einer unkomplizierten A. nichts zu suchen. Sonst würden wir auch noch die Carbapeneme „verbraten“ für eine Erkrankung, die so effektiv mit einer kurzen OP und einem single shot eines Basiscephalosporins mit Metronidazol behandelt werden kann. Bitte übernehmen Sie die in dieser Studie angegebenen Therapieregime nicht in Ihrer Klinik!

8.2.1.4 Vergleich der Lebensqualität nach Appendektomie vs. Antibiotikatherapie bei unkomplizierter Appendizitis

Die Operation ist der Antibiotikatherapie bezüglich der Lebensqualität überlegen

Wie bereits unter 8.2.1.3 erwähnt, ist die Gabe von Antibiotika anstelle einer Appendektomie eine potenzielle Therapieoption bei unkomplizierter Appendizitis (19). Vor dem Hintergrund sehr variabler Misserfolgsraten (zwischen 25 und 41 % Appendektomie innerhalb eines Jahres) war es die Idee der Autorengruppe um O‘Leary et al. aus Dublin, die Effektivität und Lebensqualität von Patienten mit primär konservativem oder operativem Vorgehen im Rahmen einer kontrollierten randomisierten Studie zu evaluieren **(20)**. Die Lebensqualität wurde dabei mittels EQ-VAS (EuroQol group Visual Analogue Scale)- und EQ-5D-3L-Score bestimmt, bei dem die Patienten ihre Lebensqualität selbst beurteilen zwischen den Endpunkten „beste Gesundheit, die man sich

vorstellen kann“ und „schlechtester Gesundheitszustand, den man sich vorstellen kann“.

186 Patienten wurden randomisiert, von denen 25,3 % (n = 23) in der konservativen Gruppe innerhalb eines Jahres appendektomiert wurden. In der Gruppe der primär operierten Patienten war die mit EQ-VAS-Score bestimmte Lebensqualität nach 3 Monaten (94,3 vs. 91, $p < 0,001$) und nach einem Jahr (94,5 vs. 90,4, $p < 0,001$) signifikant besser als bei den primär konservativ behandelten Patienten. Auch der in der chirurgischen Gruppe signifikant erhöhte EQ-5D-3L-Score (0,976 vs. 0,888, $p < 0,001$) wies auf eine bessere Lebensqualität der operativ behandelten Patienten hin. Allerdings lagen die Therapiekosten (nicht unerwartet) in der Chirurgie-Gruppe höher (4.816 vs. 3.077 Euro, $p < 0,001$). Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die Antibiotikatherapie der unkomplizierten A. mit einer hohen Rekurrenz-Rate und einer erniedrigten Lebensqualität verbunden ist und die chirurgische Therapie daher der Behandlungsstandard bleiben sollte.

Kommentar: Eine sehr wichtige Studie! Für mich (und vielleicht ja auch für Sie) kommt das nicht überraschend: Wenn man bei einer akuten Appendizitis entweder sofort operiert wird oder für 7–14 Tage Antibiotika bekommt, deren Nebenwirkungen man voll abkriegt und dann bis zu 40 % doch noch innerhalb des ersten Jahres operiert werden muss, dann ist doch klar, bei welchem Vorgehen eine höhere Lebensqualität entsteht... Man muss nur die Patienten selbst fragen und dies analysieren, wie hier geschehen. Auch aus diesem Grund sollte die akute Appendizitis eine chirurgische Erkrankung bleiben. Den Autoren sei für die mühevolle und genaue Aufarbeitung gedankt.

8.2.2 Peritonitis und abdominelle Sepsis

8.2.2.1 Damage Control Surgery bei perforierter Sigmadivertikulitis – RCT und Metaanalyse

Ein RCT und eine Metaanalyse greifen das Thema der Damage Control Surgery bei perforierter Sigmadivertikulitis auf

„Damage control surgery (DCS)“ (in etwa: Schadensbegrenzungs-Chirurgie) ist ein neuer Modebegriff, mit dem auf Kongressen gerade um sich geworfen wird. Doch was steckt dahinter? Der Begriff DCS ist aus der Traumachirurgie von Notfall-Patienten entlehnt und durch folgende Merkmale in der Abdominalchirurgie charakterisiert:

- Reduktion der Fokussanierung auf ein absolutes Minimum,
- kurze OP-Dauer,
- semi-elektive Komplettierung der Maßnahmen im Rahmen eines „second look“ nach Stabilisierung des Patienten.

Bezüglich der perforierten Sigmadivertikulitis bedeutet dies bei Patienten mit Hinchey III oder IV Stadium (CDD Typ 2c1 und 2c2) und septischem Schock, dass einem 2-Stufen-Konzept gefolgt werden kann: Zunächst Resektion des betroffenen Darmabschnitts und Blindverschluss des oralen und aboralen Darms sowie Anlage eines Vakuum-Systems bei offenem Abdomen, gefolgt nach 24–48 Stunden von einer definitiven Rekonstruktion mittels Anastomose

mit/ohne protektivem Ileostoma oder Hartmann-OP. In Ausnahmefällen (schwere andauernde Peritonitis) ist auch noch eine „Bridging"-Lavage mit Vakuum-assistiertem Abdominalverschluss erlaubt. Studien, die nach diesem Schema durchgeführt wurden, hat die Arbeitsgruppe um Zizzo et al. unlängst in einer Metaanalyse aufgearbeitet (21). Von ursprünglich 108 Publikationen trafen nur 8 die Einschluss-Kriterien, darunter 3 monozentrische retrospektive Studien, 4 multizentrische prospektive Arbeiten und eine monozentrische prospektive Studie (Gesamtzeitraum 2006–2018). Bei 7 von 8 Studien wurde die Studienqualität als „gut" bewertet. 359 Patienten konnten ausgewertet werden. 81,6 % der Patienten hatten einen ASA (American Society of Anesthesiologists)-Score von III und IV und bei 69,9 % lag eine perforierte Kolondivertikulitis vor. Die Gesamtmorbiditätsrate lag zwischen 23 und 74 %, die 30-Tage-Mortalität zwischen 0 und 20 % und die Gesamtmortalität zwischen 7 und 33 %. Bei allen Patienten konnte das Abdomen definitiv verschlossen werden. Die definitive Stomarate lag zwischen 0 und 33 %. Die Autoren bemerken positiv die im Vergleich zur Hartmann-OP niedrigere Rate an Stomata. Andererseits wird bemängelt, dass die Definitionen für den Einschluss von Patienten für dieses Verfahren je nach Publikation variieren und fordern multizentrische, randomisierte RCTs, die in dem o. g. Hochrisikokollektiv die DCS z. B. mit einer primären Hartmann-OP vergleichen sollen.

Einen monozentrischen, kontrollierten RCT hat kurz danach die Gruppe um Kafka-Ritsch et al. publiziert (22). Patienten mit perforierter Divertikulitis und generalisierter Peritonitis wurden entweder in die DCS-Gruppe (Vorgehen s. o.) eingeschlossen oder konventionell operiert (Hartmann-OP oder primäre Anastomose, Gruppe C). Der primäre Endpunkt war das Vorhandensein einer Darmkontinuität bei Entlassung und nach 6 Monaten. Sekundäre Endpunkte waren die Rate an permanenten Stomata, die 30-Tage-Mortalität und die Rate an postoperativen Komplikationen.

56 wurden gescreent, 41 Patienten stimmten der Teilnahme an der Studie zu und 21 Patienten (davon 9 Frauen) mit intraoperativ bestätigtem Hinchey III bzw. IV (n = 14 bzw. n = 7) wurden randomisiert. Das mediane Alter lag bei 66 (42–92) Jahren, der Mannheim-Peritonitis-Index bei 25 (12–37). In dem per-protocol-Kollektiv wurde eine primäre Anastomose (PA) bei 11/12 Patienten (92 %) in der DCS-Gruppe durchgeführt, 1 Patienten bekam eine Hartmann-OP (HP). In der Gruppe C wurde bei 5/8 Patienten (63 %) eine PA operiert und bei 3/8 (38 %) eine HP. 2 Patienten in Gruppe C, aber keiner in der DCS-Gruppe erlitten eine Anastomoseninsuffizienz. Mit Stoma entlassen wurden 8 % (DCS) bzw. 57 % (C, p = 0,038). Kafka-Ritsch et al. stellen fest, dass die DCS die primäre Wiederherstellung der Darmkontinuität befördert und die Rate an Stomata bei Entlassung verringert.

Kommentar: Anfangs belächelt und ausgegrenzt, gewinnt die DCS bei perforierter Divertikulitis zunehmend an Bedeutung. Wenn die Indikation stimmt, ist es eine wertvolle Ergänzung zum Portfolio der chirurgischen Therapie. Die Metaanalyse konnte noch keinen RCT einschließen und bleibt daher in ihrer Bewertung limitiert. Der RCT ist zahlenmäßig (n = 21 Gesamtkollektiv) unterpowert, da wäre Geduld und eine multizentrische Studie besser gewesen. Aber der Weg zu einer Level-1-Evidenz ist richtig.

8.2.2.2 Effekt der abdominellen Lavage – Design einer Metaanalyse

Über die Appendizitis hinaus wird demnächst eine Metaanalyse veröffentlicht werden, die den Wert der Lavage generell bei sekundärer Peritonitis evaluieren wird

Unter 8.2.1.2 wurde bereits der Wert der intraoperativen Spülung bei komplizierter Appendizitis evaluiert. In der dort skizzierten Metaanalyse wurde genauso wie in einer weiteren Review der Wert der Peritoneallavage in Frage gestellt **(16**,23**)**. Aber wie verhält es sich generell bei sekundärer Peritonitis? Gibt es Evidenz für die (ausgedehnte) Spülung bei diffuser 4-Quadranten-Peritonitis oder organspezifisch bei lokaler Peritonitis für andere Erkrankungen als Appendizitis? Welche Endpunkte wurden in den bisherigen Reviews gewählt? Die chinesisch-US-amerikanische Arbeitsgruppe um Wang und Bob Saywer will diese und andere Fragen in einer systematischen Review und Metaanalyse klären und hat das Protokoll für diese Untersuchung jetzt veröffentlicht (24).

Es wird nach standardisierten Kriterien, die denen einer Cochrane-Review gleichkommen, eine entsprechende Literaturrecherche durchgeführt werden. Alle Studien, in denen Patienten mit intraabdominellen Infektionen behandelt wurden, sollen ohne Einschränkung von Alter, Geschlecht, geografischer Region oder Studiendesign beurteilt werden. Für die dann final eingeschlossenen Arbeiten wurden als primäre Endpunkte Mortalität und Abszessrate gewählt. Sekundäre Outcomeparameter umfassen Wundinfektion, postoperative Komplikationen, postoperative Krankenhaus-Verweildauer, Operationszeit, Krankenhauskosten, Re-Operation und Wiederaufnahme. Eine Subgruppenanalyse ist für die folgenden Kollektive geplant: anatomische Region der Infektion, Ausmaß der Inflammation (lokal, diffus, gemischt), Alter der Patienten (Subanalyse für Kinder und Erwachsene), Studiendesign (multizentrische Kohortenstudien vs. RCTs). Die Beurteilung der Studien wird das Risiko für eine Bias berücksichtigen und den PRISMA-Bewertungen folgen. Dadurch erhoffen sich die Autoren nicht nur, dass die Frage der Peritoneallavage bei sekundärer Peritonitis bewertet werden kann, sondern auch, wo Wissenslücken bestehen und welche zukünftigen Forschungsschwerpunkte gesetzt werden können.

Kommentar: Man darf gespannt sein, ob genug Evidenz herauskommt, um diese wichtige Frage in der chirurgischen Behandlung der sekundären Peritonitis eindeutig zu beantworten. Aber mit Bob Sawyer ist ein absoluter Spitzen-Experte mit an Bord. Wenn es jemandem gelingen wird, hier klare Aussagen zu treffen, dann ihm und seinen Kollegen.

8.2.2.3 Tigezyklin vs. Meropenem bei postoperativer Peritonitis – RCT

Wichtige Arbeit: Man kann bei postoperativer Peritonitis Carbapeneme einsparen, indem man Tigezyklin einsetzt

Die Therapie der postoperativen Peritonitis ist in jeder Hinsicht eine Herausforderung. Die klinische Diagnostik der Patienten ist wegen Analgesie deutlich erschwert, die operative Therapie (z. B. bei Anastomoseninsuffizienz und diffuser Peritonitis) u. U. sehr komplex. Auch die Antibiotikatherapie ist differenziert. Wegen des hohen Risikos für resistente Erreger (in Deutschland vor allem ESBL-Bildner (3MRGN)) wird leitliniengemäß eine Therapie entweder mit Carbapenemen (Imipenem, Meropenem), neuen Cephalosporinen (z. B.

Ceftazidim/Avibaktam, ggf. bei Risiko für Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) mit Linezolid kombiniert) oder Tigezyklin empfohlen (25). Lange Zeit gab es keine Level-1-Evidenz für die Therapie mit Tigezyklin, einem Glycylzyklin mit Aktivität gegen ESBL-Bildner, Carbapenem-resistente Enterobacterales, VRE und MRSA in dieser Indikation. Diese Lücke wurde nun durch Wang et al. durch einen monozentrischen RCT geschlossen (26).

Von ursprünglich 76 rekrutierten Patienten (ausschließlich Patienten mit malignen Erkrankungen) erhielten 56 Patienten zwischen 2017 und 2019 entweder 2 x 50 mg Tigezyklin (loading dose 100 mg, n = 26) oder 3 x 1 g Meropenem (n = 30) intravenös für 3–14 Tage. Die Gruppen unterschieden sich bzgl. der demografischen und Basisparameter nicht. Ein septischer Schock lag bei 70 % (Meropenem) bzw. 65 % (Tigezyklin) vor. Ein Drittel der Patienten wurde operativ behandelt, ein Drittel radiologisch interventionell (perkutane Drainage) und ca. ein Drittel ohne Intervention. Bei 46 Patienten (82,1 %) wurden 107 Erreger isoliert. Primärer Endpunkt war der klinische Erfolg am Ende der Therapie (EOT) und bei Entlassung (E). Der klinische Erfolg lag für die Meropenem-Gruppe bei 83,3 % (EOT) bzw. 76,7 % (E) und für die Tigezyklin-Gruppe bei 76,9 % (EOT) bzw. 88,5 % (E) und war statistisch nicht signifikant unterschiedlich ($p > 0,05$). Die 30- und 60-Tage-Sterblichkeit war mit 10 % bzw. 16 % (Meropenem) sowie 11,54 % bzw. 11,54 % (Tigezyklin) nicht unterschiedlich zwischen den Gruppen. Die Rate an unerwünschten Ereignissen war ebenfalls nicht unterschiedlich ($p > 0,05$). Die Autoren schlussfolgern, dass die Therapie mit Tigezyklin einer Therapie mit Meropenem bei postoperativer Peritonitis nicht unterlegen ist.

Kommentar: Auch wenn die Größe des Kollektivs (n = 56) eher am unteren Rand liegt (Cave bias) und die Studie nur monozentrisch ist: Das ist eine wichtige Arbeit, die helfen kann, Carbapeneme im Alltag bei postoperativer Peritonitis einzusparen und ihre Wirksamkeit zu erhalten. Tigezyklin ist eine evidenzbasierte Alternative. Die bestätigt auch die Gültigkeit der deutschen S2k-Leitlinie zum Thema (25).

8.3 Multiresistente Erreger (MRE)

8.3.1 MRE in Spülen von Intensivstationen

Im Waschbecken auf Intensiv findet sich so einiges an Bakterien...

Intensivstationen beherbergen in der Regel viele immungeschwächte Patienten, die ein erhöhtes Risiko haben, an Infektionen zu erkranken, die durch MRE verursacht werden. Daher spielt es eine große Rolle, wie „sauber“ die unmittelbare Patientenumgebung auf der Station ist. Daher hat eine französische Arbeitsgruppe um Valentine in einer multizentrischen prospektiven Surveillance-Studie sich das Ziel gesetzt, die Inzidenz der Kontamination von Spülen auf der ITS mit multiresistenten P. aeruginosa und Enterobacterales zu bestimmen. Ferner galt es, Risikofaktoren für eine Kontamination auszumachen und den Einfluss auf klinisch detektierte Infektionen zu finden (27).

Vom 01.01.–30.05.2020 wurde eine Punktprävalenzstudie durchgeführt, an der 73 Intensivstationen teilnahmen. Es wurden Proben aus den Spülen gewonnen

sowie ein Fragebogen bzgl. Risikofaktoren für eine Kontamination der Spülen (u. a. Desinfektionsstandard) und der Verbreitung (u. a. Abstand Patientenbett-Spüle) ausgefüllt.

50 % (606/1.191) (!) der Spülen waren kontaminiert, darunter 41 % der Spülen, die zum Händewaschen benutzt wurden und 55,3 % der Spülen, in denen Material entsorgt wurde. 23 % der täglich gebleichten Spülen, 59 % der mit quartären Ammoniumverbindungen täglich gereinigten Spülen und 61 % der gar nicht gereinigten Spülen waren kontaminiert. 30 % der Spülen waren weniger als 2 Meter vom Patientenbett entfernt und hatten keine Barrieren angebracht. MRE-assoziierte Blutstrominfektionsraten > 0,7/1.000 Patiententage waren im statistisch signifikanten Zusammenhang mit Spülen-Kontaminationsraten > 51 % sowie einer Prävalenz von > 20 % von Betten, bei denen der Abstand zu Spülen unter 2 Metern lag. Die Autoren stellen fest, dass die Kontamination von Abflüssen häufig nachgewiesen wird und ab einer kritischen Grenze (s. o.) einen Einfluss auf die Rate an Blutstrominfektionen mit resistenten Erregern hat. Lediglich die Bleichung von Abflüssen geht mit einer niedrigeren Kontaminationsrate einher.

Kommentar: O la la, das sind aber keine guten Nachrichten. Wer aber glaubt, dass dies auf deutschen Intensivstationen anders sprich sauberer wäre, dem kann ich versichern, dass dem nicht so ist. Es hat bei uns nur keiner bisher so genau untersucht wie die französischen Kollegen. Wenn‘s geht, sollte man den Aufenthalt chirurgischer Patienten auf einer Intensivstation aus vielerlei Gründen minimieren – das Risiko, dort resistente Erreger zu akquirieren, gehört auch dazu.

8.3.2 Transmission von MRE durch CT

Eine interessante Arbeit wertet das Risiko aus, mit resistenten Erregern kolonisiert zu werden, wenn man zeitnah nach einem bereits besiedelten oder infizierten Patient im CT untersucht wird

Es werden ja CT-Untersuchungen bei Patienten, die mit resistenten Erregern kolonisiert oder infiziert sind, immer unter besonderen hygienischen Voraussetzungen durchgeführt. Wie oft dann wirklich eine Transmission auf nachfolgende Patienten stattfindet, ist oftmals unklar. Es ist das Verdienst der israelischen Arbeitsgruppe um Dadon et al., sich diesem Thema durch eine monozentrische retrospektive, observatorielle Aufarbeitung gestellt zu haben (28). Es ging ausschließlich um Patienten, die innerhalb der letzten 60 Tage vor der CT-Untersuchung mit Carbapenem-resistenten Acinetobacter baumannii (CRAB) besiedelt waren (sog. „Index“-Patient). Als „Inzidenzfälle“ wurden diejenigen definiert, die in den 14 Tagen nach CT mit CRAB kolonisiert wurden.

Unter 73.047 CTs innerhalb eines 5-Jahres-Zeitraums wurden 4.834 innerhalb von 12 Stunden nach einem Indexpatienten durchgeführt. Bei 20 nachfolgend untersuchten Patienten wurde eine CRAB-Transmission festgestellt, davon 16/2.725 (5,8 pro 1.000 CTs) in den ersten 6 Stunden und weitere 4/2.109 (1,9 pro 1.000 CTs) innerhalb der nächsten 6 Stunden (p = 0,033, RR 3,1, 95 %-CI: 1,03–9,25). In einer multivariaten Analyse blieb die zeitliche Nähe von Index-Fall zu Inzidenzfall von 6 Stunden im CT einer von mehreren unabhängigen Risikofaktoren für eine CRAB-Akquisition (OR 0,84, 95 %-CI: 0,74–0,95, p = 0,007). Die Autoren fordern eine Verbesserung der Hygiene und Infektions-

kontrolle im Rahmen von CT-Untersuchungen bei CRAB-besiedelten Patienten.

Kommentar: Auch wenn die Zahlen auf den ersten Blick nicht so hoch aussehen: In den ersten 6 Stunden nach einem CRAB-Patienten im CT zu landen, erhöht die Gefahr diesen resistenten Erreger selbst zu bekommen um das Dreifache! Noch ein Argument mehr, die Indikation zur CT streng zu stellen.

8.3.3 Orale Dekolonisation von MRGN? Beispiel Nierentransplantation

Es hat wieder mal nicht mit der Dekolonisation von resistenten gramnegativen Darmbakterien geklappt

Weltweit nimmt die Prävalenz resistenter gramnegativer Erreger deutlich mehr zu als die grampositiver resistenter Bakterien. Dies liegt u. a. daran, dass es gegen MRSA ordentlich wirksame Dekolonisationsmaßnahmen gibt (MupirocinSalbe, Chlorhexidinwaschung), die dazu beitragen, dass die Prävalenz in den meisten europäischen Ländern stabil ist, bzw. sogar abnimmt. Anders ist die Situation bei 3MRGN (ESBL-bildende Enterobacterales und 4MRGN (z. B. Carbapenem-resistente Enterobacterales)): Hier steigt Jahr für Jahr unaufhörlich weltweit die Inzidenz, denn das Reservoir des Darms ist unerschöpflich und die globale Transmission zunehmend. Bisher sind alle Versuche gescheitert, mittels bestimmter Antibiotika und/oder fäkalem Mikrobiomtransfer den Darm von resistenten Erregern zu befreien. Daher konnte in einer rezenten Leitlinie einer extra eingesetzten Expertenkommission der renommiertesten europäischen infektiologischen Gesellschaft ESCMID keine Empfehlung für ein spezielles Regime gegeben werden. Im Gegenteil, die Kollegen konnten nur feststellen, dass bisher keinerlei Wirksamkeit einer Darmdekolonisation von MRGN nachgewiesen wurde (29).

Farinas et al. haben wieder einen neuen Versuch gestartet, mit resistenten Erregern kolonisierte Patienten zu dekolonisieren (30). Diesmal waren nieren- bzw. lebertransplantierte Patienten das Kollektiv, welche mit ESBL-Bildnern (3MRGN) oder Carbapenem-resistenten Enterobacterales (4MRGN) besiedelt waren. An 5 spanischen Zentren wurden 105 Nieren- oder Lebertransplantierte Patienten im Rahmen einer multizentrischen, randomisierten, kontrollierten, open-label Studie eingeschlossen, bei denen entweder bereits vor der Transplantation oder innerhalb von 2 Wochen nach der OP die o. g. resistenten Erreger im Stuhl nachgewiesen wurden (80 % hatten 3MRGN, 20 % 4MRGN). Die Patienten wurden 1:1 randomisiert, um dann entweder oral 50 mg Colistin und 250 mg Neomycin jeweils 4x täglich für 14 Tage zu erhalten oder keine spezifische Intervention (kein Placebo, daher open-label-Design). Der primäre Endpunkt war jede Infektion durch die nachgewiesenen resistenten Erreger innerhalb von 30 Tagen nach Randomisierung. 105 Patienten (n = 53 in der Dekolonisationsgruppe (DT), n = 52 in der Nicht-Interventionsgruppe (NDT)) wurden eingeschlossen. Die Anzahl der durch MRE verursachten Infektionen waren in den beiden Gruppen nicht unterschiedlich (n = 5 vs. n = 7, p = 0,517, s. Abb. 6). Bei den unerwünschten Ereignissen entwickelten statistisch signifikant mehr Patienten in der DT-Gruppe (n = 12) als in der Nicht-Interventionsgruppe (n = 2, p = 0,005) Diarrhöen. Auch eine Colistinresistenz trat unter der Dekolonisationstherapie häufiger auf als in der Kontrollgruppe (n = 3 DT vs. n = 1 NDT). Die Autoren stellen fest, dass ein radikales Dekolonisationsregime keinen Einfluss auf den primären Endpunkt hatte, nämlich die Verhinderung

einer MRE-Infektion, aber unerwünschte Wirkungen und Resistenzentwicklung gehäuft in der Interventionsgruppe auftraten.

Characteristic	DT group ($N = 53$)	NDT group ($N = 52$)	RR (95% CI)	p
Patients with infections by MDR-E	5 (9.43)	7 (13.46)	0.70 (0.24–2.07)	0.517
Total number of infections by MDR-E	7 (13.21)[a]	9 (17.31)[b]		
Urinary	4 (7.56)	7 (13.46)	0.56 (0.17–1.80)	0.359
Abdominal	1 (1.89)	0	—	1.000
Bacteraemia	0	1 (1.92)	—	1.000
Surgical site infection	2 (3.77)	0	—	0.495
Skin and soft tissue infection	0	1 (1.92)	—	1.000
Rectal colonization 30 days after treatment	29 (54.72)	38 (73.08)	0.75 (0.56–1.01)	0.050
Colistin resistance	3 (5.66)	1 (1.92)	2.94 (0.32–27.39)	0.618
Adverse events related to treatment	14 (26.42)	2 (3.85)	6.87 (1.64–28.74)	0.001
Diarrhoea	12 (22.64)	2 (3.85)	5.89 (1.38–25.03)	0.005
Skin rash	1 (1.89)	0	—	1.000
Nausea and vomiting	1 (1.89)	0	—	1.000

Data are presented as *n* (%) unless otherwise indicated. CI, confidence interval; DT, decolonization-colistin/neomycin treatment; MDR-E, multidrug-resistant Enterobacterales; NDT, nondecolonization treatment; RR, risk ratio.

Abb. 6: Vergleich der oralen Dekolonisation (DT) vs. Nicht-Dekolonisation (NDT) bei transplantierten Patienten (Niere bzw. Leber). Farinas MC et al., Clin Microbiol Infect 2021;27:856-863 (30).

Kommentar: Es ist wie es ist: Eine orale Dekontamination von MRGN gelingt derzeit einfach nicht, egal was man auch versucht. Wie will man auch bis zu 10^{12} Bakterien/ml komplett niederwalzen? Dann kann einfach nicht gelingen. Und Infektionen, die sich aus der Kolonisation entwickeln, kann man auch nicht verhindern durch solche „Radikal-Darmkuren". Noch viel schlimmer ist die Rate an Durchfällen und die Resistenzentwicklung gegen Colistin im Interventionsarm, die dieses Dekolonisationsregime sowohl kurz- als auch langfristig als gefährlich disqualifizieren. Feuer (Antibiotikaresistenz) mit Feuer (noch mehr Antibiotika) zu behandeln, kann nicht gut ausgehen. Mal sehen, was als Nächstes versucht wird, ich werde berichten.

8.3.4 Neue Antibiotika

8.3.4.1 Delafloxacin und Oritavancin – Review zu 3 RCTs

Im Bereich der Weichgewebeinfektionen gibt es pharmakologisch interessante neue Antibiotika

Im Bereich von Haut- und Weichgewebeinfektionen finden sich überwiegend Resistenzen aus dem grampositiven Bereich. MRSA wird dabei weltweit am häufigsten nachgewiesen. In Deutschland ist die Prävalenz deutlich rückläufig, was an Dekolonisationsmaßnahmen, wahrscheinlich aber an einem natürlichen Burn-out des Erregers liegt. Global ist MRSA immer noch der am zweithäufigsten nachgewiesene resistente Erreger überhaupt. In einer rezenten Übersichtsarbeit wird diese Problematik aufgearbeitet und es werden neue therapeutische Optionen vorgestellt **(31)**. Der Hintergrund ist, dass einerseits die Anzahl der Krankenhausbetten europaweit in den letzten 10 Jahren um 20 % zurückgegangen ist, die Anzahl der > 65-Jährigen in der Bevölkerung aber entsprechend zugenommen hat. Der medizinische und ökonomische Schaden durch resistente Erreger ist erheblich (Abb. 7).

Delafloxacin ist ein neues Antibiotikum aus der Gruppe der Fluorchinolone. Das Wirkspektrum entspricht in etwa dem von Moxifloxacin (grampositiv, gramnegativ, Anaerobier) mit einer zusätzlichen Wirkung gegen MRSA. Die sehr gute Bioverfügbarkeit bedingt, dass es sich sowohl intravenös als auch oral gegeben stark im Weichgewebe anreichert. Geeignet ist das Medikament bei Weichgewebeinfektionen mit polymikrobieller (grampositiver und

gramnegativer) Verursachung und einem Nachweis/Risiko für MRSA. Beispiele wären Patienten mit Dekubitalgeschwüren aus Pflegeheimen oder Patienten mit antibiotisch vorbehandeltem infiziertem diabetischem Fuß. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Delafloxacin wurde in mehreren randomisierten klinischen kontrollierten Studien nachgewiesen, in denen das Medikament dem Vergleichspräparat nicht unterlegen war und hohe Heilungsraten aufwies. Bezüglich des Sicherheitsprofils fällt dabei auf, dass die vielfach kritisierten unerwünschten Wirkungen (u. a. QT-Zeitverlängerung) nicht häufiger bei Delafloxacin auftraten als in der Vergleichsgruppe. Nichtsdestotrotz wird man dies erst durch „real-life"-Evidenz und die langfristige Anwendung wirklich genau beurteilen können. Die orale Verabreichungsform erlaubt u. U. eine frühzeitige Entlassung aus dem Krankenhaus bei gleicher medizinischer Qualität, was auch ökonomisch betrachtet dann sinnvoll sein kann.

Oritavancin ist wie Dalbavancin ein Lipoglykopeptid mit einem Wirkspektrum ausschließlich im grampositiven Bereich unter Einschluss von MRSA, welches nur intravenös gegeben werden kann. Das besondere an beiden Produkten ist die extrem lange Halbwertszeit. Das bedeutet, dass die Substanzen nur einmal pro Woche (!) verabreicht werden. Es liegen auch für diese beiden Antibiotika große randomisierte klinische Studien für die Therapie von Haut- und Weichgewebeinfektionen vor, in denen die Substanzen einer Therapie mit Vancomycin bzw. Linezolid gegenüber gleichwertig waren. Im Weichgewebebereich wären Patienten mit verminderter Compliance (z. B. i. v.-Drogenabhängige) eine mögliche Indikation. Ein single-shot liegt derzeit bei etwa 1.000 Euro. Bei entsprechend frühzeitiger Entlassung aus dem Krankenhaus kann sich dies sogar „rechnen", wenn in dem freien Bett andere Patienten behandelt werden. In der Realität werden Oritavancin und Dalbavancin derzeit meist off-label verwendet bei Patienten mit langfristig antibiotisch zu behandelnden Infektionen (z. B. Osteomyelitis, Endokarditis). Hier macht sich der erhebliche Komfort für die Patienten (keine täglichen i. v.-Injektionen, sondern nur 1x pro Woche) sehr deutlich bemerkbar. Das Sicherheitsprofil der Substanz zeigte in den Zulassungsstudien keine Auffälligkeiten.

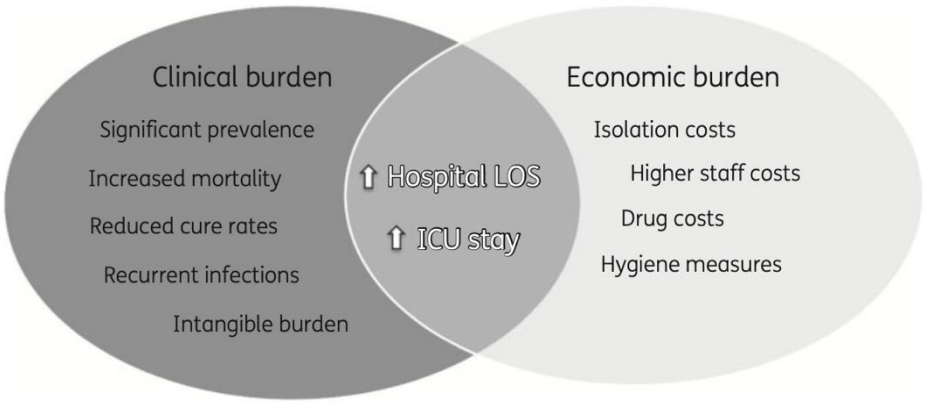


Abb. 7: Klinischer und ökonomischer Schaden von Infektionen durch resistente Erreger. Eckmann C et al., J Antimicrob Chemother 2021; 76 (Suppl 4):iv9-iv22 **(31)**.

Kommentar: Beide Antibiotika sind interessant: Delafloxacin wegen seines um MRSA erweiterten Spektrums und seiner oralen Verfügbarkeit könnte den stationären Aufenthalt bei Patienten mit Haut- und Weichgewebeinfektionen verkürzen, was im DRG-Zeitalter (und in der Pandemie) wichtig ist. Oritavancin und die anderen lang wirksamen Lipoglykopeptide werden ihre Indikation „off-

label“ im Bereich der Langzeittherapie schwieriger Infektionen (z. B. Osteomyelitis, Endokarditis) bekommen – und sind dort ebenfalls den bisherigen Substanzen in so wichtigen Merkmalen wie Compliance und Patientenzufriedenheit überlegen.

8.3.4.2 Cefiderocol – RCT

Die in vitro-Wirksamkeit gegenüber nahezu allen resistenten gramnegativen Erregern konnte in der Realität nur z. T. bestätigt werden

Cefiderocol ist das neueste unter den verfügbaren parenteralen Cephalosporinen. Über einen Catecholsubstituenten bindet das Molekül an Eisenionen und benutzt das Eisentransportsystem der Bakterien, um die äußere Zellmembran zu überwinden. Deshalb wird die Substanz auch als „trojanisches Pferd“ bezeichnet. Dadurch wird ein wichtiger Resistenzmechanismus – durch Porinverlust verminderte Penetration in die Bakterienzelle – umgangen. Da Cefiderocol gegen die meisten Betalaktamasen stabil ist, besitzt es gegen ein breites Spektrum gramnegativer Erreger, einschließlich Carbapenem-resistenter Stämme, eine hohe Aktivität. Enterobacterales, Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa und Stenotrophomonas maltophilia gehören zum Spektrum. Im klinischen Einsatz konnte Cefiderocol in der Dosierung 3 x 2 g täglich in einer randomisierten Studie bei durch gramnegative Erreger verursachter Pneumonie seine Nichtunterlegenheit gegenüber Meropenem (3 x 2 g pro Tag) unter Beweis stellen. In einer Studie mit Harnwegsinfektionen konnte sogar die Überlegenheit gegenüber der Vergleichssubstanz Meropenem festgestellt werden.

In einer weiteren Phase-III-Studie wurde der Fokus nicht auf die Erkrankung, sondern auf die Erreger gelegt (32). Der sog. CREDIBLE-CR-trial war eine randomisierte, open-label-Studie, in der erwachsene Patienten, die Infektionen durch Carbapenem-resistente Bakterien erlitten hatten, entweder mit der besten verfügbaren Therapie (best available therapy, BAT, in der Studie zu 66 % Colistin-basiert) behandelt oder mit Cefiderocol. 47 % (n = 78) der 150 eingeschlossenen Patienten lagen auf der Intensivstation zum Zeitpunkt der Randomisierung, 45 % (n = 67) hatten eine Pneumonie, 31 % eine Blutstrominfektion (n = 47). 95 % der Patienten hatten im Vorfeld bereits eine Antibiotikatherapie erhalten. Der primäre Endpunkt, klinische Heilung bei nosokomialer Pneumonie und Blutstrominfektion zum Zeitpunkt test of cure (TOC), war in beiden Gruppen statistisch nicht signifikant unterschiedlich (53 % vs. 50 %). Die Mortalität am Tag 14 (und auch 28) war jedoch in der Cefiderocol-Gruppe signifikant höher, sowohl für Pneumonie-Patienten (25 % vs. 11 %), als auch für BSI-Patienten (22 % vs. 7 %), aber nicht bei Patienten mit Harnwegsinfektionen (12 % vs. 40 %). Insbesondere bei Infektionen, die durch Acinetobacter baumannii verursacht wurden, schnitt Cefiderocol deutlich schlechter ab als die Vergleichstherapie.

Kommentar: Der RCT ist z. T. anders ausgegangen, als sich die Studiendesigner dies gedacht haben. Auch Cefiderocol ist kein Allheilmittel. Trotzdem ist es wichtig, für diese besonders schwer zu behandelnden Infektionen eine weitere Alternative zu haben. Die bisherigen Daten sprechen im Bereich der komplizierten Harnwegsinfektionen durch resistente Erreger für einen Einsatz von Cefiderocol. Den genauen Indikationsbereich von Cefiderocol kann man derzeit aber noch nicht festlegen. Wie es in dem zur Studie gehörigen

Kommentar in Lancet Infect Dis hieß: The Trojan horse has arrived – but will Troy fall?

8.3.4.3 Imipenem/Relebactam bei Peritonitis – RCT

Ein neues Antibiotikum mit einer erweiterten Wirkung gegen gramnegative resistente Erreger wurde in der Indikation Peritonitis unter kontrollierten Bedingungen geprüft

3MRGN und 4MRGN Enterobacterales sowie Pseudomonas spp. gehören zu den sog. „high priority pathogens" der WHO, also der Gruppe der Erreger, gegen die unsere derzeitigen Optionen ihre Wirksamkeit bereits verloren haben bzw. diese bald verlieren werden. Die Entwicklung und Zulassung neuer Antibiotika mit diesem kritischen Wirkspektrum wurde in den letzten Jahren stark befördert, sowohl von den Zulassungsbehörden als auch von der pharmazeutischen Industrie. Eines dieser Antibiotika ist Imipenem/Relebactam. Relebactam ist ein Nicht-beta-Laktam-Inhibitor der Ambler-Klasse A und C-Beta-Laktamasen. Das heißt auf gut deutsch, dass es gegen ESBL-Bildner (3MRGN), AmpC-Typ-Bildner (3MRGN) sowie einige Carbapenem-resistente Enterobacterales (z. B. KPC) und 4MRGN Pseudomonas-Stämme wirksam ist. Zugelassen ist es für die Behandlung der im Krankenhaus erworbenen Pneumonie sowie für „Infektionen mit aeroben Gram-negativen Erregern bei Patienten mit begrenzten Therapieoptionen", unter die auch die sekundäre Peritonitis fällt.

Kohno et al. haben nun in einer multizentrischen, open-label, nicht komparativen Phase-III-Studie den Einsatz der Substanz bei komplizierten intraabdominellen Infektionen (cIAI) und Harnwegsinfektionen (cUTI) geprüft (33). 1,25 g des Medikaments wurde alle 6 Stunden für 5–14 Tage intravenös verabreicht. Auch Fälle mit Sepsis wurden eingeschlossen. 81 Patienten (n = 37 cIAI, n = 44 cUTI) erhielten mehr als eine Dosis der Medikation und wurden ausgewertet. Die klinische Erfolgsrate am Ende der Therapie lag bei 85,7 % (cIAI) bzw. 100 % (cUTI). Alle Patienten mit Sepsis (n = 6) hatten einen Therapieerfolg aufzuweisen. Die am häufigsten beobachtete unerwünschte Wirkung war Übelkeit/Erbrechen (8,6 %). Die Autoren attestieren Imipenem/Relebactam ein vorteilhaftes Wirkungs- und Sicherheitsprofil bei cIAI und cUTI.

Kommentar: Endlich mal wieder eine indikationsbezogene Antibiotikastudie, d. h. es geht um Peritonitis bzw. Harnwegsinfektionen und nicht um 15 verschiedene Infektionen mit dem gleichen Erreger. In der Publikation wurden viele Patienten mit komplizierter Appendizitis eingeschlossen, dafür braucht man zumindest in Deutschland diese Substanz natürlich nicht. Ich sehe Imipenem/Relebactam eher als Produkt, das man z. B. bei postoperativer Peritonitis anwenden könnte, wenn bei Carbapenem-resistenten Erregern (Enterobacterales, Pseudomonas spp.) andere Therapiealternativen nicht mehr greifen. Ich fürchte, dies wird in Zukunft öfter passieren, als es uns und unseren Patienten lieb ist.

8.3.4.4 Aktuelle internationale Therapieempfehlungen für MRGN

Die renommierteste infektiologische Gesellschaft der Welt hat Empfehlungen für die Behandlung von Infektionen durch 3MRGN oder 4MRGN Enterobacterales bzw. Pseudomonas vorgelegt, in der alle verfügbaren neuen Substanze berücksichtigt werden

Wie schon unter 8.3.4.3 berichtet, gehören 3MRGN und 4MRGN Enterobacterales sowie Pseudomonas spp. zu den sog. „high priority pathogens“ der WHO, also der Gruppe der Erreger, gegen die unsere derzeitigen Optionen ihre Wirksamkeit bereits verloren haben bzw. diese bald verlieren werden. Daher hatte die amerikanische Zulassungsbehörde FDA (Food and Drug Administration) vor 10 Jahren das Ziel „10 for 20“ ausgegeben, also 10 neue Antibiotika bis 2020 zuzulassen. Das Ziel wurde fast erreicht, jedenfalls gibt es gerade im gramnegativen Bereich einige neue Substanzen (Ceftolozan/Tazobactam, Ceftazidim/Avibaktam, Imipenem/Relebactam, Meropenem/Vaporbactam und Cefiderocol), die die entsprechenden Studien durchlaufen haben und verfügbar sind. Daher war es an der Zeit, die Literatur aufzuarbeiten und aktuelle Empfehlungen zu geben. Dies hat unlängst die global angesehenste infektiologische Gesellschaft, die Infectious Diseases Society of America (IDSA) unter der Führung von Pranita Tamma getan **(34)**. Für folgende Erreger wurden Empfehlungen gegeben: ESBL-produzierende Enterobacterales (in Deutschland: 3MRGN), Carbapanem-resistente Enterobacterales (4MRGN), Metallo-Betalaktamase-bildende Enterobacterales (4MRGN) sowie Carbapenem-resistente Pseudomonas spp. (4MRGN). Die Empfehlungen wurden nicht nur erregerspezifisch, sondern auch indikationsspezifisch (z. B. Harnwegsinfektion, Pneumonie etc.) formuliert (Abb. 8). Bei den Carbapenem-resistenten Enterobacterales hat Ceftazidim/Avibaktam die bei weitem größte Menge an Daten von Patienten zu bieten, die in kontrollierte randomisierte Studien oder prospektive Beobachtungsstudien eingeschlossen wurden. Daher wird die Substanz in den Empfehlungen oft als erste Option genannt. Cefiderocol wird aufgrund der z. T. frustrierenden Daten aus dem CREDIBLE-CR-trial (s. 8.3.4.3) als Alternativsubstanz genannt. Insgesamt ist festzuhalten, dass die verfügbare Evidenz für eine „klassische“ Bewertung mit Evidenz- und Empfehlungslevel nicht ausreichte.

Source of Infection	**Preferred Treatment**	**Alternative Treatment** (first-line options not available or tolerated)
Cystitis	Ciprofloxacin, levofloxacin, trimethoprim-sulfamethoxazole, nitrofurantoin, or a single-dose of an aminoglycoside Meropenem[1] (standard-infusion): only if ertapenem resistant, meropenem susceptible, AND carbapenemase testing results are either not available or negative.	Ceftazidime-avibactam, meropenem-vaborbactam, imipenem-cilastatin-relebactam, and cefiderocol Colistin (only when no alternative options are available)
Pyelonephritis or cUTI[2]	Ceftazidime-avibactam, meropenem-vaborbactam, imipenem-cilastatin-relebactam, and cefiderocol Meropenem[1] (extended-infusion): only if ertapenem resistant, meropenem susceptible, AND carbapenemase testing results are either not available or negative.	Once-daily aminoglycosides
Infections outside of the urinary tract Resistant to ertapenem, susceptible to meropenem, AND carbapenemase testing results are either not available or negative	Meropenem[1] (extended-infusion)	Ceftazidime-avibactam
Infections outside of the urinary tract Resistant to ertapenem, meropenem, AND carbapenemase testing results are either not available or negative	Ceftazidime-avibactam, meropenem-vaborbactam, and imipenem-cilastatin-relebactam	Cefiderocol Tigecycline, eravacycline (intra-abdominal infections)
KPC identified (Or carbapenemase positive but identity of carbapenemase unknown[3])	Ceftazidime-avibactam, meropenem-vaborbactam, imipenem-cilastatin-relebactam	Cefiderocol Tigecycline, eravacycline (intra-abdominal infections)

Abb. 8: Empfehlungen zur antibiotischen Therapie von Carbapenem-resistenten Enterobacterales. Tamma PD et al., Clin Infect Dis 2021; 72:e169-e193 **(34)**.

Kommentar: Das Dokument heißt zurecht „guidance“ und nicht „guideline“, weil die verfügbare Evidenz nicht zu viel mehr reicht als zu allgemeinen Empfehlungen. Diese aber sind sauber recherchiert und aufgearbeitet. Von den neuen Antibiotika gibt es die derzeit beste verfügbare Evidenz für Ceftazidim/Avibaktam. Wichtig und richtig ist auch, dass die Toxizität des Colistins (Polymyxin B, man erinnere sich an 8.1.1.4) sehr gut belegt ist und das früher als Standard eingesetzte Präparat in den jetzigen Empfehlungen nicht mehr berücksichtigt wird.

8.4 Antimicrobial Stewardship im chirurgischen Alltag

8.4.1 Asymptomatische Bakteriurie und unkomplizierte Harnwegsinfektionen

8.4.1.1 Asymptomatische Bakteriurie antibiotisch behandeln? Beispiel Nierentransplantierte – RCT

Erregernachweis im Urin bei asymptomatischen Patienten - behandeln oder ignorieren?

Jeden Tag wird auf einer allgemeinchirurgischen Station oder in der Notaufnahme eine Erregerdiagnostik im Urin durchgeführt. Oft genug geschieht dies auch bei urologisch asymptomatischen Patienten, bei denen man insgesamt auf einer Infektquellensuche ist. Und vielfach wird jeder Erregernachweis auch antibiotisch behandelt. Doch ist dies auch sinnvoll, wenn keinerlei urologische Symptome vorliegen? Am Beispiel der Hochrisikogruppe immunsupprimierter transplantierter Patienten möchte ich dies mit Ihnen besprechen und Schlussfolgerungen für unser allgemeines Handeln zur Debatte stellen.

Bereits 2018 waren Coussement et al. (35) in einer Cochrane Review der Frage nachgegangen, ob bei Nierentransplantierten mit asymptomatischer Bakteriurie (definiert als bakterieller Nachweis von > 10^5 Kolonie-bildenden Einheiten (colony forming units, cfu) pro ml ohne klinische Symptome) eine eingeleitete Antibiotikatherapie einer abwartenden Therapie überlegen ist. Zielkriterien waren aufgetretene symptomatische Harnwegsinfektionen (Zystitis, Pyelonephritis, Prostatitis, Blutstrominfektion) innerhalb eines 1-jährigen Follow-Up-Zeitraums. Zwei RCTs und ein quasi-RCT wurden in die Analyse eingeschlossen. Es wurde kein signifikanter Effekt der Antibiotikagabe auf die Inzidenz symptomatischer Harnwegsinfektionen nachgewiesen (Risk ratio (RR) 1,02, 95 %-CI: 0,66–1,59). Die Autoren bemerkten aber, dass in den Studien nur wenige Patienten eingeschlossen worden waren (in drei Studien insgesamt nur 287 Patienten) und es vielfach zu Protokollverletzungen im Rahmen der RCTs gekommen war. Außerdem trat der primäre Endpunkt Pyelonephritis seltener als erwartet auf, so dass die Aussagekraft der Studien bezweifelt wurde.

Daher führte die Gruppe des Erstautors Coussement selbst eine wesentlich größere Studie durch und veröffentlichte sie unlängst **(36)**. Es handelte sich um eine multizentrische, randomisierte, open-label Studie die in 13 belgischen und französischen Transplantationszentren durchgeführt wurde an NTX-Patienten, die mehr als 2 Monate nach der Transplantation eine asymptomatische Bakteriurie entwickelten. 100 Patienten erhielten Antibiotika für 10 Tage, 99 keine Therapie. Die Gruppen unterschieden sich nicht bezüglich der biografischen und klinischen Parameter. In der Inzidenz subsequenter Harnwegsinfektionen (HWI) ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (27 % vs. 31 %, univariates Cox Modell, hazard ratio 0,83, 95 %-CI: 0,50–1,40, p = 0,49, Abb. 9). Interessanterweise wurden in der Antibiotikagruppe deutlich mehr nachfolgende Antibiotikatherapien durchgeführt als in der Kontrollgruppe. Diese zweite Episode einer symptomatischen HWI war deutlich häufiger durch resistente Bakterien verursacht. Einschränkend führen

die Autoren an, dass man die Ergebnisse nicht auf die Frühphase nach der NTX (ersten 2 Monate) übertragen kann, da diese Patienten laut Protokoll ausgeschlossen wurden. Sie schlussfolgern aber, dass eine Screenen-und-behandeln-Strategie in dem untersuchten Kollektiv keine Senkung symptomatischer HWI hervorruft; die Antibiotikatherapie erhöht den nachfolgenden Antibiotikagebrauch und fördert den Nachweis resistenter Erreger.

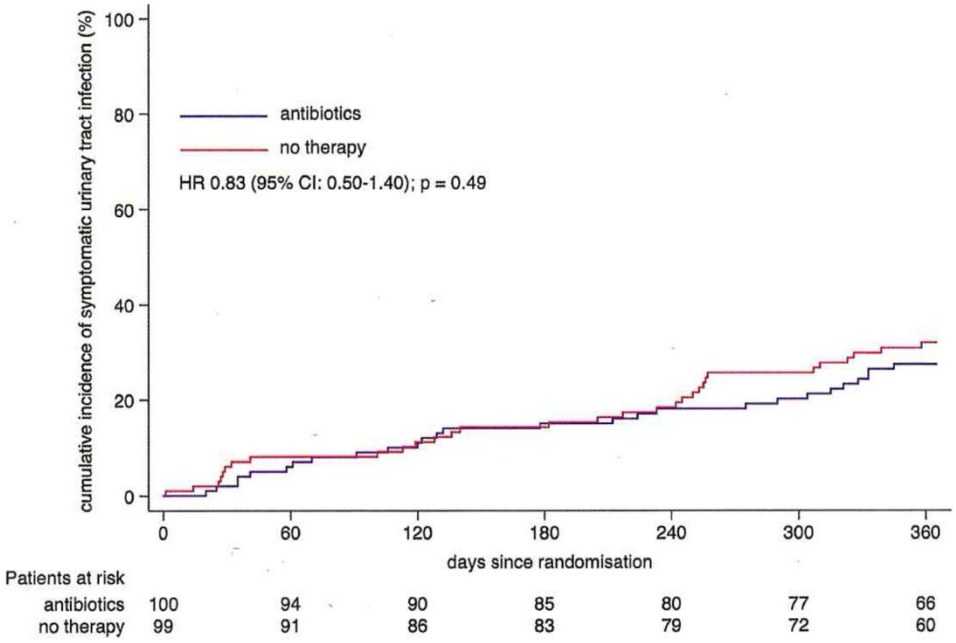


Abb. 9: Kumulative Inzidenz symptomatischer Harnwegsinfektionen. CI = Konfidenzintervall, HR = hazard ratio, p-Wert nach log-rank Test. Coussement J et al., Clin Microbiol Infect 2021;27:398-405 **(36)**.

Kommentar: Extrapolationen sind immer schwierig, aber wenn sogar bei immunsupprimierten Transplantierten eine Antibiotikatherapie einer asymptomatischen Bakteriurie gegenüber Placebo nicht überlegen ist, hat man wenig Argumente, in dieser Konstellation bei immunkompetenten allgemeinchirurgischen Patienten eine Antibiotikatherapie bei reinem Erregernachweis im Urin ohne Symptome zu empfehlen. Von Risikokonstellationen abgesehen (einliegende Katheter, Ureterstent, vesikoureteraler Reflux), spricht vieles dafür, in der Regel KEINE Antibiotika anzusetzen. Denn die Studie zeigt auch, dass der vermehrte Antibiotikagebrauch mit dem vermehrten Auftreten resistenter Erreger im Urin verbunden ist.

8.4.1.2 Uva Ursi-Extrakt vs. Fosfomycin bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen – RCT

Ist die pflanzliche Therapie von symptomatischem Harnwegsinfekt (HWI) wirklich der antibiotischen Therapie gleichwertig?

Gerade habe ich wieder über die Antibiotika „geschimpft“, weil sie in bestimmten (d. h. schlechten!) Indikationen keine Wirkung haben und darüber hinaus die Resistenzentwicklung befördern. Das wirft die Frage auf, ob man nicht zunehmend pflanzliche Stoffe auch bei symptomatischen HWI (= Erregernachweis + Klinik) anwenden sollte. Vielen von uns ist dieser

Gedanke in den sozialen Medien schon begegnet, in denen pflanzliche Extrakte, die antibakterielle Eigenschaften besitzen, regelrecht gefeiert werden. Uva ursi (UU)-Extrakte aus Cranberries werden antimikrobielle Effekte via Hydroquinone und Tannine zugeschrieben.

Aber wie ist es um die Wirksamkeit und Sicherheit in kontrollierten Studien bestellt? In der einzigen bisher publizierten randomisierten Studie wurde UU nur als „add-on" zu einer verzögerten Antibiotikatherapie bei Patientinnen mit unkomplizierten HWI hinzugefügt und zeigte keinen klinischen Effekt (37). Also führte die deutsche Arbeitsgruppe aus Würzburg, Göttingen und Hannover um Gagyor et al. (38) eine doppelblinde, randomisierte klinische Studie in 42 Hausarztpraxen durch: Frauen zwischen 18 und 75 Jahren mit mindestens 2 der folgenden Symptome wurden eingeschlossen: Dysurie, Harndrang, Pollakisurie und Schmerzen im Unterbauch. Risikokollektive wie z. B. Schwangere und Patientinnen mit Hinweis auf einen komplizierten HWI (z. B. Fieber, Sepsiszeichen) wurden ausgeschlossen. Die Patientinnen wurden in zwei Gruppen randomisiert: entweder 3 x 2 Tabletten UU (entspricht 105 mg Arbutin) für 5 Tage oder 3 g Fosfomycin als Einmalgabe und entsprechend Placebotabletten. Die zwei primären Outcome-Parameter waren die Anzahl antibiotischer Therapien zwischen Tag 0 und 28 unabhängig von der Indikation sowie die Symptomlast (definiert als Summe des täglich bestimmtem Symptom-Scores) zwischen Tag 0 und 7.

398 Patientinnen (UU = 207, Fosfomycin = 191) wurden randomisiert. Die Gruppen unterschieden sich nicht bezüglich der biografischen und klinischen Parameter. Die Anzahl der Antibiotikagaben lag in der UU-Gruppe um 63,6 % niedriger als in der Antibiotikagruppe (95 %-CI: 53,6–71,4 %; $p < 0{,}0001$). Der Symptom-Score lag in der UU-Gruppe signifikant höher als in der Fosfomycin-Gruppe (ratio 136,5 % (95 %-CI: 122,7–151,9, $p = 0{,}95$)). 8 Frauen entwickelten in der UU-Gruppe eine Pyelonephritis, 2 Patientinnen in der Fosfomycin-Gruppe (mean difference 2,8; 95 %-CI: 0,2–5,9; $p = 0{,}067$). Die Autoren schlussfolgern, dass die Behandlung eines unkomplizierten HWI bei Frauen mit UU zwar weniger Antibiotikagaben zur Folge hatte als eine Fosfomycintherapie; jedoch hatten die Patientinnen in der UU-Gruppe eine signifikant höhere Symptomlast und entwickelten deutlich häufiger komplizierte HWI.

Kommentar: Das ist eine sehr gut designte, sehr gut publizierte intersektorale Studie aus Deutschland! Gerade im Zusammenhang mit 8.4.1.1 (bei asymptomatischer Bakteriurie ist eine Antibiotikatherapie i. d. R. nicht indiziert) sollte man mich bei dieser Fragestellung nicht falsch verstehen: Der Einsatz von Antibiotika bei unkompliziertem bakteriellen HWI ist gerechtfertigt und sinnvoll, weil dies antibakteriell wirkt und die Beschwerden der Patienten effektiv behandelt. In den einfachen und klaren Worten des zur Arbeit angeforderten Kommentars der Herausgeber: „Antimicrobials are effective for treatment of uncomplicated urinary infection". Cranberries machen das entgegen vielen Gerüchten aus den Untiefen des Internets nicht so gut wie Fosfomycin. Das bestätigt erneut, dass Antibiotika, richtig angewendet, zu den wertvollsten Medikamentengruppen der Welt gehören.

8.4.2 Clostridioides-difficile-assoziierte Infektionen (CDI)

8.4.2.1 Protonenpumpeninhibitoren und Risiko für rekurrierende CDI – Metaanalyse

PPI stellen ein signifikantes Risiko für die Entwicklung einer rekurrierenden CDI dar

Eine CDI ist schon als Primär-Infektion mit einer erheblichen Krankheitslast für die betroffenen Patienten und Angehörigen verbunden. Etwa 25 % aller Patienten mit einer CDI erleiden darüber hinaus eine erneute, rekurrierende Infektion. Zu den evidenzbasiert gesicherten Risikofaktoren für eine solche CDI (entweder Rezidiv oder Neuinfektion) gehören ein Alter über 65 Jahre, Immunsuppression durch eine Grunderkrankung oder Iatrogen sowie eine schwer verlaufene erste CDI definiert als Sepsis, septischer Schock und/oder Intensivtherapie (39).

Auch die iatrogene Suppression der Magensäureproduktion durch die Gabe von Protonenpumpeninhibitoren (PPI) wird als Risikofaktor diskutiert. Bisherige Analysen (39) waren allerdings in ihrer Aussagekraft eingeschränkt wegen des Ausschlusses von Schlüsselstudien, der Fokussierung auf hospitalisierte Patienten, der Kombination mit Ergebnissen aus Studien mit H2-Rezeptorantagonisten und variabler Definitionen von rekurrierender CDI (rCDI). Daher ist es der Verdienst der Gruppe um D'Silva et al. aus der Harvard Medical School in Boston (40), das Thema mit strengen Kriterien in einer rezenten Metaanalyse aufgearbeitet zu haben. Eingeschlossen wurden Studienpatienten mit vorheriger CDI mit oder ohne Gabe von PPI und deren Assoziation zu einer rekurrierenden CDI (definiert als erneute CDI 14–90 Tage nach der initialen CDI). Unadjustierte und adjustierte odd ratios (OR) und 95 %-CI wurden mittels Zufallseffekt-Modell bestimmt. Natürlich erfolgten auch Subanalysen bezüglich der Studienqualität, des Follow-Ups und der der Outcome-Definitionen.

16 Studien (Fall-Kontroll-Studien, retrospektive und prospektive Kohortenstudien) mit insgesamt 57.477 Patienten wurden in die Metaanalyse eingeschlossen, von denen n = 6.870 PPIs erhielten. 24 % der Patienten mit PPI-Therapie gegenüber 18 % der Patienten ohne PPI-Gabe erlitten eine rCDI. Die Metaanalyse mittels unadjustierter OR zeigte ein deutlich erhöhtes rCDI-Risiko für die PPI-Gruppe (OR 1,69, 95 %-CI: 1,46–1,96). Die Restriktion auf multivariate Studien mit adjustierter OR zeigte den gleichen Effekt (OR 1,49, 95 %-CI: 1,12–2,00). Ein Publikationsbias wurde nicht identifiziert (Abb. 10). Die Autoren sehen ein deutlich erhöhtes Risiko für eine rCDI bei Patienten, die nach der ersten Episode einer CDI PPI erhalten und empfehlen eine strenge Indikationsstellung für PPI in dieser Patientengruppe.

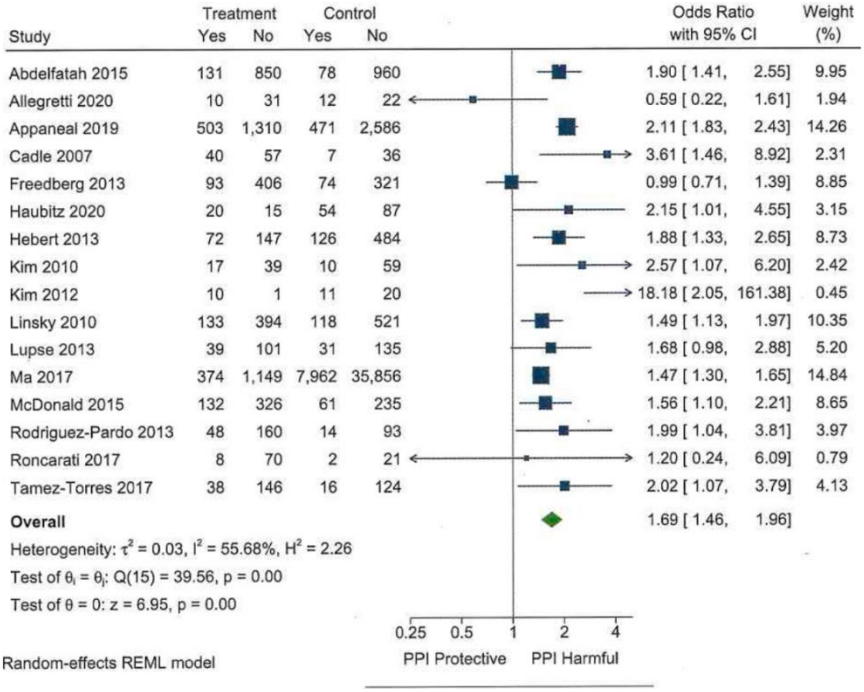


Abb. 10: Metaanalyse des assoziierten Risikos einer rekurrierenden CDI und der Gabe von Protonenpumpeninhibitoren. D'Silva KM et al., Clin Microbiol Infect 2021;27:693-703 (40).

Kommentar: Weitere Studien zu dem Thema sind meines Erachtens nicht notwendig. Kein Publikationsbias, nur moderate Heterogenität der Studien. Der „Diamant" in der Metaanalyse ist klar im Bereich „PPI harmful" (Abb. 10). Die Aussage ist deutlich: Nicht nur auf der Intensivstation, sondern auch auf der Normalstation sollte die Indikation zur Gabe von PPI streng gestellt werden. PPI sind keine Drops, die keine unerwünschten Wirkungen haben. Speziell bei Patienten, die schon eine CDI erlitten haben, sollte man mit der Verabreichung von PPI besonders zurückhaltend sein, um eine Rekurrenz nicht billigend in Kauf zu nehmen.

8.4.2.2 Aktuelle internationale Behandlungsleitlinie

Die renommierte amerikanische Fachgesellschaft IDSA stellt einen neuen Goldstandard in der Therapie von CDI vor

Die Standards in der Therapie von CDI haben sich in den letzten 5–10 Jahren deutlich verändert: Lange Zeit galt Metronidazol als State-of-the-art. Durch mehrere randomisierte klinische Studien konnte gezeigt werden, dass die Ergebnisse einer Initialtherapie mit Vancomycin oral unterlegen waren. Dann wurden mit Fidaxomicin (Makrozyklisches Antibiotikum mit gezielter Anti-C. difficile-Wirkung) und Bezlotoxumab (monoklonaler Antikörper gegen C. difficile Toxin B als Zusatz zu einer bestehenden Standard-Antibiotikatherapie) zwei weitere neue Substanzen zugelassen, die ihren Belastungstest im klinischen Alltag bestehen mussten. Da die täglichen Behandlungskosten dieser wertvollen neuen Medikamente aber wesentlich über denen von Vancomycin und Metronidazol lagen, war der Einsatz im klinischen Alltag limitiert. Erst durch Analysen der Kosteneffektivität wie die von Chen et al. (41) wurde klar, dass der höhere Preis pro Tag bei Fidaxomicin und partiell auch bei Bezlotoxumab durch die wesentlich niedrigere Rate an rekurrierenden CDI mehr als aufgewogen wird. Die Autorengruppe um Johnson et al. **(42)**, der

auch so renommierte Experten wie Mark Wilcox aus Leeds angehörten, hat nun im Auftrag der angesehensten infektiologischen Gesellschaft der Welt, der Infectious Diseases Society of America (IDSA), aktuelle Empfehlungen zur Therapie von CDI publiziert. Für diejenigen, die sich mit der Materie nicht so häufig beschäftigen, dürften vier Neuerungen von Bedeutung sein:

1. Metronidazol spielt praktisch keine Rolle mehr für die primäre Therapie einer CDI

2. Fidaxomicin ist der neue Behandlungsstandard für die Initialtherapie

3. Der fäkale Mikrobiomtransfer kommt erst bei der 2. Rekurrenz als Therapieoption hinzu

4. Der Einsatz des monoklonalen Antikörpers Bezlotoxumab als Zusatz zu einer bereits angesetzten Antibiotikatherapie sollte bei Risikokollektiven erwogen werden (s. Legende Abb. 11)

Im Einzelnen kann man auf Abb. 11 die abgestuften Therapieempfehlungen einsehen. Den Autoren ist aber auch klar, dass in vielen Ländern die gemessen an den reinen Tageskosten hochpreisigen Medikamente nicht verfügbar bzw. nicht einsetzbar sind. Daher wurde Vancomycin als Therapiealternative für Fidaxomicin aufgeführt.

Initial CDI episode	Preferred: Fidaxomicin 200 mg given twice daily for 10 days Alternative: Vancomycin 125 mg given 4 times daily by mouth for 10 days Alternative for nonsevere CDI, if above agents are unavailable: Metronidazole, 500 mg 3 times daily by mouth for 10–14 days
First CDI recurrence	Preferred: Fidaxomicin 200 mg given twice daily for 10 days, OR twice daily for 5 days followed by once every other day for 20 days Alternative: Vancomycin by mouth in a tapered and pulsed regimen Alternative: Vancomycin 125 mg given 4 times daily by mouth for 10 days Adjunctive treatment: Bezlotoxumab 10 mg/kg given intravenously once during administration of SOC antibiotics[a]
Second or subsequent CDI recurrence	Fidaxomicin 200 mg given twice daily for 10 days, OR twice daily for 5 days followed by once every other day for 20 days Vancomycin by mouth in a tapered and pulsed regimen Vancomycin 125 mg 4 times daily by mouth for 10 days followed by rifaximin 400 mg 3 times daily for 20 days Fecal microbiota transplantation Adjunctive treatment: Bezlotoxumab 10 mg/kg given intravenously once during administration of SOC antibiotics[a]

Abb. 11: Behandlungsempfehlung einer Clostrioides difficile-Infektion (CDI) gemäß den Empfehlungen der IDSA. [a] = erwägen bei Patienten > 65 Jahre, Immunsuppression, schwere CDI. Johnson S et al., Clin Infect Dis 2021;73:e1029-1044 **(42)**.

Kommentar: Die Studie zur Kosteneffektivität verschiedener Medikamente, die zur Therapie einer CDAD verschrieben werden können, hat wieder einmal gezeigt, dass es bei Infektionen um viel mehr als nur die Tageskosten eines Medikaments geht. Wichtige Aspekte wie die Verhinderung einer rekurrierenden CDI werden bei einer oberflächlichen Betrachtung unter den Tisch fallen. Die Empfehlungen der IDSA reflektieren diese Erkenntnisse und geben einen balancierten und exzellenten Überblick über die aktuelle Therapie von CDAD.

8.4.3 Antibiotika – ansetzen ist leichter als absetzen!

Antimicrobial-Stewardship-Programme auf dem Prüfstand

Bei Antimicrobial Stewardship (AMS) geht es um den verantwortlichen Gebrauch von antimikrobiellen Substanzen. Dieser soll befördert werden. Um das zu erreichen, müssen aktiv Maßnahmen ergriffen werden. Verschiedene Berufsgruppen werden adressiert: verschreibende Ärzte, Pflegekräfte, Patienten, AMS-Teams, Krankenhausmanager, Landwirte, pharmazeutische Unternehmen sowie Politiker. Es wird klar, dass einer allein das in keinem Krankenhaus der Welt stemmen kann. Es ist ein Projekt, das weit über den Rahmen des Krankenhauses hinausreicht. Es geht darum, dass der Zugang zu antimikrobiellen Substanzen allen ermöglicht wird, heute und in Zukunft.

Während hierzulande in vielen Kliniken Antimicrobial Stewardship-Programme (ASP) noch in den Startlöchern stehen oder erst vor kurzem begonnen haben, sind solche Programme insbesondere in den angelsächsischen Ländern schon seit über 10 Jahren etabliert. Daher konnte man bereits 2017 in einer Cochrane Review den positiven Einfluss von ASP auf Indikation, Präparat(e), Dosis, Applikation, Dauer und unerwünschte Effekte nachweisen (43).

Langford et al. haben nun im Rahmen einer ehrgeizigen prospektiven observationellen Single-center Studie über einen 8-Jahreszeitraum versucht herauszufinden, welche Schlüsselfaktoren (Interventionen des AMS-Teams) dazu beitragen, dass die Empfehlungen des AMS-Teams auch von der jeweiligen klinischen Disziplin vor Ort akzeptiert werden **(44)**. Ferner galt es herauszufinden, welche Disziplinen den Empfehlungen am ehesten und welche Empfehlungen besonders häufig nicht befolgt werden.

Über einen 8-Jahreszeitraum wurden fast 11.000 Therapieempfehlungen für fast 150 Kliniker gegeben. Die Empfehlungen wurden entweder persönlich mitgeteilt durch ein AMS-Team bestehend aus einem Pharmazeuten und/oder einem Arzt oder schriftlich übermittelt. Die häufigsten Empfehlungen waren: Reduktion der Dauer der Antibiotikatherapie (n = 2.796, 25 %), Beendigung der Therapie (n = 2.184, 20 %), Deeskalation (n = 1.876, 17 %) sowie Verlängerung der Therapiedauer (n = 1.176, 11 %). Insgesamt 82 % der Empfehlungen wurden innerhalb der ersten 24 Stunden nach Mitteilung übernommen (Abb. 12). Die Akzeptanzrate lag in der Gruppe der chirurgisch Tätigen signifikant niedriger als in der Gruppe der internistisch Tätigen (70 % vs. 86 %). Empfehlungen zu einer Reduktion des Antibiotikaverbrauchs hatten in der multivariaten Analyse deutlich niedrigere Akzeptanzraten (aOR 0,73; 95 %-CI: 0,64–0,84), während Empfehlungen zu einer Eskalation der Therapie sehr viel häufiger akzeptiert wurden (aOR 2,00;95 %-CI: 1,62–2,45).

Die Gründe für die Nicht-Befolgung einer Empfehlung wurden leider nicht erhoben, was eine methodische Schwäche der Arbeit darstellt.

So können die Autoren nur darüber spekulieren, dass die eher individuell und autoritär geprägte Einstellung, die starke Bevorzugung einer Intervention gegenüber dem Abwarten und persönliche Verantwortungs- und Versagensgefühle für die niedrige Zustimmungsrate im chirurgischen Bereich verantwortlich zu machen ist. Die Kollegen sehen einen Bedarf für die Anpassung ihrer Anstrengungen, um die Akzeptanz zu den Empfehlungen zu erhöhen.

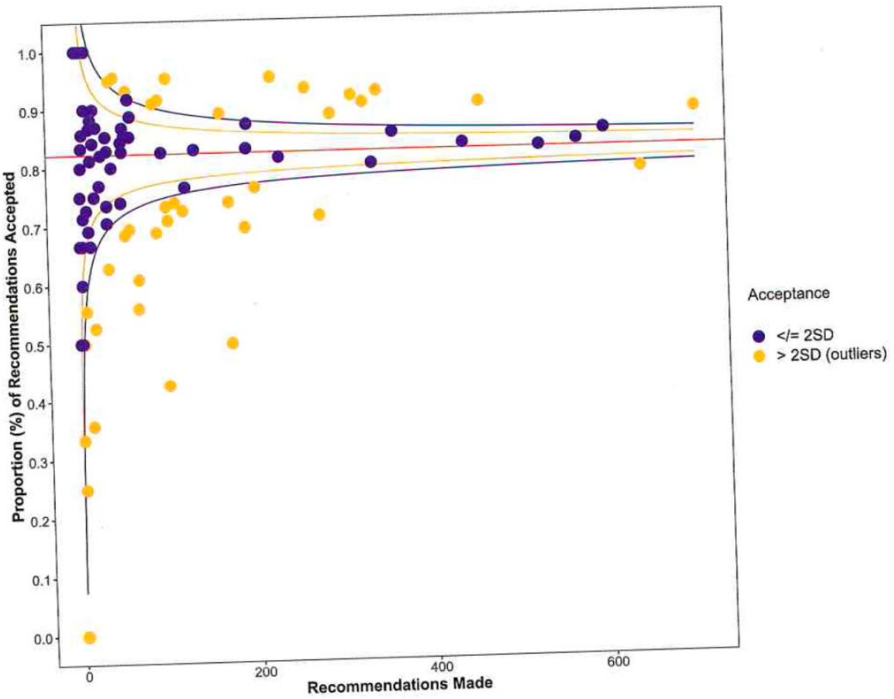


Abb. 12: Funnel plot des Anteils der von jedem Verschreibenden angenommenen Empfehlungen des AMS-Teams. Lila Punkte: Akzeptanz innerhalb von 2 Standardabweichungen.; orangene Punkte: außerhalb von 2 SD (= Outlier). Langford et al., Clin Microbiol Infect 2020;26:1638-1643 **(44)**.

Kommentar: Die Studie zeigt trotz ihrer methodischen Schwächen, dass nichts den persönlichen Kontakt zwischen klinisch Verantwortlichen und den Mitgliedern des AMS-Teams ersetzen kann. Speziell wir als chirurgisch Tätige können noch mehr als zuvor lernen, dass mehr (meistens: länger) Antibiotika nicht besser ist, sondern oft mittelbar (Resistenzentwicklung) und unmittelbar (Toxizität, CDI) für unsere Patienten negative Konsequenzen haben kann. Lassen Sie sich bitte auf den Dialog mit dem AMS-Team ein, es lohnt sich!

8.5 Literatur

1. Mueller TC, Loos M, Haller B et al. Intra-operative wound irrigation to reduce surgical site infections after abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis. Langenbeck Arch Surg 2015;400:167-181

2. Strobel RM, Leonhardt M, Krochmann A, Neumann K, Speichinger F, Hartmann L et al. Reduction of postoperative wound infections by antiseptica (RECIPE)? Ann Surg 2020;272:55-64

3. Fahrni GT, Vuille-Dit-Bille RN, Leu S et al. Five-year follow-up and recurrence rates following surgery for acute and chronic pilonidal sinus: a survey of 421 cases. Wounds 2016;28:20-26

4. Arslan NC, Degirmenci AK, Ozdenkaya Y, Terzi C. Wound irrigation with chlorhexidine gluconate reduces surgical site infection in pilonidal disease: single-blind prospective study. Surg Infect 2020;21:143-149

5. Allegranzi B, Bischoff P, de Jonge S et al. New WHO recommendations on preoperative measures for surgical site infection prevention: an evidence.based global perspective. Lancet Infect Dis 2016;16:e276-e287

6. Chen S, Chen JW, Guo B, Xu CC. Preoperative antisepsis with chlorhexidine versus povidone-jodine for the prevention of surgical site infection: a systematic review and meta-analysis. World J Surg 2020;44:1412-1424

7. Ceppa EP, Pitt HA, House MG et al. Reducing surgical site infections in hepato-pancreatobiliary surgery. HPB 2013;15:384-391

8. Maatman TK, Weber DJ, Timsina LR, Qureshi B, Ceppa EP, Nakeeb A et al. Antibiotic irrigation during pancreatoduodenectomy to prevent infection and pancreatic fistula: a randomized controlled trial. Surgery 2019;166:469-475

9. Eckmann C. Perioperative Antibiotikaprophylaxe. In: Schwenk W, Freys SM et al. (Hrsg.): Perioperative Medizin. Thieme Verlag, Stuttgart, 2017, 1. Auflage, S. 212-216

10. Yerra P, Sistla SC, Krishnaraj B, Shankar G, Kundra P, Sundaramurthi S. Effect of peri-operative hyperoxygenation on surgical site infection in patients undergoing emergency laparotomy: a randomized controlled trial. Surg Infect 2021;22:1052-1058

11. Tuuli MG, Liu J, Tita ATN et al. Effect of prophylactic negative pressure wound therapy vs standard wound dressing on surgical site infection in obese women after cesarean delivery – a randomized controlled trial. JAMA 2020;324:1180-1189

12. Norman G, Goh EL, Dumville JC, Shi C, Liu Z, Chiverton L et al. Negative pressure wound therapy for surgical wounds healing by primary closure. Cochrane Database Syst Rev 2020;CD009261

13. Andersson M, Kolodziej B, Andersson RE, STRAPPSCORE Study group. Randomized clinical trial of appendicitis inflammatory resonse score-based management of patients with suspected appendicitis. Br J Surg 2017;104:1451-1461

14. Andersson M, Kolodziej, Andersson RE. Validation of the Appendicitis Inflammatory Response (AIR) Score. World J Surg 2021;45:2081-2091

15. Di Saverio S, Podda M, De Simone B, Ceresoli M, Augustin G, Gori A et al. Diagnosis and treatment of acute appendicitis: 2020 update of the WSES Jerusalem guidelines. World J Emerg Surg 2020;15:27-44

16. Burini G, Cianci MC, Coccetta M, Spizzirri A, Di Saverio S, Coletta R et al. Aspiration versus peritoneal lavage in appendicitis: a meta-analysis. World J Surg 2021;16:44-62

17. Salminen P, Paajanen H, Rautio T, et al.. Antibiotic therapy vs appendectomy for treatment of uncomplicated acute appendicitis: the APPAC randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;313:2340-2348

18. Sippola S, Haijanen J, Grönroos J, Rautio T, Nordtsröm P, Ranatanen T et al. Effect of oral moxifloxacin vs intravenous ertapenem plus oral levofloxacin for treatment of uncomplicated acute appendicitis. JAMA 2021;325:353-362

19. Salminen P, Tuominen R, Paajanen H, et al. . Five-year follow-up of antibiotic therapy for uncomplicated acute appendicitis in the APPAC randomized clinical trial. *JAMA*. 2018;320:1259-1265

20. O`Leary DP, Walsh SM, Bolger J, Baban C, Humphreys H, O`Grady S et al. A randomized clinical trial evaluating the efficacy and quality of life of antibiotic-only treatment of acute uncomplicated appendicitis: results of the COMMA trial. Ann Surg 2021;274:240-247

21. Zizzo M, Castro Ruiz C, Zanelli M, Bassi MC, Sanguedolce F, Ascani S et al. Damage control surgery for the treatment of perforated acute colonic diverticulitis. Medicine 2020;99:48-57

22. Kafka-Ritsch, R, Zitt M, Perathoner A, Gasser E, Kaufman C, Czipin S et al. Prospectively randomized controlled trial on damage control surgery for perforated diverticulitis with generalized peritonitis. World J Surg 2020;44:4098-4105

23. Hajibandeh S, Hajibandeh S, Kelly A, *et al*. Irrigation versus suction alone in laparoscopic appendectomy: is dilution the solution to pollution? A systematic review and meta-analysis. *Surg Innov* 2018;25:174–82

24. Zhou Q, Shi Q, Yu X, Wang Z, Zhang J, Yang N et al. Effectiveness of intraoperative peritoneal lavage (IOPL) with saline in patient with intra-abdominal infections: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open 2020;10:e036273

25. Eckmann C, Isenmann R, Kujath P, Pross A, Rodloff AC, Schmitz FJ. Calculated parenteral initial treatment of bacterial infections: Intra-abdominal infections. GMS Infect Dis. 2020 Mar 26;8-17

26. Wang HJ, Xing XZ, Qu SN, Huang CL, Zhang H, Wang H et al. A randomized controlled trial comparing the efficacy of tigecycline versus meropenem in the treatment of postoperative complicated intra-abdominal infections. Ann Palliat Med 2021;10:1262-1275

27. Valentine AS, Dos Santos S, Goube F, Gimenes R, Decalonne M, Mereghetti L et al. A prospective multicentre surveillance study to investigate the risk associated with contaminated sinks in the intensive care unit. Clin Microbiol Infect 2021;27:1347.e9-1347.e14

28. Dadon Z, Ben-Chetrit E, Benjaminov O, Taha L, Wiener-Well Y, Belman D et al. The role of the computerized tomography in the cross-transmission of carbapenem-resistant Acinetobacter baumanii between hospitalized patients. Clin Microbiol Infect 2021;27:635e.1-635.e4

29. Taconelli E, Mazzaferri F, de Smet AM et al. ESCMID-EUCIC clinical guidelines on decolonization of multidrug-resistant Gran-negative bacteria carriers. Clin Microbiol Infect 2019; 25: 807-818

30. Farinas MC, Gonzalez-Rico C, Fernandez-Martinez M, Fortun J, Escudero-Sanchez R, Moreno A et al. Oral decontamination with colistin plus neomycin in solid organ transplant recipients colonized by multidrug-resistant Enterobacterales: a multicentre, randomized, controlled, open-label, parallel-group clinical trial. Clin Microbiol Infect 2021;27:856-863

31. Eckmann C, Tulkens P. Current and future options for treating complicated skin and soft tissue infections: focus on fluoroquinolones and long-acting lipoglycopeptide antibiotics. J Antimicrob Chemother 2021;76 (Suppl 4):iv9-iv22

32. Bassetti M, Echols R, Matsunaga Y, Ariyasu M, Doi Y, Ferrer R et al. Efficacy and safety of cefiderocol or best available therapy for the treatment of serious infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria (CREDIBLE-CR): a randomized, open-label, multicentre, pathogen-focused, descriptive, phase 3 trial. Lancet Infect Dis 2021;21:226-240

33. The safety and efficacy of relebactam/Imipenem/cilastatin in Japanes patients with complicated intra-abdominal or complicated urinary tract infection: a multicenter, open-label, noncomparative phase 3 study. J Infect Chemother 2021;27:262-270

34. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CL. Infectious Diseases Sosciety of America guidance on the treatment of Extended-Spectrum Betallactamase producing Enterobacterales (ESBL-E), Carbapenem-resistant Enterobacterales (CRE), and Pseudomonas aeruginosa with difficult-to-treat resistance (DTR-P. aeruginosa). Clin Infect Dis 2021;72:e169-e193

35. Coussement J, Scemla A, Abramowicz D, Nagler EV, Webster AC. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in kidney transplant recipients. Cochrane Database Syst Rev 2018;2:CD011357

36. Coussement J, Kamar N, Matignon M, Weekers L, Scemla A et al. Antibiotics versus no therapy in kidney transplant recipients with asymptomatic bacteriuria (BiRT): a pragmatic, multicentre, randomized controlled trial. Clin Microbiol Infect 2021;27:398-405

37. Moore M, Trill J, Simpson C, Webley F, Radford M, Stanton L et al. Uva-ursi extract and ibuprofen as alternative treatments for uncomplicated urinary tract infection in women (ATAFUTI): a factorial randomized trial. Clin Microbiol Infect 2019;25:973-980

38. Gagyor I, Hummers E, Schmiemann G, Friede T, Pfeiffer S, Afshar K et al. Herbal treatment with Uva Ursi extract versus fosfomycin in women with uncomplicated urinary tract infection in primary care: a randomized controlled trial. Clin Microbiol Infect 2021;27:1441-7

39. McDonald EG, Milligan J, Frenette C, Lee TC. Continuous proton pump inhibitor therapy and the associated risk of recurrent Clostridium difficile infection. JAMA Intern Med 2015;175:784-791

40. D`Silva KM, Mehta R, Mitchell M, Lee TC, Singhal V et al. Proton pump inhibitor use and risk for recurrent Clostridioides difficile infection: a systematic review and meta-analysis. Clin Microbiol Infect 2021;27:697-703

41. Chen J, Gong CL, Hitchcock MH, Holubar M et al. Cost-effectiveness of bezlotoxumab and fidaxomicin for initial Clostridioides difficile infection. Clin Microbiol Infect 2021;27:1448-1454

42. Johnson S, Lavergne V, Skinner AM, Gonzales-Luna AJ, Garey KW et al. Clinical practice guideline by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA): 2021 focused update guidelines on management of Clostridioides difficile infection in adults. Clin Infect Dis 2021;73:e1029-1044

43. Davey P, Marwick CA, Scott CL, Charani E, McNeill K, Brown E et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. Cochrane Database Syst Rev 2017;2:CD003543

44. Langford B, Nisenbaum R, Brown K, Chan A, Downing M. Antibiotics: easier to start than to stop? Predictors of antimicrobial stewardship recommendation acceptance. Clin Microbiol Infect 2020;26:1638-1643

9 DÜNN-/DICKDARM

9.1 Kolorektales Karzinom
9.1.1 Resektionsausmaß bei Kolonkarzinomen im Bereich der linken Kolonflexur – Ergebnisse einer Netzwerk-Metaanalyse
9.1.2 Primärtumorresektion + Chemotherapie versus alleinige Chemotherapie bei Patienten mit irresektabel metastasiertem kolorektalen Karzinom – Ergebnisse der randomisierten iPACS-Studie
9.1.3 Frühzeitige biochemische Diagnose einer Anastomoseninsuffizienz nach Rektumresektion – Ergebnisse der randomisierten GRECCAR-5-Studie
9.1.4 Frühzeitige Rückverlagerung eines protektiv angelegten Ileostomas – Ergebnisse einer Metaanalyse
9.1.5 Operative Verfahrenswahl beim Rektumkarzinom – Offen, laparoskopisch, robotisch oder transanal?
9.1.6 Rektumkarzinom mit endoskopischer Complete Response nach neoadjuvanter Therapie – Welche Bedeutung hat ein positives MRT?
9.1.7 Kurzzeit-Radiotherapie gefolgt von Chemotherapie und TME versus neoadjuvante Radiochemotherapie, TME und adjuvante Chemotherapie bei lokal fortgeschrittenem Rektumkarzinom – Ergebnisse der RAPIDO-Studie zur total-neoadjuvanten Therapie
9.1.8 Radiochemotherapie und Induktions- bzw. konsolidierende Chemotherapie als total-neoadjuvante Therapie für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Rektumkarzinom – Ergebnisse der randomisierten CAO-ARO-AIO-12-Studie
9.1.9 Neoadjuvante FOLFIRINOX-Chemotherapie gefolgt von präoperativer Radiochemotherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Rektumkarzinom – Ergebnisse der randomisierten UNICANCER-PRODIGE23-Studie
9.1.10 Radikale Resektion versus Organerhalt durch Kurzzeit-Radiatio gefolgt von transanaler Tumorresektion beim Rektumkarzinom im Frühstadium – Ergebnisse der randomisierten TREC-Studie

9.2 Sigmadivertikulitis
9.2.1 Die neue S3-Leitlinie Divertikelkrankheit/Divertikulitis
9.2.2 Vergleich der elektiven Sigmaresektion mit der konservativen Therapie bei chronisch-rezidivierender Sigmadivertikulitis – Ergebnisse der randomisierten Laser-Studie
9.2.3 Laparoskopische Lavage versus primäre Resektion bei perforierter Sigmadivertikulitis – Langzeitergebnisse des Skandinavian Diverticulitis Trial (SCANDIV)
9.2.4 Rezidivrisiko und Risiko einer Stomaanlage im Rahmen der Therapie der unkomplizierten Sigmadivertikulitis
9.2.5 Langzeit-urogenitale Funktion nach elektiver laparoskopischer Sigmaresektion: Ein Vergleich zwischen zentraler Gefäßabsetzung und peripherer Skelettierung

9.3 Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen
9.3.1 Einfluss der Biologioka-Therapie auf postoperative Komplikationen im Rahmen der Chirurgie von chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen
9.3.2 Kono-S-Anastomose bei Morbus Crohn – Ergebnisse einer Metaanalyse

9.3.3 Wann sollte eine ileocolische Anastomose bei Morbus Crohn mit einem Stoma protektiert werden?
9.3.4 Ist die stomafreie restaurative Koloproktomukosektomie eine „sichere“ Prozedur – Ergebnisse einer Metaanalyse
9.3.5 Das Risiko für eine Operation bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen nimmt über die Zeit der letzten Dekaden ab – Ergebnisse einer Metaanalyse populationsbasierter Studien

9.4 Akute Appendizitis
9.4.1 Technik des Appendixstumpfverschlusses bei akuter, unkomplizierter Appendizitis – Ergebnisse einer randomisiert-kontrollierten Studie
9.4.2 Einfluss der COVID-19-Pandemie auf die Behandlung der akuten Appendizitis – Ergebnisse einer Metaanalyse
9.4.3 Antibiotische Therapie versus Appendektomie bei akuter, unkomplizierter Appendizitis – Ergebnisse der COMMA-Studie
9.4.4 Notfallmäßige Appendektomie versus Intervall-Appendektomie bei perityphlitischem Abszess – Ergebnisse einer Metaanalyse

9.5 Literatur

Interessenkonflikte

Der Autor erklärt, dass er sich bei der Erstellung des Beitrages nicht von wirtschaftlichen Interessen leiten ließ. Er legt die folgenden potenziellen Interessenkonflikte offen:

Vortragstätigkeit: Falk-Foundation

9.1 Kolorektales Karzinom

9.1.1 Resektionsausmaß bei Kolonkarzinomen im Bereich der linken Kolonflexur – Ergebnisse einer Netzwerk-Metaanalyse

(1) Kolonkarzinome im Bereich der linken Kolonflexur sind vergleichsweise selten und machen etwa 10 % aller kolorektalen Karzinome aus (2). Aus chirurgisch-operativer Sicht ist die Lokalisation der Karzinome der linken Kolonflexur vor allem deswegen interessant, da sie sich im Bereich der „Wasserscheide“ des Stromgebietes der Arteria mesenterica superior (über Arteria colica media) und der Arterie mesenterica inferior befinden. Entsprechend können diese Tumore eine bidirektionale lymphatische Drainage in Richtung dieser beiden großen intestinalen Stromgebiete aufweisen. Entsprechend der onkologischen Prinzipien der kurativen Primärtumorresektion am Kolon konkurrieren unterschiedliche Resektionsausmaße für die Karzinome der linken Kolonflexur: Die subtotale Kolektomie (STK), die erweiterte Hemikolektomie rechts (EHKR), die Hemikolektomie links (HKL) und die Resektion der linken Kolonflexur (FRL). Das optimale Resektionsausmaß bei Karzinomen der linken Kolonflexur ist damit schwer zu definieren, und diese Fragestellung wird dadurch weiter kompliziert, dass vorangegangene (randomisiert-kontrollierte) Studien zur Chirurgie des kolorektalen Karzinoms meist Patienten mit dieser Tumorlokalisation explizit ausgeschlossen haben. Ziel der aktuellen Netzwerk-Metaanalyse war es daher, die vorhandene Literatur bezüglich der oben genannten Resektionsausmaße (STK, EHKR, HKL, FRL) beim Karzinom der linken Kolonflexur hinsichtlich Kurzzeitergebnissen und onkologischem Outcome auszuwerten. Hierzu wurden aus den bekannten medizinischen Datenbanken alle relevanten Originalpublikationen bis August 2020 extrahiert, die mindestens 2 der oben genannten Resektionsausmaße bei Patienten mit Kolonkarzinom der linken Flexur miteinander verglichen. Das Resektionsausmaß der jeweiligen Operationen war wie folgt definiert: Subtotale Kolektomie (STK): Resektion des rechtsseitigen Hemikolons, des Colon transversum und des linken Hemikolons bis in den Bereich des rektosigmoidalen Übergang unter Ligatur der Aa. ileocolica, colica media und mesenterica inferior; erweiterte Hemikolektomie rechts (EHKR): Resektion des rechtsseitigen Hemikolons, des Colon transversum und des proximalen linksseitigen Hemikolons bis zum mittleren Colon deszendens unter Ligatur der Aa. ileocolica, colica media und colica sinistra; Hemikolektomie links (HKL): Resektion des linken Colon transversum bis in den Bereich des rektosigmoidalen Übergangs unter Ligatur des linken Astes der A. colica media und der A. mesenterica inferior; Resektion der linken Kolonflexur (FRL): Resektion des linken Colon transversum bis in den Bereich des mittleren Colon deszendens unter Ligatur des linken Astes der A. colica media und der A. colica sinistra. Bezüglich dieser Resektionsausmaße wurden die eingeschlossenen Studien detailliert analysiert und das Resektionsausmaß in Anlehnung an die o. g. Definition der aktuellen Metaanalyse ausgewertet, unabhängig davon wie der Eingriff in der Originalpublikation bezeichnet bzw. klassifiziert wurde. Insgesamt konnten 10 Studien (alle nicht-randomisiert) der Jahre 2013–2020 mit N = 2.734 Patienten mit Karzinomen der linken Kolonflexur identifiziert werden: N = 109 Patienten im STK-Arm, N = 596 Patienten im EHKR-Arm, N = 928 Patienten im HKL-Arm und N = 1.101 Patienten im FRL-Arm. Der Anteil männlicher Patienten betrug 57,4 %, das mittlere Alter schwankte zwischen 63–74 Jahren und der Anteil laparoskopisch durchgeführter Operationen zwischen 11,2–85,3 %.

Perioperative Ergebnisse

Hinsichtlich der Anwendung minimalinvasiver Operationen (9 Studien, N = 2.734 Patienten ausgewertet) zeigte sich kein Unterschied zwischen den 4 Behandlungsarmen. Dieselben neun Studien werteten den Endpunkt „primäre Anastomose“ aus, wobei sich diesbezüglich ein Vorteil für die EHKL gegenüber der HKL zeigte (OR = 4,2; 95 %-KI: 1,3–18,0; p = 0,019). Der Endpunkt „Reoperationsrate“ wurde von 6 Studien mit N = 2.409 Patienten adressiert, wobei sich für die FRL die geringste und für die STK die höchste Reoperationsrate zeigte. In Bezug auf „postoperativer Ileus“ zeigte die Analyse das niedrigste Risiko für die FRL und das höchste Risiko einen Ileus zu erleiden für die EHKR. Das Risiko einer Anastomoseninsuffizienz (8 Studien mit N = 2.575 Patienten ausgewertet) war für die STC am geringsten und für die FRL am höchsten. Hinsichtlich des Endpunkts „perioperative Mortalität“ machten 7 Studien mit N = 2.461 Patienten Angaben, wobei sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den 4 Eingriffen zeigte (insgesamt höchste Mortalität bei der HKL).

Onkologische Ergebnisse

In Bezug auf die Lymphknotenausbeute (≥ 12 Lymphknoten) konnten 5 Studien mit N = 992 Patienten ausgewertet werden. Hierbei zeigten sich insg. keine Unterschiede in der Wahrscheinlichkeit ≥ 12 Lymphknoten zu entfernen zwischen den Operationsverfahren EHKR, HKL und FRL (keine Angabe zu STK). Die Lokalrezidivrate (6 Studien mit N = 663 Patienten ausgewertet, Stadium IV ausgeschlossen) unterschied sich zwischen den 4 OP-Techniken nicht signifikant, mit allerdings dem höchsten Risiko eines Lokalrezidivs für die FRL und dem niedrigsten Risiko für die STK. Ebenso fanden sich keine signifikanten Unterschiede in der Rate an Metastasierung zwischen den einzelnen Operationsverfahren (5 Studien mit N = 493 Patienten eingeschlossen). Daten zum krankheitsfreien Überleben, rezidivfreiem Überleben und progressionsfreiem Überleben wurden nur von 4 Studien berichtet. Somit war eine Metaanalyse hinsichtlich dieser Endpunkte nicht möglich. Die Einzelauswertung dieser Studien zeigte aber keinen signifikanten Unterschied zwischen FRL, HKL und EHKR in Bezug auf das krankheitsfreie Überleben. Das Gesamtüberleben (OS) wurde von 7 Studien mit N = 1.055 Patienten analysiert. Hierbei resultierte die STK im besten OS, gefolgt von HKL, FRL und EHKR.

Kommentar: Momentan gibt es hinsichtlich des Resektionsausmaßes bei Karzinomen der linken Kolonflexur keine verbindlichen Empfehlungen und ein „Goldstandard“ ist nicht etabliert. Die vorliegende Netzwerk-Metaanalyse zeigt nun erstmals und auf hohem Evidenzniveau, dass die 4 möglichen Resektionsverfahren für Karzinome der linken Kolonflexur (EHKR, HKL, STK und FRL) in einer vergleichbaren Lymphknotenausbeute und in vergleichbaren Überlebensdaten resultieren. Obwohl die EHKR mit einem höheren Risiko für ein postoperativen Ileus einherging, zeigte sich für dieses Resektionsausmaß eine höhere Rate an primärer Anastomose und ein (nicht-signifikanter) Trend zu einer niedrigeren Anastomoseninsuffizienzrate, verglichen mit den übrigen, limitierteren Resektionsverfahren.

Zur Erinnerung: Die S3-Leitlinie kolorektales Karzinom äußert sich im Kapitel „Radikalchirurgische Therapie des Kolonkarzinoms“ zum Resektionsausmaß bei Karzinomen des distalen Colon transversum und der linken Kolonflexur wie folgt: „Die Metastasierung verläuft hier nach rechts über die Arteria colica media, nach links über die Arteria colica sinistra. Somit wird die Arteria colica media

zentral, die Arteria colica sinistra am Abgang aus der Arteria mesenterica inferior abgesetzt. Ein Vorteil einer höheren Radikalität durch zentrale Absetzung der Arteria mesenterica inferior ist nicht belegt. Eine Kontinuitätswiederherstellung kann als Ascendo-Sigmoideostomie erfolgen. Wegen der Metastasierung über das große Netz Richtung große Magenkurvatur müssen entsprechend die linksseitigen Omentumanteile unter Dissektion der Arkade an der großen Magenkurvatur mit entfernt werden. Bei fortgeschrittenen Tumoren in diesem Bereich können auch Lymphknoten am linken Pankreasunterrand befallen sein, so dass auch diese vom Isthmus bis zum Pankreasschwanz disseziert werden.“ (Leitlinienprogramm Onkologie/S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom/Version 2.1/Januar 2019).

9.1.2 Primärtumorresektion + Chemotherapie versus alleinige Chemotherapie bei Patienten mit irresektabel metastasiertem kolorektalen Karzinom – Ergebnisse der randomisierten iPACS-Studie

(3) Das kolorektale Karzinom (CRC) stellt weiterhin weltweit eine der führenden krebsbedingten Todesursachen dar (4). Patienten mit Primärdiagnose des CRC im Stadium UICC IV haben meist eine irresektable Tumorerkrankung und können ausschließlich palliativ behandelt werden. Ist in dieser Situation der Primärtumor symptomatisch (Tumorstenose, Blutung), ist eine Primärtumorresektion (oder zumindest Stoma-Deviation) zweifelsohne indiziert. Für Patienten mit einem asymptomatischen Primärtumor in Anwesenheit einer irresektablen metastatischen Erkrankung ist die Behandlungsstrategie jedoch kontrovers. Während einige Autoren argumentieren, dass eine Primärtumorresektion in dieser Situation den Beginn der Chemotherapie verzögert und damit nachteilige Auswirkungen auf das Gesamtüberleben hat (5–7), argumentieren andere mit der Vermeidung der Gefahr von tumor-assoziierten Komplikationen unter der laufenden Chemotherapie und sprechen sich damit für eine Primärtumorresektion aus (8,9). In der Tat konnten einige jüngst publizierte Studien ein signifikant besseres Gesamtüberleben für Patienten mit Primärtumorresektion in der (asymptomatischen) palliativen Situation zeigen (8,10–13). Diese Studien waren jedoch sämtlich retrospektiv und hatten die damit einhergehenden Einschränkungen ihrer Aussagekräftigkeit. Ziel der aktuell vorgestellten multizentrischen, randomisiert-kontrollierten Phase-III-Studie war daher die Evaluation eines (möglichen) Überlebensvorteils der Primärtumorresektion (+ Chemotherapie) im Vergleich zur ausschließlich palliativen Chemotherapie bei Patienten mit asymptomatischem, aber irresektablen CRC im Stadium IV. Eingeschlossen waren Patienten im Alter zwischen 20–74 Jahren mit histologisch gesichertem Kolonkarzinom (inklusive Karzinomen des oberen Rektumdrittels) und irresektabler (aber asymptomatischer) metastatischer Erkrankung der Leber, Lunge, distanter Lymphknoten oder Peritonealkarzinose, die 1:1 in die jeweiligen Behandlungsarme randomisiert wurden: ausschließlich palliative Chemotherapie versus Primärtumorresektion + palliative Chemotherapie. Der operative Eingriff konnte laparoskopisch oder offen erfolgen. Die Chemotherapie beinhaltete in beiden Armen entweder mFOLFOX + Bevacizumab oder CapeOx + Bevacizumab. Im „chemotherapy alone“-Arm erfolgte die Primärtumorresektion im Falle von lokalen Tumorkomplikationen (Ileus, Blutung, Perforation). Zudem war es in beiden Behandlungsarmen möglich, eine Operation im Verlauf durchzuführen, wenn aufgrund von gutem Tumoransprechen auf die Chemotherapie eine R0-Resektion (Primärtumor + Metastasen) aussichtsreich erschien. Primärer Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben (OS), sekundäre Endpunkte beinhalteten das progressionsfreie Überleben (PFS),

adverse events, den Anteil der Patienten mit R0-Resektion der Tumorerkrankung und der Anteil der Patienten mit palliativer Primärtumorresektion. Insgesamt konnten zwischen Juni 2012 bis September 2019 aus 38 japanischen Zentren N = 84 Patienten in den „chemotherapy alone"-Arm und N = 81 Patienten in den „Primärtumorresektion (PTR) + palliative Chemotherapie"-Arm. Das mediane Zeitintervall zwischen Studieneinschluss und Therapiebeginn war 9 Tage (IQR 8–12) im Chemotherapie-Arm und 13 Tage (10–16) im PTR + Chemotherapie-Arm. Beide Behandlungsarme waren ausgeglichen hinsichtlich demographischer Daten, der klinischen T- und N-Kategorie und der Tumorlokalisation (Kolon und Rektosigmoid: 78 [93 %] im Chemotherapie-Arm and 75 [93 %] in the PTR + Chemotherapie-Arm). Die hauptsächliche (irresektable) Metastasenlokalisation stellte bei 120/165 Patienten (73 %) die Leber dar. Als im September 2019 die erste Interimsanalyse durchgeführt wurde (50 % der erwarteten events waren eingetreten, 160 Patienten eingeschlossen), wurde die Studie aufgrund des Votums des Data and Safety Monitoring Committee vorzeitig aufgrund von „futility" abgebrochen. Nach einem medianen Follow-up von 22,0 Monaten lag das mediane OS im PTR + Chemotherapie-Arm bei 25,9 Monaten (95 %-KI: 19,9–31,5) versus 26,7 % (95 %-KI: 21,9–32,5) im Chemotherapie-Arm (HR = 1,10; 95 %-KI: 0,76–1,59; p = 0,69). Auch eine aktualisierte Datenauswertung im November 2019 zeigte weiterhin keinen Unterschied im medianen OS zwischen beiden Behandlungsarmen (Chemotherapie-Arm: 26,4 Monate (21,9–32,1) versus PTR + Chemotherapie-Arm: 25,9 Monate (19,9–31,7), HR = 1,11; 95 %-KI: 0,78–1,58; p = 0,72). Ebenso war das mediane PFS für beide Behandlungsarme nicht statistisch signifikant unterschiedlich (Chemotherapie-Arm: 12,1 Monate (9,5–13,2) versus PTR + Chemotherapie-Arm: 10,4 (8,3–13,4); HR = 1,12; 95 %-KI: 0,81–1,55; p = 0,48). Insgesamt 11/84 Patienten des Chemotherapie-Arms (13 %) mussten im Verlauf aufgrund lokaler Tumorsymptome palliativ Primärtumor-reseziert werden. Adverse events (Grad 3 oder höher) traten häufiger bei Patienten mit Primärtumorresektion auf als bei Patienten im Chemotherapie-Arm (32/67 [48 %] versus 27/79 [34 %]). Die 30-Tagemortalität lag bei 4 % (4 %, 3 Patienten, alle aus dem PTR + Chemotherapie-Arm). Insgesamt 5/82 Patienten (6 %) aus dem Chemotherapie-Arm und 2/78 Patienten (3 %) aus dem PTR + Chemotherapie-Arm konnten aufgrund eines partiellen oder kompletten Ansprechens der metastatischen Erkrankung im Verlauf R0-reseziert werden.

Kommentar: In der Vergangenheit wurden mehrere retrospektive Arbeiten publiziert, die einen mutmaßlichen Vorteil der Primariusresektion in Anwesenheit von irresektablen Metastasen beim Kolonkarzinom vermuten ließen (8,10–12). Aufgrund fehlender Randomisierung der Patienten und unklarer Indikation, warum im Einzelfall die Primärtumorresektion erfolgte, unterliegen diese Ergebnisse jedoch einem hohen Bias (7,14). Die hier vorgestellte iPACS-Studie ist nun die erste randomisierte Studie, die die Frage der Primärtumorresektion bei irresektabel metastasiertem CRC adressiert. Die Ergebnisse bestätigen auf hohem Evidenzniveau, dass die zusätzliche upfront-Primärtumorresektion gegenüber der alleinigen palliativen Chemotherapie bei asymptomatischen Patienten mit inkurabel metastasiertem CRC wohl doch keinen Überlebensvorteil bringt. So lag das mediane Gesamtüberleben bei etwas mehr als 24 Monaten, unabhängig davon, ob die Patienten direkt palliativ mit Chemotherapie therapiert wurden oder zuvor eine Primärtumorresektion erhalten hatten. Die Studie wurde im Verlauf frühzeitig abgebrochen, als sich abzeichnete, dass die Patienten des PTR + Chemotherapie-Arm keinen Überlebensvorteil gegenüber der alleinigen palliativen Chemotherapie haben. Auf der anderen Seite zeigten

sich bei ersteren eine höhergradige Chemotherapie-assoziierte Morbidität, und therapieassoziierte Mortalität trat ausschließlich perioperativ (also bei operierten Patienten) auf. Darüber hinaus wird das Argument, mit einer Primärtumorresektion mögliche tumor-assoziierte Komplikationen unter der laufenden Chemotherapie zu vermeiden, durch die vorliegende Auswertung zerstreut. So zeigen die Daten, dass bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten im Chemotherapie-Arm (87 %) im Verlauf keine Symptome seitens des Primärtumors auftraten, die zur (palliativen) Resektion gezwungen hätten. Die Studie schlussfolgert somit, dass die palliative Primärtumorresektion bei irresektabel metastasiertem CRC gegenüber der alleinigen palliativen Chemotherapie für die Patienten keinen Überlebensvorteil bietet und somit nicht länger als „standard of care“ für diese Patienten angesehen werden kann.

9.1.3 Frühzeitige biochemische Diagnose einer Anastomoseninsuffizienz nach Rektumresektion – Ergebnisse der randomisierten GRECCAR-5-Studie

(15) Die Anastomoseninsuffizienz (AI) und konsekutive pelvine Sepsis stellten mit einer Häufigkeit von bis zu 15 % bekannte Major-Komplikationen nach onkologischer Rektumchirurgie dar. Die Manifestation einer Anastomoseninsuffizienz ist dabei variabel und reicht von subklinischen Verläufen (unter Stoma-Protektion) bis hin zu lebensbedrohlichen septischen Konstellationen. Darüber hinaus wurde jüngst nachgewiesen, dass das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz die onkologischen Ergebnisse des Eingriffs ungünstig beeinflusst (16–18). Eine möglichst frühzeitige Detektion bei Anastomoseninsuffizienz und Einleitung einer entsprechenden Therapie/Intervention ist damit in vielerlei Hinsicht wichtig für das Outcome der Patienten. Das C-reaktive-Protein (CRP) ist ein in der klinischen Routine weit verbreiteter Marker zur Detektion von postoperativen infektiologischen Komplikationen, wie der Anastomoseninsuffizienz. Die Aussagekraft des CRP-Wertes in diesem Kontext konnte jüngst durch die PREDICT-Studie bestätigt werden (19). Ziel der aktuellen *post-hoc*-Analyse der Daten der GRECCAR-5-Studie war daher die Untersuchung, ob eine frühzeitige „biochemische“ Diagnose einer Anastomoseninsuffizienz zusammen mit einem proaktiven Management die potenziellen onkologischen Nachteile dieser Komplikation abmildern kann. Für die vorliegende Auswertung wurden die Daten der multizentrischen, randomisierten Phase-III-Studie GRECCAR-5 (The French Research Group of Rectal Cancer Surgery) im Sinne der *post-hoc*-Analyse herangezogen, da das Studienprotokoll die routinemäßige Bestimmung des CRP-Wertes an den postoperativ Tagen 3–4 und 6 vorsah (20). Um den Grad und das Ausmaß der AI und dessen Einfluss auf das onkologische Outcome nach Rektumresektion mit TME zu evaluieren, wurden die Patienten in 4 Gruppen kategorisiert: 1. keine AI, 2. „biochemische“ (subklinische) AI (CRP-Wert > 100 mg/l innerhalb von 4 Tagen postoperativ, keine relevanten klinischen Zeichen), 3. klinisch manifeste AI (relevante klinische Zeichen der AI bis zum 14. postoperativen Tag: Fieber, Entleerung von Luft, Pus oder Stuhl über die Drainage) und 4. radiologische AI (radiologischer Nachweis einer AI durch Kontrastmittelaustritt ohne relevante klinischen Zeichen). Zudem wurden alle biochemischen und klinisch relevanten AI mittels CT bestätigt. Primärer Endpunkt der Studie war das 3-Jahres-krankheitsfreie-Überleben (3-J-DFS), sekundäre Endpunkte beinhalteten das 3-Jahres-Gesamtüberleben (OS), das 3-Jahres-metastasenfreie-Überleben (DRFS) und das 3-Jahres-rezidivfreie-Überleben. Insgesamt standen innerhalb der GRECCAR-5-Studie onkologische Ergebnisse von 449 Patienten (medianes Alter 65 Jahre (range: 26–91)) zur

Verfügung. Die AI-Rate lag bei 24,7 % (N = 111 Pat.) und wurde im medialen 12 Tage postoperativ (range: 3–183) diagnostiziert. In 11,7 % der Fälle handelte es sich um eine biochemische AI, in 49,5 % d. F. um eine klinisch manifeste AI und in 38,7 % um eine radiologische AI (entsprechend der o. g. Definitionen). Die Mehrzahl der Patienten mit AI (69/111, 62,2 %) bedurften einer chirurgischen oder radiologischen Intervention. Die Gesamtmortalität der Studie lag bei 0,7 % (4 % bei Patienten mit AI und 0,3 % bei Patienten ohne AI).

Das mediane Follow-up der Studie lag bei 43 Monaten (0–80). Die Rate an Tumorrezidiven betrug insgesamt 22,4 %; 6,1 % Lokalrezidive und 18,3 % Metastasierungsrate. Dabei zeigte sich, dass eine klinische manifeste AI mit einem signifikant schlechteren 3-J-DFS assoziiert war, als ein biochemische, radiologische oder keine AI (47,5 % versus 78,8 % versus 72,1 % versus 78,3 %, p = 0,002). Auch das 3-J-OS und das DRFS wurden durch das Auftreten einer klinisch manifesten AI signifikant negativ beeinflusst (p = 0,003). Ebenso zeigte sich bei Patienten mit klinischer AI ein reduziertes 3-Jahres-lokalrezidivfreies-Überleben (wenn auch knapp nicht signifikant), verglichen mit Patienten mit biochemischer, radiologischer oder keiner AI (70 % versus 89 % versus 88 % versus 90 %, p = 0,075).

Kommentar: Die Ergebnisse dieser Arbeit bestätigen bekannte Literaturdaten, dass eine AI nach TME ein unabhängiger Prädiktor eines schlechteren onkologischen Outcomes darstellt. Die Daten zeigen darüber hinaus, dass hier der Schweregrad der AI eine Rolle spielt: Klinisch manifeste AI zeigen ein signifikant schlechteres Outcome als subklinisch verlaufende AI (biochemisch oder radiologisch). Auf der anderen Seite belegen die GRECCAR-5-Studie, dass Patienten mit einer biochemischen AI, frühzeitig diagnostiziert über die routinemäßige CRP-Bestimmung, ein vergleichbares onkologisches Outcome haben, wie Patienten ohne AI. Dies lässt eindeutig vermuten, dass eine frühzeitige Detektion einer AI durch gut etablierte, Routine-Laborparameter (hier vor allem das CRP) einen signifikanten Einfluss auf die Langzeit-onkologischen Ergebnisse nehmen kann.

9.1.4 Frühzeitige Rückverlagerung eines protektiv angelegten Ileostomas – Ergebnisse einer Metaanalyse

(21) Die Anastomoseninsuffizienz (mit ihren auch onkologischen Folgen, s. oben) stellt eine der Hauptkomplikationen nach Rektumresektion dar. Mit dem Ziel, die Schwere dieser Komplikationen zu reduzieren und eine pelvine Sepsis mit Revisionspflichtigkeit zu vermeiden, wird nach tiefer Rektumresektion die Anlage eines temporären Deviations(ileo)stomas von der S3-Leitlinie empfohlen. Die Stomarückverlagerung wird hierbei in der Regel nach (8–)12 Wochen nach vorangegangener Rektumresektion durchgeführt. Das (Ileo)Stoma selbst ist jedoch mit einer nicht unerheblichen Morbidität (Elektrolytentgleisung, Nierenversagen etc.) assoziiert und geht mit einer reduzierten Lebensqualität einher. So liegt die in randomisiert-kontrollierten Studien berichteten Morbidität des Ileostomas zwischen 2,9–62,2 % (22) und nimmt mit der Dauer bis zur Ileostomarückverlagerung sogar noch zu (23). Aus diesem Grund wurde von einigen Autoren eine frühzeitige Stomarückverlagerung als ein sicheres Verfahren herausgearbeitet und vorgeschlagen (24), um die mittelfristigen Folgen des Stomas zu vermeiden, seinen protektiven Effekt auf die direkte Anastomosenheilung aber zu behalten. Trotzdem konnte sich eine frühzeitige Stomarückverlagerung bisher nicht (flächendeckend) etablieren. Ziel der

aktuellen Metaanalyse war es daher, die „Sicherheit“ einer frühzeitigen Stomarückverlagerung auf hohem Evidenzniveau zu beurteilen. Hierzu wurden aus den bekannten medizinischen Datenbanken alle relevanten Originalpublikationen extrahiert, denen Ergebnisse zu postoperativen Komplikationen nach frühzeitiger Stomarückverlagerung eines protektiv angelegten Stomas (early closure, EC) versus Standard-Rückverlagerung (standard closure, SC) nach durchgeführter Rektumresektion zu entnehmen waren. Hierbei war EC definiert als eine Rückverlagerung ≤ 6 Wochen, wohingegen eine spätere Rückverlagerung (> 6 Wochen) als SC definiert war. Eingeschlossen waren ausschließlich randomisiert-kontrollierte Studien. Primärer Endpunkt der Studie war die Rate an Major-Komplikationen, entsprechend Clavien-Dindo ≥ Grad III (25) sowie Anastomoseninsuffizienzrate. Sekundäre Endpunkte beinhalteten die postoperative Morbidität, die Dauer des stationären Aufenthaltes, die Reoperationsrate und die Mortalität. Insgesamt konnten 6 randomisiert-kontrollierte Studien (4 Studien multizentrisch) der Jahre 2008–2019 mit N = 528 Patienten identifiziert werden: N = 269 Patienten nach EC und N = 259 Patienten nach SC. Der Rekrutierungszeitraum der Studien lag zwischen 2001–2017. In der EC-Gruppe erfolgte die Stomarückverlagerung in 5 von 6 Studien nach 8–11 Tagen, in der übrigen Studie im Median nach 34 Tagen. Das Zeitintervall bis zur Stomarückverlagerung in der SC-Gruppe lag hingegen zwischen 57–250 Tagen. Die Rate an Major-Komplikationen war mit 5,2 % versus 3,6 % vergleichbar für Patienten nach EC versus SC (relatives Risiko (RR) = 1,12; 95 %-KI: 0,33–3,79; p = 0,86). Auch die Rate an Anastomoseninsuffizienzen war für Patienten nach EC versus SC vergleichbar (3,3 % versus 3,5 %; RR = 0,89; 95 %-KI: 0,29–2,75; p = 0,83). Die Gesamtmorbidität betrug in der EC-Gruppe 20,1 % und in der SC-Gruppe 18,9 % und unterschied sich damit ebenfalls nicht signifikant zwischen beiden Gruppen (RR=1,13; 95 %-KI: 0,66–1,93; 0,66). Ebenso war die Reoperationsrate mit 5,9 % versus 3,9 % nicht unterschiedlich für Patienten nach EC oder SC (RR = 1,35; 65 %-KI: 0,62–2,96; p = 0,45). Eine Mortalität in Zusammenhang mit der Stoma-Rückverlagerung wurde von keiner der eingeschlossenen Studien beobachtet, sodass diesbezüglich keine Metaanalyse möglich war. In einer Subgruppen-Analyse von 3 Studien, die eine sehr frühe Stomarückverlagerung (≤ 3 Wochen nach Indexoperation) mit der SC verglichen, konnte in Bezug auf die oben genannten Endpunkte ebenfalls kein signifikanter Unterschied zum Standardvorgehen nachgewiesen werden.

Kommentar: Die aktuelle Studie zeigt auf höchstem Evidenzniveau, dass eine frühe oder sogar sehr frühe (≤ 3 Wochen nach Indexoperation) Rückverlagerung eines protektiv angelegten Stomas nach durchgeführter Rektumresektion mit unauffälligem postoperativem Verlauf (und radiologisch verifiziert unauffälliger Anastomose) im Vergleich zum Standardzeitpunkt der Rückverlagerung (= 12 Wochen) nicht mit einer höheren Rate an postoperativen Komplikationen einhergeht. Eine frühzeitige Stomarückverlagerung könnte vielmehr helfen, die mit dem Stoma assoziierten physischen und psychischen Belastungen des Patienten zu reduzieren. Die EC ist darüber hinaus ein interessantes Konzept im Rahmen der nunmehr häufiger durchgeführten total-neoadjuvanten Therapie (TNT). Da bei diesem Konzept keine postoperative/adjuvante Chemotherapie mehr durchgeführt wird – ein Zeitfenster in dem eine Stomarückverlagerung verständlicherweise nicht durchgeführt wurde – wären Patienten im Rahmen des TNT-Konzeptes gute Kandidaten für eine frühe Stomarückverlagerung.

Bereits auf dem Update 2018 konnten wir zu dieser Fragestellung eine prospektiv-randomisierte Studie vorstellen, die die frühzeitige Stoma Rückverlagerung (nach 8–13 Tagen) mit dem Standardvorgehen (nach 3 Monaten) verglich, und

die in die oben genannte Metaanalyse mit einging (24). Unter Einschluss von 112 Patienten (55 versus 57 Patienten) zeigte diese Studie, dass verglichen mit dem Standardvorgehen, die frühzeitige Stomarückverlagerung in einer signifikant reduzierten Rate an Gesamtkomplikationen bis 12 Monaten resultiert (Interventionsgruppe: 1,24 versus Kontrollgruppe: 2,88; OR = 0,42; 95 %-KI: 0,15–0,42; p < 0,001). Die Studie bestätigte darüber hinaus die aus dem klinischen Alltag bekannte Beobachtung, dass es in der Regel nicht bei den geplanten 3 Monaten bis zur Stoma-Rückverlagerung bleibt: So erfolgte sogar unter den hier vorliegenden Studienbedingungen in der Kontrollgruppe die Stomarückverlagerung erst nach ca. 5 Monaten.

9.1.5 Operative Verfahrenswahl beim Rektumkarzinom – Offen, laparoskopisch, robotisch oder transanal?

(26) Die total-mesorektale Exzision (TME) ist der leitliniengerechte operative Therapiestandard des Rektumkarzinoms des mittleren und unteren Rektumdrittels. Die TME basiert auf dem Prinzip der en bloc-Entfernung des Rektums und Mesorektums, zusammen mit der umgebenden, intakten mesorektalen Fascie (27). Traditionell wurde die TME als offener Eingriff (OpTME) durchgeführt, in den vergangenen 1–2 Dekaden haben sich jedoch minimalinvasive Operationstechniken auch im Bereich der Rektumkarzinomchirurgie mehr oder weniger flächendeckend etablieren können: die laparoskopische TME (LapTME), die robotische TME (RoTME) und die transanale TME (TaTME). Je nach betrachtetem Endpunkt (onkologisch, Operationszeit, Präparatequalität, funktionelle Ergebnisse, etc.) hat jede dieser Techniken Vor- und Nachteile, die bei der Verfahrenswahl gegeneinander abgewogen werden müssen. Da ein „optimaler“ Therapiestandard schwer zu definieren ist, war es Ziel der aktuellen Netzwerk-Metaanalyse, die existierende Evidenz hinsichtlich der verschiedenen operativen TME-Verfahren aufzuarbeiten. Hierzu wurden aus den bekannten medizinischen Datenbanken alle relevanten Originalpublikationen zur gegebenen Fragestellung bis Januar 2020 extrahiert. Eingeschlossen waren Studien in englischer Sprache, die folgende Einschlusskriterien erfüllten: (i) Patienten mit nachgewiesenem Rektumkarzinom, (ii) Vergleich der unterschiedlichen TME-Modalitäten und (iii) Auswertung klinischer, onkologischer und chirurgischer Endpunkte in Bezug auf die OP-Technik. Primärer Endpunkt der Metaanalyse war das onkologische Outcome, gemessen an Lokalrezidivrate, Metastasierungsrate, krankheitsfreiem (DFS) und Gesamtüberleben (OS). Sekundäre Endpunkte beinhalteten pathologisches Outcome, intraoperative Ergebnisse, Rekonvaleszenz und operative Morbidität. Insgesamt konnten 36 Studien (7 davon multizentrisch) der Jahre 2002–2019 mit kumulativ 5.845 Patienten für die Metaanalyse identifiziert werden: N = 2.207 Patienten in der OpTME-Gruppe, N = 3.072 Patienten in der LapTME-Gruppe, N = 388 Patienten in der RoTME-Gruppe und N = 178 Patienten in der TaTME-Gruppe. Diese Studien schlossen Patienten aus dem Zeitraum 1997–2018 ein. Die Studiengröße der einzelnen Studien schwankte zwischen 28–1.103 Patienten.

<u>Onkologische Ergebnisse der einzelnen TME-Verfahren</u>

Verglichen mit der LapTME waren das DSF und OS nach OpTME (DSF: HR = 1,0, 95 %-KI: 0,91–1,2; OS: HR = 0,96 (95 %-KI: 0,85–1,1)) und RoTME (DFS: HR = 1,10; 95 %-KI: 0,66–1,6; OS: HR = 1,0; 95 %-KI: 0,65–1,7) nicht unterschiedlich. Die TaTME zeigte einen Trend hinsichtlich eines verbesserten onkologischen Outcomes, ohne dass dies jedoch eine statistische Signifikanz

erreichte (DFS: HR = 0,80; 95 %-KI: 0,5–1,3; OS: HR = 0,72; 95 %-KI: 0,44–1,2). Ebenso zeigte sich hinsichtlich der Endpunkte Lokalrezidiv, regionäres Rezidiv, Fernmetastasierung oder aller Rezidivraten insgesamt kein Unterschied zwischen OpTME, RoTME oder TaTME, jeweils im Vergleich zur LapTME.

Pathologische Ergebnisse der einzelnen TME-Verfahren

Hinsichtlich der TME-Qualität war die OpTME der LapTME überlegen (RR = 1,05; 95 %-KI: 1,01–1,11) und vergleichbar zu den übrigen minimalinvasiven TME-Techniken (RoTME: RR = 1,01; 95 %-KI: 0,91–1,12; TaTME: RR = 1,12; 95 %-KI: 0,83–1,5). Hinsichtlich tiefer mesorektaler Defekte zeigte sich kein Unterschied zwischen den einzelnen OP-Techniken. Die TaTME zeigte eine niedrigere Rate an positivem CRM im Vergleich zur LapTME (RR = 0,17; 95 %-KI: 0,02–0,76), jedoch kein Unterschied hinsichtlich dieses Endpunktes im Vergleich zu den übrigen OP-Verfahren (OpTME: RR = 0,80; 95 %-KI: 0,56–1,14; RoTME: RR = 0,72; 95 %-KI: 0,36–1,39). Unterschiede hinsichtlich des aboralen Resektatrandes und der Lymphknotenausbeute zeigten sich zwischen den einzelnen TME-Techniken nicht.

Intra- und postoperative Ergebnisse der einzelnen TME-Verfahren

Die OpTME zeigte einen höheren Blutverlust gegenüber der LapTME (mean difference = 106 ml), jedoch keinen Unterschied gegenüber den anderen beiden minimalinvasiven Techniken. Hingegen war die Operationszeit für die OpTME am kürzesten. Unterschiede in der Rate an protektiv angelegten Stomata oder permanenten Stomata zeigten sich ebenso wenig zwischen den einzelnen Operationsverfahren, wie Unterschiede in der intraoperativen Morbidität. Verglichen mit der LapTME hatten Patienten nach OpTME einen längeren stationären Aufenthalt (mean difference = 2,6 Tage) und eine längere Dauer bis zum ersten Windabgang (mean difference = 0,87 Tage). Hingegen zeigten sich kein Unterschied zwischen den einzelnen OP-Verfahren hinsichtlich Kostaufbau, Schmerzmittelbedarf, Zeit bis zum ersten Stuhlgang unter der Bluttransfusions-Rate.

Morbidität der einzelnen TME-Verfahren

Hinsichtlich der mittelfristigen und Langzeit-Morbidität zeigten sich zwischen den 4 TME-Techniken keine messbaren Unterschiede. So waren die Endpunkte Komplikationsraten nach Clavien-Dindo > IIIa, Reoperationsrate, 30-Tage-Mortalität, Anastomoseninsuffizienz-Rate, Sepsisrate, Wundinfektions-rate, funktionelle Ergebnisse, etc. vergleichbar für die einzelnen OP-Verfahren.

Kommentar: Während Ergebnisse publizierter randomisiert-kontrollierter Studien auch der jüngeren Vergangenheit (28–30) und daraus abgeleitete Meta-analysen (31) Zweifel an der onkologischen „Adäquatheit“ der laparoskopischen TME aufkommen ließen, zeigt die vorliegende Netzwerk-Metaanalyse, dass es keinen Unterschied zwischen offener und laparoskopischer TME hinsichtlich Rezidivraten, Metastasierungsraten und Überleben zu geben scheint. Diese Beobachtung sollte das Vertrauen der Kliniker in die „safety and efficacy“ der laparoskopischen Rektumkarzinomchirurgie stärken. Die robotische TME und die TaTME gehen zwar mit erhöhten Kosten und längerer Operationsdauer sowie einer längeren nicht-operativen Zeit im OP einher, scheinen jedoch wiederum Vorteile hinsichtlich der Rekonvaleszenz zu bieten, ohne das onkologische Ergebnis zu kompromittieren.

Da in der Summe die Unterschiede zwischen den einzelnen TME-Techniken aber nicht „gravierend“ zu sein scheinen, und eine eindeutige Überlegenheit des einen oder anderen OP-Verfahrens sich nicht nachweisen lässt, sollte letztendlich der behandelnde Chirurg die Technik wählen, die am besten zu seiner Expertise und den zur Verfügung stehenden Ressourcen (Roboter vorhanden?, zweites OP-Team für TaTME zur Verfügung stehend?) passt und damit die bestmögliche Versorgung des Patienten sichert. Die Forderung danach, derart komplexe Eingriffe in Expertenhand zu legen, bleibt jedoch unbenommen!

9.1.6 Rektumkarzinom mit endoskopischer Complete Response nach neoadjuvanter Therapie – Welche Bedeutung hat ein positives MRT?

(32) Die klinische Beurteilung und Response-Evaluation von Patienten mit neoadjuvant vorbehandeltem Rektumkarzinom (des unteren und mittleren Rektumdrittels) bedarf eines dezidierten diagnostischen Algorithmus, bestehend aus Rektoskopie, Endosonografie und Becken-MRT. Sofern bei dieser Diagnostik residueller Tumor nachgewiesen wird, ist als „standard-of-care“ die totalmesorektale Exzision (TME) indiziert. Im Falle eines guten klinischen Ansprechens auf die neoadjuvante Therapie (Complete Response) stellt hingegen ein sogenanntes „watch-and-wait“ unter engmaschiger klinischer Nachsorge (mit den oben genannten Diagnostika) eine durch die S3-Leitlinie abgesicherte Strategie dar. Obwohl zur Beurteilung der Complete Response die endoskopische Beurteilung des (ehemaligen) Tumorareals den Goldstandard darstellt (33), kann die MRT durchaus zusätzliche Informationen von extraluminalen Tumormanifestationen (submukös, Lymphknoten, etc.) liefern. Hierbei hat sich insbesondere die diffusionsgewichtete MRT (DWI-MRT) als sensitives Verfahren im Nachweis von extraluminalen Tumorresiduen erwiesen (34,35). Sofern Endoskopie und DWI-MRT übereinstimmende Ergebnisse liefern (z. B. in beiden Modalitäten kein Tumornachweis) ist die Beurteilung des Falles schlüssig. Schwierig wird jedoch die Beurteilung, wenn die Ergebnisse von Endoskopie und MRT diskordant sind. Ziel der vorliegenden Studie war es daher, die Bedeutung eines positiven DWI-MRT (+DWI) zu evaluieren, wenn die Endoskopie einen unauffälligen Befund zeigt. Hierbei war es die Hypothese der Autoren, dass das moderne DWI-MRT residuellen Tumor oder tumor regrowth früher detektieren kann als die Endoskopie. Für diese retrospektive Studie evaluiert wurden Patienten mit nicht-muzinösem und nicht-CED-assoziiertem Rektumkarzinom und durchgeführter neoadjuvanter Langzeit-Radiochemotherapie, total neoadjuvanter Therapie oder Kurzzeit-Bestrahlung (mit mindestens 6-wöchigem Intervall), die zwischen Juli 2016 bis Dezember 2019 mit MRT und Endoskopie (innerhalb eines 2-wöchigen Zeitraums vor/nach dem MRT) hinsichtlich ihrer Tumorresponse evaluiert wurden. Eingeschlossen waren alle Patienten mit einem positiven DWI-MRT (+DWI), DWI-negative MRT-Befunde waren ausgeschlossen. Als richtig-positive (true-positive) MRTs wurde diese gewertet, bei denen die Endoskopie und/oder Biopsie ebenfalls Tumor nachweisen konnte (TPa) oder bei denen die Endoskopie initial negativ war, bei einem Folge-MRT innerhalb von 3 Monaten aber dann Endoskopie und MRT beide positiv waren (TPb). Der positive prädiktive Wert der DWI-MRT wurde sowohl pro Scan als auch pro Patient erhoben. Die MRT-Befundung erfolgte durch acht erfahrene Radiologen, die pro Jahr jeweils mehr als 200 Rektum-MRTs befunden und die für die endoskopischen Befunde geblindet waren. Die endoskopische Befundung erfolgte in Anlehnung an eine internationale Konsensusempfehlung zur Beurteilung der Complete Response (36) durch einen

von acht erfahrenen kolorektalen Chirurgen. Von insgesamt 397 Patienten mit nicht-muzinösem und neoadjuvant vorbehandeltem Rektumkarzinom konnten insgesamt 90 Patienten mit +DWI-post-treatment-MRT in die Studie eingeschlossen werden (51 männliche Patienten, mittleres Alter 60,8 Jahre). 87/90 Patienten hatten eine total-neoadjuvante Therapie (N = 70 Induktionschemotherapie gefolgt von Radiochemotherapie, N = 17 Radiochemotherapie gefolgt von konsolidierender Chemotherapie) und 3/90 Patienten eine (ausschließliche) neoadjuvante Radiochemotherapie erhalten.

In 76/90 Patienten war die +DWI konkordant mit der Endoskopie (TPa-Gruppe), wohingegen 17/90 Patienten (18 MRTs bei diesen 17 Patienten durchgeführt) zwar ein positives DWI-MRT zeigten (+DWI), jedoch eine unauffällige Endoskopie aufwiesen, also diskordante Befunde zwischen MRT und Endoskopie hatten (Anmerkung: 3 Patienten hatten sowohl TPa- als auch falsch-positive Befunde). Bei 4 dieser 17 Patienten (24 %) bzw. 4 dieser 18 (22 %) durchgeführten DWI-positiven MRTs (aber endoskopisch negativen Befunden) bestätigte die 3-Monats-Follow-up-Untersuchung letztlich auch einen (übereinstimmend) positiven endoskopischen Befund (TPb). Der positive prädiktive Wert des +DWI-scan errechnete sich damit auf 0,86 (sowohl in der Pro-MRT-, als auch in der Pro-Patient-Analyse).

Kommentar: Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um die erste Studie ihrer Art, die sich speziell diskordanten Befunden zwischen diffusionsgewichtetem MRT und dem „Goldstandard“ der Response-Evaluation, der endoskopischen Beurteilung des Tumorbetts, von Patienten mit neoadjuvant vorbehandeltem Rektumkarzinom widmet.

Eine erste wichtige Beobachtung der Studie ist, dass MRT und Endoskopie in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle (84 %) übereinstimmende Befunde liefern, was die weitere Therapieentscheidung für den Patienten erleichtert. Die Daten zeigen darüber hinaus, dass in etwa 3/4 der Fälle, wenn das diffusionsgewichtete MRT positiv ist, die Endoskopie aber keinen residuellen Tumor mehr nachweisen kann, dass +DWI-MRT falsch-positiv ist. Die Studie zeigt aber als sehr wichtige Information auch, dass in knapp einem Viertel der Patienten mit nachgewiesener Diffusionsrestriktion im MRT (+DWI), die noch (!) endoskopisch negativ sind, die Verlaufs-Endoskopie nach 3 Monaten ebenfalls Auffälligkeiten zeigte, die auf residuellen Tumor hinweisen. Hieraus gleich die Schlussfolgerung abzuleiten, dass die DWI-MRT ein lokales Tumorresiduum mit höherer Genauigkeit nachzuweisen vermag, als die Endoskopie, wäre anhand der Ergebnisse einer einzelnen retrospektiven Arbeit sicherlich ein voreiliger Schluss. In jedem Fall muss die Konsequenz aus den vorliegenden Daten jedoch sein, dass im Falle eines +DWI-Befundes bei ansonsten unauffälliger Endoskopie (= diskordante Befunde), die Endoskopie zwingend nach spätestens 3 Monaten wiederholt werden sollte.

Zur Erinnerung: Entsprechend der deutschen S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom wird für die Durchführung eines „watch-and-wait“-Konzeptes bei neoadjuvant vorbehandeltem Rektumkarzinom und Complete Response verlangt, dass alle (!) eingesetzten Untersuchungen zur Beurteilung der Complete Response ein negatives Ergebnis erbringen müssen.

So schreibt die Leitlinie: „In den seltenen Fällen, in denen nach neoadjuvanter Radiochemotherapie klinisch, endoskopisch und durch bildgebende Verfahren

(Endosonographie und MRT, alternativ evtl. auch CT) kein Tumor mehr nachweisbar ist, kann auf jegliche Operation verzichtet werden." (Leitlinienprogramm Onkologie/S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom/Version 2.1/Januar 2019).

9.1.7 Kurzzeit-Radiotherapie gefolgt von Chemotherapie und TME versus neoadjuvante Radiochemotherapie, TME und adjuvante Chemotherapie bei lokal fortgeschrittenem Rektumkarzinom – Ergebnisse der RAPIDO-Studie zur total-neoadjuvanten Therapie

(37) Das systemische Tumorrezidiv/Metastasierung bleibt ein großes Problem im Rahmen der multimodalen Therapie des lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinoms. Dies insbesondere vor dem Hintergrund, dass nach durchgeführter neoadjuvanter Langzeit-Radiochemotherapie und Operation ein erheblicher Anteil der Patienten keine adjuvante Chemotherapie erhält (z. B. aufgrund postoperativer Komplikationen nach Rektumresektion). Ziel der RAPIDO-Studie (Rectal cancer And Preoperative Induction therapy followed by Dedicated Operation) war es daher, mittels neoadjuvanter Kurzzeit-Radiatio gefolgt von Chemotherapie und verzögert durchgeführter Operation eine bessere Kontrolle der systemischen Tumorerkrankung zu erreichen, ohne die lokoregionäre Tumortherapie zu kompromittieren. Die multizentrische, randomisiert-kontrollierte Phase-III-Studie (RAPIDO) rekrutierte Patienten mit lokal fortgeschrittenem Rektumkarzinom ≤ 16 cm ab ano im klinischen Stadium (MR-graphisch eingeschätzt) cT4a/b, cN2 und/oder extramuraler Gefäßinvasion und/oder einer tumor-involvierten mesorektalen Fascie (klinische Hochrisiko-Situation). Identifizierte Patienten wurden 1:1 in die jeweiligen Behandlungsarme randomisiert: Kurzzeitbestrahlung (5 x 5 Gy) → neoadjuvante Chemotherapie (6 Zyklen CAPOX oder 9 Zyklen FOLFOX4) → TME (experimenteller Arm) versus konventionelle Langzeit-Radiochemotherapie (Kontrollarm: 25–28 x 1,8–2 Gy + Capecitabine → TME nach 6–10 Wochen → adjuvante Chemotherapie (entsprechend des hausinternen Standards der jeweiligen Klinik)). Primärer Endpunkt der Studie war der „disease-related treatment failure", definiert als Zeitraum zwischen Randomisierung und entweder Tumorrezidiv (lokal oder distant), Krankheitsprogression, R2-Resektion, krebsspezifisches oder behandlungsassoziiertes Versterben. Sekundäre Endpunkte beinhalteten u. a. das Gesamtüberleben, die Rate an R0-Resektionen, den (negativen) CRM-Status, die Rate an pathologischer Complete Response (pCR) und die Lebensqualität. Insgesamt konnten zwischen Juni 2011 und Juni 2016 920 Patienten aus 54 Zentren in 7 Ländern 920 Patienten für die Studie rekrutiert werden, von denen 912 Patienten in die aktuelle Auswertung eingeschlossen werden konnten: N = 462 Patienten im experimentellen Arm und N = 450 Patienten im Kontrollarm. Entsprechend der Randomisierung waren die demographischen und klinischen Daten zwischen beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Das mediane Zeitintervall zwischen Randomisierung und Operation lag bei 25,5 Wochen (24,0–27,9) im experimentellen Arm und 15,9 Wochen (14,6–17,6) im Kontrollarm. Das mediane Follow-up lag bei 4,6 Jahren (range: 3,5–5,5). Zum Zeitpunkt 3 Jahre nach Randomisierung lag die kumulative Wahrscheinlichkeit des „disease-related treatment failure" bei 23,7 % im experimentellen Arm versus 30,4 % im Kontrollarm (hazard ratio (HR): 0,75, 95 %-KI: 0,60–0,95; p = 0,019). Zum gleichen Zeitpunkt betrug die Rate an systemischer Metastasierung 20,0 % im experimentellen Arm versus 26,8 % im Kontrollarm (HR = 0,69; 95 %-KI: 0,54–0,90; p = 0,0048), wohingegen sich die Lokalrezidivrate („locoregional failure") zwischen beiden Behandlungsarmen nicht signifikant unterschied (8,3 % im experimentellen versus 6,0 % im Kontrollarm, HR = 1,42; 95 %-KI: 0,91–2,21;

p = 0,12). Die Rate an pCR lag bei 28 % im experimentellen Arm versus 14 % im Kontrollarm (odds ratio (OR) = 2,37; 95 %-KI: 1,67–3,37; p < 0,0001). Das 3-Jahres-Gesamtüberleben war mit 89,1 % versus 88,8 % für beide Behandlungsarme vergleichbar (HR = 0,92; 95 %-KI: 0,67–1,25; p = 0,59). Das führende adverse event (Grad III oder höher) während der präoperativen Therapie war in beiden Gruppen die Diarrhoe (18 % im experimentellen Arm versus 41 % Kontrollarm), und die neurologische Toxizität im Rahmen der adjuvanten Chemotherapie (9 % im Kontrollarm). Schwerwiegende adverse events traten bei 38 % der Patienten des experimentellen Behandlungsarms auf. Im Kontrollarm fanden sich derartige Nebenwirkungen bei 34 % der Patienten (87/254 Patienten ohne durchgeführte adjuvante Chemotherapie und 64/187 Patienten mit adjuvanter Chemotherapie, je 34 % d. F.). Jeweils 4 Patienten der beiden Behandlungsarme verstarben an behandlungsassoziierten Komplikationen (0,8 % versus 0,9 %).

Kommentar: Mit der aktuellen Studie wurden die 3-Jahres-Ergebnisse der RAPIDO-Studie vorgestellt. Die Studie belegt eindeutig, dass bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Rektumkarzinom die hier vorgestellte total-neoadjuvante Therapie (bestehend aus Kurzzeitbestrahlung gefolgt von neoadjuvanter Chemotherapie und Operation) die Rate an „disease-related treatment failure“ gegenüber der Standard-Langzeit-Radiochemotherapie (mit oder ohne adjuvanter Chemotherapie) signifikant reduziert, hauptsächlich durch eine geringere Rate/Wahrscheinlichkeit an auftretenden Fernmetastasen im Verlauf. Zudem kann die höhere Rate an pathohistologischer Complete Response im experimentellen Arm zu einer höheren Rate an Organerhalt beitragen. Zusammen mit den bereits berichteten Ergebnissen zur hohen Therapiecompliance der total-neoadjuvanten Therapie (TNT) kann diese Behandlungsstrategie als neuer Therapiestandard beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom angesehen werden (s. auch Punkt 9.1.8).

9.1.8 Radiochemotherapie und Induktions- bzw. konsolidierende Chemotherapie als total-neoadjuvante-Therapie für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Rektumkarzinom – Ergebnisse der randomisierten CAO-ARO-AIO-12-Studie

(38) Die total-neoadjuvante-Therapie (TNT) stellt eine moderne Strategie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinoms dar, bei der sowohl die Chemotherapie als auch die Radiochemotherapie (RCT) vor der Operation (total-mesorektalen Exzision, TME) durchgeführt werden (39–42). Die (theoretischen) Vorteile der TNT sind dabei die möglichst frühzeitige Gabe einer systemischen Therapie, eine geringere Toxizität und eine bessere Therapiecompliance (beides bei noch nicht operierten Patienten), was zu einer frühzeitigen und potenten Therapie möglicher Mikrometastasen führt, mit potenziell verbessertem krankheitsfreiem Überleben (DSF) (s. diesbezüglich auch Punkt 9.1.7). Darüber spiegelt sich die TNT – bedingt durch ein längeres Intervall zwischen Behandlungsstandard und durchgeführter TME – in einer verbesserten lokalen Tumorregression, höheren Rate an pathologischer Complete Response und damit besserer R0-Rate wider. Prinzipiell sind dabei bei der TNT zwei unterschiedliche Therapiesequenzen denkbar: Induktions-Chemotherapie gefolgt von Radiochemotherapie und Operation versus neoadjuvante Radiochemotherapie gefolgt von einer konsolidierenden Chemotherapie und Operation. Die zeitliche Sequenz der TNT ist nach wie vor in der Diskussion (43). Ziel der aktuellen multizentrischen, randomisiert-kontrollierten CAO-ARO-AIO-

12-Studie war es daher, die optimale therapeutische Sequenz der TNT (erst Chemotherapie, dann Radiochemotherapie, oder umgekehrt) zu definieren. Eingeschlossen waren Patienten mit histologisch gesichertem Adenokarzinom des Rektums bis 12 cm ab ano und – basierend auf dem lokalen Tumorstadium – gegebener Indikation zur multimodalen Therapie entsprechend der gültigen Leitlinien. Eingeschlossene Patienten wurden in die jeweilige Behandlungsmaßnahme randomisiert: Gruppe A: Induktions-Chemotherapie gefolgt von RCT bzw. Gruppe B: RCT gefolgt von konsolidierender Chemotherapie. Die präoperative Radiochemotherapie wurde mit 50,4 Gy in 28 Fraktion appliziert, zusammen mit infusionsanalem 5-FU (Tag 1–14 und Tag 22–35) und Oxaliplatin (Tag 1, 8,22 und 29). Die Induktions- bzw. konsolidierende Chemotherapie bestand aus 3 Zyklen 5-FU, Leucovorin und Oxaliplatin. Die TME erfolgte an Tag 123 nach Beginn der TNT und war unabhängig vom klinischen Ansprechen auf die neoadjuvant auch bei Patienten mit Complete Response indiziert. Eine adjuvante Chemotherapie nach kurativer Resektion war nicht vorgesehen. Primärer Endpunkt der Studie war die Rate an pathologischem Complete Response (pCR), definiert als ypT0, N0-Stadium, wobei die Autoren von der Hypothese ausgingen, dass durch die TNT eine 25%ige (verglichen mit in der Literatur nur 15%igen) Rate an pCR erreicht werden kann. Diese Ergebnisse wurden bereits 2019 publiziert (44). Die hier vorgestellten sekundären Endpunkte der Studie beziehen sich auf das onkologische Langzeit-Outcome, die chronische Toxizität und die Lebensqualität der Patienten gemessen mit dem EORTC-Fragebogen QLQ-C30 und möglichen Inkontinenz-Beschwerden (Wexner-Score, (45)). Im Zeitraum Juni 2015 bis Januar 2018 konnten aus 18 deutschen Zentren insgesamt 311 Patienten rekrutiert werden, von denen 306 Patienten alle Einschlusskriterien erfüllten: Gruppe A: N = 156 Patienten, Gruppe B: N = 150 Patienten. Die klinischen und demographischen Parameter waren für beide Behandlungsarme vergleichbar. In Gruppe A erhielten alle 156 Patienten die Induktions-Chemotherapie, 151 Patienten (97 %) wurden mittels RCT behandelt und 142 Patienten (91 %) erhielten schließlich die TME. In Gruppe B erhielten 149 Patienten (99 %) die RCT, 140 Patienten (93 %) starteten die konsolidierende Chemotherapie und 142 Patienten (95 %) wurden schließlich mittels TME operiert.

Die Art des durchgeführten Eingriffs (z. B. kontinenzerhaltend versus Kontinenzverlust), die R0-Resektionsrate und das Grading der TME-Präparate (gut, mäßig, schlecht) war für beide Behandlungsarme nicht unterschiedlich.

Nach einem medianen Follow-up von 43 Monaten (range: 35–60) lag das 3-Jahres-DFS bei 73 % (95 %-KI: 66–80) in Gruppe A und war damit ebenso hoch wie das DFS von Patienten aus Gruppe B (73 %, 95 %-KI: 66–80; HR = 0,95; 95 %-KI: 0,63–1,45; p = 0,82). Auch die kumulative 3-Jahres-Inzidenz von lokoregionären Rezidiven war mit 6 % (95 % KI: 2–10) versus 5 % (95 %-KI: 1–9) vergleichbar für Gruppe A und Gruppe B (HR = 0,81; 95 %-KI: 0,30–2,18; p = 0,67). Ebenso unterschied sich die Rate an Fernmetastasen nach diesem Zeitraum mit 18 % (95 %-KI: 12–24) versus 16 % (95 %-KI: 09–22; HR = 0,84; 95 %-KI: 0,50–1,43; p = 0,52) und das Gesamtüberleben mit 92 % (95 %-KI: 88–97) versus 92 % (95 %-KI: 88–97; HR = 1,10; 95 %-KI: 0,53–2,27; p = 0,81) nicht signifikant zwischen beiden Gruppen.

Die Rate an chronischer Toxizität der Therapie Grad 3 und 4 betrug 15,4 % in Gruppe A und 17,4 % in Gruppe B zum Zeitpunkt 12 Monate bzw. 11,8 % in Gruppe A und 9,9 % in Gruppe B zum Zeitpunkt 36 Monate, und war damit vergleichbar für beide Therapiearme. Auch die Rate an Stuhlinkontinenz (analysiert

mit dem Wexner-Score) unterschied sich nicht zwischen beiden Behandlungsgruppen zu irgendeinem Zeitpunkt. Dabei zeigten sich die Inkontinenz-Scores in beiden Gruppen zum Zeitpunkt 12 Monate am schlechtesten und verbesserten sich langsam bis zu den Zeitpunkten 24 bzw. Monate, erreichten jedoch nie die prätherapeutischen Ausgangswerte.

Kommentar: Die Publikation der primären Endpunkte der CAO-ARO-AIO-12-Studie (44), die wir auf dem Update 2020 präsentierten, zeigten, dass die up-front-Radiochemotherapie gefolgt von konsolidierender Chemotherapie und TME (= Gruppe B) mit einer höheren Rate an pCR und einer höheren Therapiecompliance der Radiochemotherapie einhergingen, als der Therapie am A. Gleichzeitig erhöhte das längere Intervall zwischen Radiochemotherapie und TME in Gruppe B nicht die chirurgische Morbidität. Die nun aktuell vorgestellten Langzeit-onkologischen Ergebnisse bei den TNT-Sequenzen zeigen nun nach einem medianen Follow-up von 43 Monaten, dass zwischen beiden Armen weder ein signifikanter onkologischer Outcome-Unterschied besteht, noch eine unterschiedliche Rate an chronischer Toxizität oder Inkontinenzbeschwerden. Fasst man beide Studienergebnisse zusammen (Kurzzeitergebnis und Langzeit-Follow-up), stellt sich die Therapiesequenz der Gruppe B (up-front-RCT → konsolidierende CTx → TME) als bevorzugte Sequenz dar, wenn eine hohe pCR-Rate und angestrebter Organerhalt das Ziel sind. Diese Sequenz resultierte in den höchsten Raten an pCR, ohne das DFS, die Toxizitätsraten oder Lebensqualität ungünstig zu beeinflussen.

Entsprechend wird – bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Rektumkarzinom – in der aktuell laufenden CAO-ARO-AIO-18.1-Studie (ClinicalTrials.gov identifier: NCT04246684) das Therapieregime der Gruppe B gegen das RAPIDO-Protokoll (Kurzzeitbestrahlung (5 x 5 Gy) → 18-wöchige Chemotherapie (CAPOX oder FOLFOX) → TME) (46) getestet. Diese Studie hat als primären Endpunkt die 3-Jahres-Rate an Organerhalt definiert.

Zur Frage des Outcomes nach TNT im Vergleich zur Standard-neoadjuvanten Radiochemotherapie wurde 2021 auch eine Metaanalyse publiziert (47). Unter Einschluss von 8 Phase-II/III-randomisiert-kontrollierten Studien und 2.196 Patienten zeigen die Daten eine signifikant höhere Rate an pCR für die TNT (OR = 1,77; 95 %-KI: 1,28–2,45; p = 0,0005). Die TNT verbesserte darüber hinaus das krankheitsfreie und Gesamtüberleben teilweise signifikant (HR = 0,83; 95 %-KI: 0,72–0,96; p = 0,03 bzw. HR = 0,88; 95 %-KI: 0,74–1,05; p = 0,15) und ging mit einem reduzierten Risiko an Fernmetastasen einher (HR = 0,81; 95 %-KI: 0,68–0,95; p = 0,012).

9.1.9 Neoadjuvante FOLFIRINOX-Chemotherapie gefolgt von präoperativer Radiochemotherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Rektumkarzinom – Ergebnisse der randomisierten UNICANCER-PRODIGE23-Studie

(48) Die leitliniengerechte Therapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem Rektumkarzinom (Stadien T3, T4 oder N+) setzt sich aus einer neoadjuvanten Radiochemotherapie (nRCT), gefolgt von einer totalen mesorektalen Exzision (TME) zusammen. Durch diese multimodale Behandlung kann eine exzellente lokale Tumorkontrolle erreicht werden (49,50), die Rate an distanten Tumorrezidiven/Metastasierung bleibt mit 30 % jedoch hoch (50–53). Die adjuvante

Chemotherapie (nach neoadjuvanter Radiochemotherapie) ist weiterhin kontrovers und kann das Gesamtüberleben nicht signifikant verbessern, insbesondere bedingt durch eine reduzierte Therapiecompliance (nach bereits durchgeführter Rektumresektion). Im Gegensatz hierzu liefert die „up-front" neoadjuvante Chemotherapie, gefolgt von der neoadjuvanten Radiochemotherapie, im Sinne einer total-neoadjuvanten Therapie (TNT), die Möglichkeit, systemische Mikrometastasen frühzeitig zu adressieren, den Primärtumor mit noch „originärer" Vaskularisierung chemotherapeutisch zu attackieren und insgesamt die Therapiecompliance zu erhöhen (54,55). Ziel der aktuellen Studie war daher zu überprüfen, ob eine hoch-effektive neoadjuvante Kombinations-Chemotherapie aus Fluorouracil, Leucovorin, Irinotecan und Oxaliplatin (FOLFIRINOX) gefolgt von nRCT und Operation gegenüber dem Therapiestandard (nRCT → TME → adjuvante Chemotherapie) das Gesamtüberleben verbessert. Hierzu wurden im Sinne einer randomisierten, multizentrischen Phase-III-Studie Patienten mit histologisch gesichertem und lokal fortgeschrittenem (cT3 oder cT4) Rektumkarzinom im Alter zwischen 18–75 Jahren und einem WHO Performance-Status 0–1 identifiziert und (stratifiziert nach extramuraler Tumorinvasion im MRT, Tumorlokalisation und -stadium) 1:1 in die jeweiligen Behandlungsarme randomisiert: Neoadjuvante-Chemotherapie-Gruppe versus Leitlinien-Therapie. Die neoadjuvante-Chemotherapie-Gruppe erhielt neoadjuvant 6 Zyklen FOLFIRINOX → neoadjuvante Radiochemotherapie (50 Gy über 5 Wochen und begleitend Capecitabine 2x täglich für 5 Tage/Woche) → TME → adjuvante Chemotherapie (3 Monate modifiziertes FOLFOX 6 oder Capecitabin). Die Leitlinien-Gruppe erhielt eine neoadjuvante Radiochemotherapie → TME → adjuvante Chemotherapie. Primärer Endpunkt war das krankheitsfreie Überleben nach 3 Jahren (intention-to-treat), sekundäre Endpunkte beinhalteten u. a. das Gesamtüberleben, das Metastasen-freie Überleben, die lokoregionäre Rezidivrate, die R0-Rate, die Rate an Complete Response, etc. Zwischen Juni 2012 bis Juni 2017 konnten aus 35 französischen Zentren insgesamt 461 Patienten in die jeweiligen Therapiearme randomisiert werden: N = 231 in die neoadjuvante-Chemotherapie-Gruppe und N = 230 in die Leitlinien-Therapie-Gruppe. Entsprechend der Randomisierung waren die Patienten- und Tumorcharakteristika zwischen beiden Gruppen gleichmäßig verteilt. Nach einem medianen Follow-up von 46,5 Monaten (IQR 35,4–61,6) lag das 3-Jahres-krankheitsfreie-Überleben bei 76 % (95 %-KI: 69–81) in der neoadjuvanten-Chemotherapie-Gruppe und bei 69 % (95 %-KI: 62–74) in der Leitlinien-Gruppe (HR = 0,69; 95 %-KI: 0,49–0,97; p = 0,034). In beiden Gruppen waren Fernmetastasen die häufigste Ursache des Tumorrezidivs (17 % in der neoadjuvanten-Chemotherapie-Gruppe versus 25 % in der Leitlinien-Gruppe). Entsprechend lag das 3-Jahres-metastasenfreie-Überleben bei 79 % (95 %-KI: 73–84) in der neoadjuvanten-Chemotherapie-Gruppe und 72 % (95 %-KI: 65–77) in der Leitlinien-Gruppe (HR = 0,64; 95 %-KI: 0,44–0,93; p = 0,017). Hingegen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede im Hinblick auf die Rate an Lokalrezidiven (4 % in der neoadjuvanten-Chemotherapie-Gruppe versus 13 % in der Leitlinien-Gruppe; HR = 0,78; 95 %-KI: 0,34–1,79; p = 0,56). Die Rate an pathologischen Komplettansprechen (pCR, ypT0, N0) war jedoch mit 28 % versus 12 % signifikant höher in der neoadjuvanten-Chemotherapie-Gruppe (p < 0,0001). Entsprechend war auch der Tumor-Regressionsgrad (nach Dworak) in dieser Gruppe günstiger, mit 48 versus 32 % Grad-I-Regression (p = 0,0035). Ernsthafte Nebenwirkungen traten bei 27 % der neoadjuvanten-Chemotherapie-Gruppe und 22 % der Leitlinien-Gruppe auf (p = 0,167), bezogen jeweils auf die gesamte Therapieperiode. Speziell die adjuvante Therapie wurde jedoch mit einer Rate von 11 % versus 23 % ernsthaften Nebenwirkungen besser von

Patienten der neoadjuvanten-Chemotherapie-Gruppe vertragen (p = 0,0049). Die chirurgische Major-Morbidität, gemessen an der Clavien-Dindo-Klassifikation, war insgesamt für beide Therapiegruppen vergleichbar, jedoch zeigten sich signifikant mehr Grad-IV- und V-Komplikationen in der Leitlinien-Gruppe.

Kommentar: Zusammenfassend bestätigt die vorliegende multizentrische Studie auf hohem Evidenzniveau, dass die neoadjuvante Chemotherapie mit FOLFIRINOX gefolgt von TME und adjuvante Chemotherapie beim fortgeschrittenen Rektumkarzinom gegenüber der Leitlinien-Behandlung (nRCT → TME → adjuvante CTx) das krankheitsfreie- und metastasenfreie Überleben signifikant verlängert. Dabei hat diese Induktions-Chemotherapie mit 6 Zyklen FOLFIRINOX weder die Therapiecompliance der folgenden Radiochemotherapie noch die chirurgische Qualität oder die perioperative Morbidität ungünstig beeinflusst. Damit kann neoadjuvantes FOLFIRINOX als wichtiger Bestandteil der präoperativen Strategie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem Rektumkarzinom und (hohen) Risiko einer systemischen Metastasierung angesehen werden und könnte bei geeigneten Patienten als neuer Therapiestandard gelten. Da in der FOLFIRINOX-Gruppe darüber hinaus die Rate an pathologischer Complete Response signifikant erhöht war, könnte diese moderne Therapie (bei selektionierten Patienten) auch Wegbereiter einer organerhaltenden Strategie sein, was jedoch mit weiteren Studien noch belegt werden muss.

9.1.10 Radikale Resektion versus Organerhalt durch Kurzzeit-Radiatio gefolgt von transanaler Tumorresektion bei Rektumkarzinom im Frühstadium – Ergebnisse der randomisierten TREC-Studie

(56) Die primäre radikale Rektumresektion, entsprechend der Prinzipien der total-mesorektalen Exzision (TME) ohne vorangegangene neoadjuvante Therapie, stellt den Therapiestandard für die nicht lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinome dar. Die TME hat jedoch bekanntermaßen ein nicht zu unterschätzendes Morbiditäts- und auch Mortalitätsrisiko (2 %) und beeinflusst darüber hinaus die langfristige Lebensqualität der operierten Patienten negativ. Für Rektumkarzinome im Frühstadium könnte ein organerhaltendes Vorgehen (neoadjuvante Therapie gefolgt von lokaler, transanaler Tumorexzision) eine Alternative darstellen, die die Morbidität der radikalen Rektumresektion vermeidet, im günstigsten Fall aber die onkologischen Ergebnisse nicht kompromittiert. Für diesen Approach fehlen aber momentan noch Ergebnisse und Empfehlungen aus qualifizierten, randomisiert-kontrollierten Studien. Ziel der Total mesorectal excision for early REctal Cancer (TREC)-Studie war daher die Beurteilung der Machbarkeit/Durchführbarkeit (feasibility) von zwei grundsätzlich unterschiedlichen Therapieoptionen des lokal nicht fortgeschrittenen Rektumkarzinoms: Primäre TME versus Kurzzeitbestrahlung gefolgt von lokaler, transanaler Tumorexzision. Zur Klärung dieser Frage wurden im Sinne einer Feasibility-Studie prospektiv und multizentrisch Patienten ≥ 18 Jahre mit Adenokarzinom des Rektums im Stadium ≤ T2 mit einem Tumordurchmesser ≤ 30 mm und ohne Hinweis auf Lymphknoten oder Organmetastasen identifiziert und in die jeweiligen Behandlungsarme randomisiert: Radikale Rektumresektion (TME) versus Kurzzeitbestrahlung gefolgt von lokaler, transanaler Tumorexzision. Als Baseline-Untersuchungen erfolgten bei allen Patienten die Koloskopie inklusive Biopsie, ein hochauflösendes Becken-MRT, ein transanaler Ultraschall (optional) und ein CT von Thorax, Abdomen und Becken. Die Therapiestrategie in der Gruppe mit Organerhalt sah eine Kurzzeitbestrahlung (5 x 5 Gy) gefolgt von transanaler, mikrochirurgischer Tumorexzision 8–10 Wochen nach Abschluss

der Bestrahlung vor (Exzision des residuellen Tumors als Vollwandexzision mit mindestens 10 mm Sicherheitsabstand). Die radikale Rektumresektion erfolgte entsprechend den Prinzipien der TME entweder als sphinktererhaltende tiefe anteriore Rektumresektion oder abdominoperineale Rektumexstirpation. Primärer Endpunkt der Studie war die kumulierte Rekrutierung von randomisierten Patienten, berichtet zum Zeitpunkt 12, 18 und 24 Monate nach erster Randomisierung. Sekundäre Endpunkte beinhalteten Aspekte der Therapiesicherheit, entsprechend 30-Tage- und 6-Monats-Mortalität, Morbidität und Lebensqualität. Letztere wurde erhoben mit dem European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) QLQ C29- and C30-Fragebogen zu den Zeitpunkten Baseline und 3, 6, 12, 24, und 36 Monate nach Randomisierung.

Zwischen Februar 2012 und Dezember 2014 konnten an 21 britischen Zentren insgesamt N = 152 Patienten mit lokal nicht fortgeschrittenem Rektumkarzinom identifiziert werden, von denen 55 Patienten (aus 15 Zentren) der Randomisierung zustimmten: N = 27 Patienten im organerhaltenden Arm und N = 28 Patienten im TME-Arm. Randomisierte Patienten waren gut vergleichbar hinsichtlich Alter, Geschlecht, ASA-Score und Tumorstadien.

Bei allen Patienten im Arm mit Organerhalt konnte die neoadjuvante Radiotherapie planmäßig abgeschlossen werden und bei 8/27 dieser Patienten (30 %) hierdurch eine Complete Response erreicht werden. Darüber hinaus konnte bei 19/27 Patienten (70 %) in diesem Arm ein Organerhalt tatsächlich realisiert werden, die übrigen 8 Patienten (30 %) mussten Tumorstadien-bedingt zur TME konvertiert werden. Die Rate an temporären Stomata betrug in der Gruppe mit Organerhalt 7 % und in der TME-Gruppe 71 %. Ernsthafte Therapie-Nebenwirkungen (serious adverse events) zeigten sich bei 4/27 Patienten (15 %) im Arm mit Organerhalt versus 11/28 Patienten (39 %) im TME-Arm (p = 0,04). Ein histologischer Sicherheitsabstand > 1 mm wurde bei 23/27 Patienten (85 %) der Patienten mit Organerhalt realisiert, versus 26/28 Patienten (93 %) der TME-Gruppe. Histopathologische Ergebnisse, die mit einer antizipierten höheren Risikosituation hinsichtlich Tumorrezidiv einhergehen (Tumordurchmesser > 30 mm, R1 Resektion, schlechter Differenzierungsgrad, L1, V1 etc.), zeigten sich bei 16/27 der Patienten (59 %) im Arm mit Organerhalt und damit signifikant seltener als bei den radikal resezierten Patienten (24/28 Patienten (86 %); p = 0,03). Patienten der Gruppe mit Organerhalt zeigten in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, den multiplen Subskalen der Lebensqualitäts-Fragebögen und dem Body Image über die gesamte Studienzeit von Baseline bis 36 Monaten bessere Ergebnisse als radikal operierte Patienten.

Das mediane Follow-up der randomisierten Patienten lag bei 4,28 Jahren (IQR 3,27–5,02). Hierbei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen hinsichtlich Gesamtüberleben (Organerhalt: 88 % versus radikale Operation: 93 %; HR = 1,95; 95 %-KI: 0,47–8,16; p = 0,35), oder krankheitsfreiem Überleben (Organerhalt: 76 % versus radikale Operation: 85 %; HR = 2,32; 95 %-KI: 0,77–6,95; p = 0,12). Die Lokalrezidivrate lag in der Gruppe der Patienten mit Organerhalt bei 11 % (3/27 Patienten, 2 hiervon kurativ resektabel, ein Patient aufgrund von Komorbiditäten irresektabel) und 0 % bei Patienten nach TME. Isoliert Fernmetastasen entwickelten ebenfalls 3/27 Patienten (11 %) der Gruppe mit Organerhalt versus 2/28 Patienten (7 %) und nach primärer TME.

Kommentar: Als Machbarkeits-Studie zeigt die TREC-Studie im Ergebnis, dass eine Randomisierung von Patienten mit lokal nicht fortgeschrittenen Rektumkarzinomen in einen multimodalen Behandlungsarm mit angestrebtem Organerhalt (hier: Kurzzeit-Radiatio gefolgt von transanaler, endoskopischer Mikrochirurgie) versus radikale Rektumresektion ohne Neoadjuvanz prinzipiell machbar und ethisch vertretbar ist, und damit weitere Studien in diesem Feld gerechtfertigt erscheinen. Der direkte Vergleich des Organerhalt mit der radikalen Rektumresektion zeigte darüber hinaus für Patienten mit Organerhalt eine niedrigere Rate ernsthafter Komplikationen und eine langfristig bessere Lebensqualität. Darüber hinaus war (verglichen mit der TME-Gruppe) das Risiko eines „unsalvageable“ Lokalrezidivs nach initialem organerhaltendem Vorgehen insgesamt gering.

Insgesamt rechtfertigt das hohe Maß an Therapiecompliance, die geringe Toxizität, die beachtliche Rate an downstaging (30 % Complete Response) und die hohe Rate an tatsächlich realisiertem Organerhalt eine Überprüfung eines multimodalen Behandlungskonzeptes mit intendiert organerhaltender Chirurgie beim lokal nicht vor Rektumkarzinom. Man muss sich jedoch vor Augen halten, dass der hier vorgestellten Arm mit Organerhalt u. U. für einige Patienten eine „Übertherapie“ darstellt(e), da zumindest ein Teil dieser Patienten (z. B. T1-Karzinom, low-risk) auch ohne vorangegangene neoadjuvante Therapie einer kurativ-intendierten lokalen Exzision zuführbar ist.

Etwa parallel zur TREC-Studie evaluierte eine weitere, einarmiger Phase-II-Studie aus den Niederlanden (CARTS) die Radiochemotherapie gefolgt von transanaler Mikrochirurgie (TEM) bei Patienten mit Rektumkarzinom im Stadium cT1-3N0M0 (57). Unter Einschluss von 55 Patienten zeigte sich auch in dieser Studie bei einem Follow-up von 53 Monaten, dass in dieser Tumorkonstellation (lokal nicht fortgeschrittenes Rektumkarzinom) durch diese Behandlungsstrategie (Radiochemotherapie + TEM) ein Organerhalt bei 74 % der Patienten mit guten langzeitonkologischen Ergebnissen und guter Lebensqualität realisierbar ist. Diese beiden Studien (TREC- und CARTS-Studie) bilden die Basis für eine internationale dreiarmige Phase-II/III-Studie zum Organerhalt beim lokal nicht fortgeschrittenen Rektumkarzinom: Radikale Resektion versus Organerhalt mit Kurzzeit-Radiatio versus Organerhalt mit Radiochemotherapie (58).

9.2 Sigmadivertikulitis

9.2.1 Die neue S3-Leitlinie Divertikelkrankheit/Divertikulitis

(Leifeld L et al., S3-Leitlinie Divertikelkrankheit/Divertikulitis, AWMF-Registernummer: 021-20). Im vergangenen Jahr wurde unter Federführung der DGVS und DGAV eine aktualisierte Version der 2014 (59) erstmals publizierten deutschen Leitlinie Divertikelkrankheit/Divertikulitis herausgegeben. Nach erweiterter Evidenzprüfung und Befolgung der formalen Richtlinien einer S3-Leitlinie wurde die vormalige S2k-Leitlinie damit auf das höchste Niveau einer S3-Leitlinie angehoben. Grund für die Aktualisierung der Leitlinie war, dass es seit Erstpublikation eine erhebliche Mehranstrengung der internationalen Forschergemeinde gegeben hat, mit vielen neuen, teils prospektiven Studien im Bereich der Operationsindikation und Komplikationen.

Vorwegzunehmen ist, dass die seit 2014 etablierte CDD-Klassifikation bis auf eine Detailänderung zur Größe des Mikroabszesses ihre Gültigkeit behält: Diese Veränderung betrifft die Tatsache, dass die Definition des Mikroabszesses (Typ 2a) nun auf eine Größe bis ≤ 3 cm (vormals bis 1 cm) ausgedehnt wurde. Als Makroabszesse (Typ 2b) gelten demnach nur parakolische oder mesokolische Abszesse > 3 cm. In der folgenden Übersicht sollen aus Gründen des Umfanges nur auf die vordringlich chirurgisch relevanten Kapitel 6 und 7 eingegangen werden.

Kapitel 6: Indikationen zur interventionellen oder operativen Therapie

Da die Komplikationsrate nach einer konservativ behandelten unkomplizierten Divertikulitis im Laufe von 10 Jahren mit < 5 % gering ist, wurde als neue Empfehlung 6.1 definiert, dass nach einer akuten unkomplizierten Divertikulitis bei beschwerdefreien Patienten, unabhängig von Vorerkrankungen, eine (elektive) Sigmaresektion nicht indiziert ist [Evidenzlevel 2, Empfehlungsgrad B, Starker Konsens]. Somit wird (neu) auch bei Patienten mit Immunsuppression/Organtransplantation eine prophylaktische Sigmaresektion in dieser Situation nicht empfohlen. Grund hierfür ist hauptsächlich, dass vorangegangenen Studien zeigen konnten, dass diese Patienten kein erhöhtes Rezidivrisiko haben, wohl aber nach Sigmaresektion ein erhöhtes postoperatives Komplikationsrisiko aufweisen. Als weitere neue Empfehlung 6.2 wird genannt, dass bei Patienten mit durchgemachter unkomplizierter Divertikulitis CDD Typ 1 und anhaltenden abdominellen Beschwerden ("smoldering diverticulitis") eine elektive Sigmaresektion zu einer Verbesserung der Lebensqualität führen kann [Evidenzlevel 2, Empfehlungsgrad 0, Starker Konsens]. Eine aktuelle Studie zu diesem Aspekt wird ausführlich unter Punkt 9.2.2 in diesem Manuskript diskutiert. Wie bereits eingangs erwähnt, hat als Empfehlung 6.3 in die neue Leitlinie eine Modifizierung hinsichtlich der Unterscheidung zwischen Mikro- und Makroabszess stattgefunden. Hier wurde der Grenzwert von bisher 1 cm auf etwa 3 cm angehoben, da dies auch die Möglichkeit einer interventionellen Drainage widerspiegelt und laut Literatur auch das Rezidivrisiko mit der Abszessgröße korreliert [Evidenzlevel 3, Empfehlungsgrad 0, Konsens]. Patienten mit einer akuten Divertikulitis mit Mikroabszess (CDD Typ 2a) sollten stationär und antibiotisch behandelt werden, nach erfolgreicher Therapie besteht in diesem Stadium jedoch keine Indikation zur elektiven Operation (Empfehlung 6.4, Evidenzlevel 3, Empfehlungsgrad B, Starker Konsens). Patienten mit akuter Divertikulitis und Makroabszess (CDD Typ 2b) sollten hingegen ebenfalls stationär antibiotisch behandelt und chirurgisch vorgestellt werden (Empfehlung 6.6, Evidenzlevel 2, Empfehlungsgrad A, Starker Konsens). Zudem kann eine interventionelle Drainage (Sonografie, CT) eines größeren retroperitonealen oder parakolischen Abszesses (> 3 cm) sinnvoll sein (Empfehlung 6.5, Evidenzlevel 3, Empfehlungsgrad 0, Starker Konsens). Laut Empfehlung 6.8 kann diesen Patienten mit komplizierter Sigmadivertikulitis mit Makroabszess (CDD Typ 2b) nach erfolgreicher konservativer initial Therapie die elektive Operation im entzündungsfreien Intervall (angegeben ist hier ein Intervall von 6 Wochen nach Abschluss der konservativen Therapie) angeboten werden [Evidenzlevel 2, Empfehlungsgrad 0, Starker Konsens]. Grundlage dieser Empfehlung ist unter anderem eine prospektiv-randomisierte Studie zum Vergleich der elektiven Sigmaresektion versus einem langfristig konservativen Management bei initial erfolgreich behandelter komplizierter Sigmadivertikulitis, die wir bereits auf dem Update 2019 vorgestellt haben (60). Diese Studie konnte zeigen, dass im 36-monatigen Follow-up die langfristig konservativ therapierten Patienten ein veritables Risiko für eine erneut kompliziert verlaufende Sigmadivertikulitis von

32 % haben. Eine weitere große Registerstudie (N = 210.168 Patienten eingeschlossen) führt als Argument für eine elektive Sigmaresektion nach komplizierter Sigmadivertikulitis ein unterschiedliches Mortalitätsrisiko der beiden Kollektive an: So betrug das Mortalitätsrisiko (nach konservativer Initialtherapie) im Falle einer Rezidivdivertikulitis 2,2 % bei erneuter konservativer Therapie und 4,6 % bei dringlicher operativer Therapie. Demgegenüber war die postoperative Krankenhausmortalität nach elektiver Operation mit 0,3 % nur ein Bruchteil zu hoch (61). Als modifizierte Empfehlung 6.10 wird für die frei-perforierte Sigmadivertikulitis mit Peritonitis (CDD Typ IIc) gefordert, diese innerhalb von 6 Stunden nach Diagnosestellung als Notfalloperation zu versorgen [Evidenzlevel 3, Empfehlungsgrad B, Konsens]. Bezüglich der Operationsindikation bei chronisch-rezidivierender Sigmadivertikulitis äußert sich die neue Leitlinie wie folgt: Die symptomatisch-unkomplizierte Sigmadivertikulitis (CDD Typ 3a, SUDD) sollte nicht-operativ behandelt werden [Evidenzlevel 4, Empfehlungsgrad B, Starker Konsens], vor allem da es sich hierbei um eine Ausschlussdiagnose handelt (mit auch schwieriger Abgrenzung zum Reizdarmsyndrom), für die es keine kontrollierten Studien gibt, die die Wirksamkeit einer operativen Therapie zweifelsfrei belegen. Bei der Indikationsstellung zur Operation bei chronisch-rezidivierender Sigmadivertikulitis CDD Typ 3b soll nicht die Anzahl der vorangegangenen Schübe als Entscheidungskriterium herangezogen werden, sondern vielmehr die Beeinträchtigung der Lebensqualität durch die rezidivierende Erkrankung [Evidenzlevel 2, Empfehlungsgrad B, Starker Konsens]. Auf diese Thematik und Beurteilung derselben wird an anderer Stelle in diesem Manuskript ausführlich Bezug genommen (LASER-Studie, Punkt 9.2.2). Die chronisch-rezidivierende Sigmadivertikulitis Typ 3c mit lokalen Komplikationen in Form von Fistulierung und Stenose stellt eine Indikation zur Sigmaresektion dar [Evidenzlevel 3, Empfehlungsgrad B, Starker Konsens].

Kapitel 7: Operative Verfahrenswahl

Als neue Empfehlung 7.1 wird klar hervorgehoben, dass die minimal-invasive Sigmaresektion, wenn immer technisch möglich, der offenen Sigmaresektion aufgrund eines günstigeren Komplikationsspektrums (Minor-Komplikationen) und einer besseren postoperativer Lebensqualität zu bevorzugen ist [Evidenzlevel 2, Empfehlungsgrad B, Starker Konsens]. Wichtig ist auch die modifizierte Empfehlung 7.3, die als Standardeingriff bei frei perforierte Sigmadivertikulitis mit generalisierter Peritonitis (CDD 2c1/2) die Sigmaresektion mit primärer Kontinuitätswiederherstellung mit Anastomose und protektivem Ileostoma vorsieht. Die Hartmann-Resektion ist dem septischen und instabilen Patienten vorbehalten [Evidenzlevel 2, Empfehlungsgrad B, Starker Konsens]. Dieses Vorgehen wird damit begründet, dass prospektiv-randomisierte Studien und Metaanalysen dieser Studien zeigen konnten, dass die Mortalität und Morbidität nach primärer Anastomosierung mit vorgeschaltetem Ileostoma mit derjenigen der Hartmann-Operation vergleichbar sind, die Stoma-Rückverlagerungsrate nach protektivem Ileostoma aber signifikant höher ist, als die Wiederanschlussrate nach Hartmann-Resektion (62). Hinsichtlich des Resektionsausmaßes der Sigmaresektion bei Divertikulitis (gilt für alle Stadien, die eine Indikation zur Operation haben) soll der orale Resektatrand direkt proximal der akut oder chronisch entzündeten Darmabschnitte liegen. Eine Resektion weiterer divertikeltragender Abschnitte ohne entzündliche oder postentzündliche Veränderungen sollte nicht erfolgen [Empfehlung 7.6, Evidenzlevel 3, Empfehlungsgrad B, Starker Konsens]. Der aborale Absetzungsrand sollte im oberen Rektumdrittel liegen, da ein Belassen der Hochdruck-Zone am rektosigmoidalen Übergang als Risikofaktor für die Rezidivdivertikulitis vermutet wird [Empfehlung

7.7, Evidenzlevel 3, Empfehlungsgrad B, Starker Konsens]. Als Expertenkonsens (Empfehlung 7.8) wird empfohlen, dass eine spannungsfreie, gut durchblutete und dichte Anastomose hergestellt werden soll. Sofern hierzu die Mobilisation der linken Flexur erforderlich ist, soll dies erfolgen. Die Ligatur der Arteria mesenterica inferior zentral des Abgangs der Arteria colica sinistra sollte nicht erfolgen (Empfehlung 7.9, Evidenzlevel 3, Empfehlungsgrad B, Starker Konsens). Als Argumente für eine tubuläre Resektion mit Erhalt der A. rectalis superior werden einerseits eine bessere Durchblutung der Anastomosenregion und in Konsequenz davon eine niedrigere Anastomoseninsuffizienzrate angeführt. Hingegen liegt der Hauptvorteil der hohen Ligatur der A. mesenterica inferior vor allem in der besseren Mobilität im Bereich des Kolon descendens, woraus wiederum eine spannungsfreie Anastomose resultiert. Diese Thematik diskutieren wir ausführlich unter Punkt 9.2.5 in diesem Manuskript. Die Stapler- und Handnahtanastomose sind bei technisch korrekter Durchführung der Anastomosierung als gleichwertig anzusehen [Evidenzlevel: 1, Starker Konsens]. Als neue Empfehlung 7.11 wird vorgeschlagen, bei einer Anastomoseninsuffizienz nach Sigmaresektion in Abhängigkeit von der klinischen Ausprägung nach einem Stufenkonzept vorzugehen. Im Falle einer diffusen Peritonitis sollte eine Reoperation mit Anlage eines Stomas (protektiv oder inständig) erfolgen [Evidenzlevel 4, Empfehlungsgrad B, Starker Konsens].

9.2.2 Vergleich der elektiven Sigmaresektion mit der konservativen Therapie bei chronisch-rezidivierender Sigmadivertikulitis – Ergebnisse der randomisierten LASER-Studie

(63) Die akute Divertikulitis stellt die häufigste Komplikation der Divertikelkrankheit dar, und kann hinsichtlich ihres Ausprägungsgrades zwischen unkomplizierter Divertikulitis und lebensbedrohlicher Peritonitis variieren (64). Historisch gesehen stellte das erste Divertikulitisrezidiv bei jungen Patienten bzw. das zweite Rezidiv bei älteren Patienten eine Indikation zur Sigmaresektion dar, insbesondere um weitere Rezidive zu vermeiden (65). Heute weiß man jedoch, dass in der Regel die erste Episode der akuten Divertikulitis den schwersten Verlauf zeigt und Rezidive nur selten einer Notfalloperation bedürfen (66,67). Aus diesem Grunde wurden die Behandlungsempfehlungen bei chronisch-rezidivierender Sigmadivertikulitis zunehmend „konservativer“ und berücksichtigen heute vielmehr die Beschwerden und Einschränkungen der Lebensqualität durch das Erkrankungsrezidiv (versus die Morbidität einer elektiven Sigmaresektion), als die bloße numerische Anzahl der Rezidive. Ziel der aktuellen, multizentrisch-randomisierten *Laparoscopic Elective Sigmoid Resection Following Diverticulitis* (LASER)-Studie war es, die möglichen Lebensqualitäts(QoL)-Vorteile einer elektiven Sigmaresektion bei Sigmadivertikulitis zu untermauern. Hierbei war die Hypothese, dass die elektive Sigmaresektion die QoL von Patienten mit chronisch-rezidivierender, komplizierter und/oder persistierender Sigmadivertikulitis günstig beeinflusst. Eingeschlossen in die LASER-Studie waren Patienten im Alter zwischen 18 bis 75 Jahren, die innerhalb einer 2-jährigen Zeitraums mindestens 3 Episoden einer Sigmadivertikulitis erlitten haben, wovon mindestens eine CT-graphisch belegt sein musste (chronisch-rezidivierender Verlauf), sowie Patienten mit einer oder mehrere Episoden einer konservativ behandelten komplizierten Sigmadivertikulitis (komplizierter Verlauf: Fistulierung, stenosierender oder abszedierender Verlauf/freie abdominelle Luft) und/oder prolongierte Beschwerden oder anhaltende Stuhlunregelmäßigkeiten über mehr als 3 Monate nach vorangegangener Sigmadivertikulitis (persistierender Verlauf). Eingeschlossene

Patienten wurden 1:1 in die jeweiligen Behandlungsarme randomisiert: Elektive laparoskopische Sigmaresektion *versus* konservative Behandlung. Bestandteil der konservativen Behandlung war dabei eine Schulung der Patienten über das vorliegende Krankheitsbild sowie diätetische Maßnahmen (ballaststoffreiche) für mindestens 6 Monate. Patienten der operativen Gruppe erhielten die laparoskopisch-assistierte Sigmaresektion binnen 3 Monaten nach Randomisierung. Primärer Endpunkt der Studie war der Unterschied im Gastrointestinal Quality of Life-Index (GIQLI) zwischen Randomisierung und 6 Monaten (erhoben am Telefoninterview oder postalisch). Sekundäre Endpunkte beinhalteten den GIQLI-Score 12, 24,48 und 96 Monaten nach Randomisierung sowie die allgemeine Lebensqualität (Short-Form-36, SF-36) zu den gleichen Zeitpunkten. Für beide Fragebögen gilt, dass ein höherer Wert eine bessere Lebensqualität anzeigt.

Im Zeitraum September 2014 bis Oktober 2018 konnten aus 6 finnischen Zentren insgesamt 228 Patienten identifiziert werden, von denen N = 90 Patienten (medianes Alter 54 Jahre, 69 % weiblich) die Einschlusskriterien erfolgten und randomisiert wurden: N = 45 Patienten in die operative und N = 45 Patienten in die konservative Gruppe. Da bereits eine erste Interimsanalyse in Bezug auf den primären Endpunkt signifikante Unterschiede zeigte, wurde die weitere Rekrutierung vorzeitig gestoppt. Entsprechend der Randomisierung waren die beiden auswertbaren Behandlungsarme vergleichbar hinsichtlich demographischer Daten und Komorbiditäten. Ebenso war in beiden Behandlungsarmen die chronisch-rezidivierende Sigmadivertikulitis (mit 83 % bzw. 73 %) das häufigste Einschlusskriterium, gefolgt von komplizierter Divertikulitis (24 % bzw. 30 %) und persistierenden Divertikulitisbeschwerden (5 % bzw. 7 %). Hinsichtlich des primären Endpunktes (QoL-Unterschied im GIQLI baseline → 6 Monate) waren N = 72 Patienten auswertbar (N = 37 in der operativen Gruppe versus N = 35 in der konservativen Gruppe): Hierbei zeigte sich ein um 11,96 Punkte größerer Unterschied (und damit bessere Lebensqualität) in der operativen Gruppe (difference: 11,96; 95 %-KI: 3,72–20,19; p = 0,005). Entsprechend war der GIQLI-Score zum Zeitpunkt 6 Monate mit 114,92 Punkten signifikant höher in der operativen Gruppe als in der konservativen Gruppe (101,97; difference: 12,95; 95 %-KI: 2,98–21,92; p = 0,005). Dies spiegelte sich auch in einem signifikant niedrigeren VAS-Schmerzscore nach 6 Monaten zugunsten der operativen Gruppe wider (1,8 versus 3,3; p = 0,002). Im SF-36-Fragebogen war zum Zeitpunkt 6 Monate nach Randomisierung der mental component score signifikant höher und damit besser in der operativen Gruppe (55,14 versus 47,68; p = 0,02), bei vergleichbaren Werten im physical component score (51,52 versus 42,19; p = 0,06). Die Major-Morbidität (Clavien-Dindo ≥III) der operativen Gruppe betrug 10 % und 2 Patienten mussten aufgrund einer Anastomoseninsuffizienz mit einem temporären Stoma versorgt werden. In der konservativen Gruppe erlitten 27 % (versus 5 % in der operativen Gruppe; p = 0,004) ein Divertikulitis-Rezidiv, wobei alle diese Rezidive unkompliziert waren.

Kommentar: Die vorliegende LASER-Studie bestätigt für elektiv sigmaresezierte Patienten mit chronisch-rezidivierender, komplizierter oder persistierender Divertikulitis einen mittelfristig günstigeren Verlauf, als wenn diese Patienten in dieser Situation dauerhaft konservativ behandelt worden wären. So war die Lebensqualität der Patienten im operativen Arm zum Zeitpunkt 6 Monate nach Randomisierung signifikant besser als im konservativen Arm, gleichzeitig berichteten operierte Patienten über weniger Schmerzen (sowohl bezogen auf

die Frequenz als auch auf den Ausprägungsgrad) und zeigten erwartungsgemäß eine niedrigere Rate an Divertikulitisrezidiven. Diese Überlegenheit der operativen Therapie muss jedoch abgewogen werden gegenüber einem 10%igen Risiko von Major-Morbidität im operativen Behandlungsarm.

Insgesamt stehen die hier vorgestellten Ergebnisse in Einklang mit den Ergebnissen der bereits 2019 publizierten DIRECT-Studie, deren Ergebnisse wir auf dem Update 2019 präsentierten (68). Auch diese Studie beschäftigte sich mit der Operation versus konservativen Therapie bei anhaltenden Abdominalbeschwerden nach stattgehabter Divertikulitis. Unter Einschluss von 88 Patienten zeigten die 5-Jahres-Ergebnisse dieser Studie ebenfalls eine signifikant bessere Lebensqualität (gemessen am GIQLI-Score) für elektiv operierte als für langfristig konservativ behandelte Patienten. Darüber hinaus mussten bis zum Zeitpunkt 5 Jahre nach Intervention im initial konservativen Behandlungsarm 46 % der Patienten aufgrund schwerer, anhaltender Abdominalbeschwerden doch sigmareseziert werden, und das trotz der Tatsache, dass in diesem Behandlungsarm 88 % initial ein unkompliziertes Hinchey-Stadium I aufwiesen.

Die elektive Sigmaresektion scheint damit die effektivere Behandlungsmethode für Patienten mit sowohl rezidivierenden als auch persistierenden Abdominalbeschwerden nach vorangegangener Sigmadivertikulitis. Diese Einschätzung unterstützt auch die 2021 neu publizierte S3-Leitlinie zur Sigmadivertikulitis, die wir unter Punkt 9.2.1 in diesem Manuskript ausführlich diskutieren (Leifeld L et al., S3-Leitlinie Divertikelkrankheit / Divertikulitis, AWMF-Registernummer: 021-20).

9.2.3 Laparoskopische Lavage versus primäre Resektion bei perforierter Sigmadivertikulitis – Langzeitergebnisse des Skandinavian Diverticulitis Trial (SCANDIV)

(69) Die akute, perforierte Sigmadivertikulitis mit Perforation stellt eine gefürchtete Komplikation der Divertikelkrankheit dar, die traditionell mittels notfallmäßiger Sigmaresektion, entweder nach Hartmann (bei instabilem Patienten) oder als Kontinuitätsresektion mit protektivem Ileostoma behandelt wird. Um die Morbidität dieses Notfalleingriffs zu reduzieren, wurde schon vor über 10 Jahren die Idee einer laparoskopischen Lavage und Drainage bei perforierter Sigmadivertikulitis publiziert (70,71). Bisher haben 3 prospektiv-randomisierte europäische Studien dieses Konzept näher analysiert, mit teilweise widersprüchlichen Ergebnissen und keinen signifikanten Vorteilen für die laparoskopische Lavage, ausgenommen einer niedrigeren Stomarate im 1-Jahres-Follow-up (72–76). Langzeitergebnisse der laparoskopischen Lavage fehlen bisher weitestgehend, sind aber von besonderer Relevanz, insbesondere hinsichtlich der Notwendigkeit einer sekundären Sigmaresektion, der langfristigen Stomarate und der Rezidivhäufigkeit der Divertikulitis nach ausschließlich durchgeführter Lavage. Ziel der aktuellen Publikation war daher die Präsentation der Langzeitergebnisse des Skandinavian Diverticulitis Trial (SCANDIV).

Bei dieser Studie handelte es sich um eine 2-armige, multizentrische, randomisierte Überlegenheitsstudie, bei der Patienten mit CT-graphisch gesicherter perforierter Sigmadivertikulitis und Indikation zur notfallmäßigen Sigmaresektion im Zeitraum Februar 2010 bis Juni 2014 1:1 in die jeweiligen Behandlungsarme randomisiert wurden: Laparoskopische Lavage versus Sigmaresektion (offen

oder laparoskopisch, Hartmann oder Kontinuitätsresektion ± Stoma, nach Maßgabe des Chirurgen). Für die aktuelle Langzeit-Auswertung standen alle schwerwiegenden postoperativen Ereignisse/Komplikationen (Clavien-Dindo >IIIa) im Vordergrund: Rate an Stomata, übersehene Kolonkarzinome, Rezidiv-Divertikulitis, Notwendigkeit für elektive Sigmaresektion. Als weiterer (sekundärer) Endpunkt wurde u. a. die Lebensqualität erhoben (EuroQoL (EQ-5D)-Fragebogen und Cleveland Global QoL-Tool). Insgesamt konnten im oben genannten Zeitraum aus 21 Zentren in Norwegen und Schweden N = 199 Patienten randomisiert werden: N = 101 Patienten in die Gruppe der laparoskopischen Lavage und N = 98 in die Gruppe der primären Resektion. Bei N = 145 Patienten (N = 74 in der laparoskopischen Lavage-Gruppe und N = 71 in der Resektionsgruppe) bestätigte sich intraoperativ eine perforierte Divertikulitis mit purulenter Peritonitis, sodass diese das initiale Studienkollektiv bildeten. Bis zur aktuellen Auswertung waren 3 Patienten lost-to-Follow-up, sodass letztlich N = 73 Patienten der laparoskopischen Lavage-Gruppe (mittleres alter 66,4 Jahre, 53 % männlich) und N = 69 Patienten der Resektionsgruppe (mittleres Alter 63,5 Jahre, 52 % männlich) für die aktuelle Langzeit-Auswertung zur Verfügung standen. Das mediane Follow-up betrug 59 Monate (51–78 Monate). Beide Kollektive waren gut vergleichbar hinsichtlich Alter, BMI (26,5 versus 26,1 kg/m2), der Komorbidität (Charlson Comorbidity-Index: 3,8 versus 2,6) und der Rate an vorangegangenen Divertikulitis-Episoden. Schwerwiegende Komplikationen (Clavien-Dindo > IIIa) zeigten sich bei 29 % (N = 21) in der Lavage-Gruppe versus 25 % (N = 17) in der Resektionsgruppe (p = 0,58). Die Gesamtmortalität lag bei 32 % (N = 23) in der laparoskopischen Gruppe und 25 % (N = 17) in der Resektionsgruppe (p = 0,36). Die Rate an Folgeoperationen (inklusive Stoma-Rückverlagerung) war mit 36 % (laparoskopische Lavage) versus 35 % (Resektion) ebenfalls vergleichbar für beide Behandlungsarme (p = 0,92). Die Rate an Divertikulitis-Rezidiv war mit 21 % versus 4 % in der signifikant höher in der Lavage-Gruppe als in der Resektionsgruppe (p = 0,004), wobei die Mehrzahl der Divertikulitisrezidive in der Lavage-Gruppe unkomplizierte Divertikulitiden darstellte. Die Rate an sekundärer Sigmaresektion lag in der laparoskopischen Lavage-Gruppe bei 30 % (N = 21 Patienten: N = 8 Patienten hiervon während des initialen Aufenthaltes bei progredienter Divertikulitis, N = 9 Patienten im Verlauf, N = 4 Patienten aufgrund eines im Verlauf diagnostizierten Kolonkarzinoms). Alle sekundären Sigmaresektionen bis auf eine erfolgten innerhalb des ersten Jahres. Die Tage der stationären Verweildauer (alle Aufenthalte) waren für beide Gruppen vergleichbar, ungeplante Wiederaufnahmen waren mit 34 % versus 11 % jedoch häufiger bei Patienten nach laparoskopischer Lavage. Von N = 102 Patienten mit Daten zum Langzeit-Follow-up beantworteten N = 38 der laparoskopischen Lavage-Gruppe und N = 45 Patienten der Resektionsgruppe Fragebögen zu QoL: Hinweise auf eine unterschiedliche Lebensqualität zwischen beiden Patientengruppen zeigten sich weder in EuroQoL-5D-Fragebogen noch im Cleveland Global Quality of life-Score (0,72 ± 0,19 versus 0,69 ± 0,15; p = 0,61).

Kommentar: Die Frage nach dem „optimalen“ operativen Procedere im Falle einer notwendigen Notfalloperation bei perforierter Sigmadivertikulitis mit eitriger Peritonitis lässt sich auch mit den vorliegenden Langzeitergebnissen nicht abschließend beantworten. Einerseits ist die laparoskopische Lavage ein „schneller“ Eingriff, der die Notfallsituation scheinbar ausreichend beherrscht, geht jedoch mit einer nicht unerheblichen Rate an Rezidiv-Divertikulitis (meist unkomplizierte Fälle) und notwendiger Sigmaresektion im Verlauf (in der Größenordnung von 30 %) einher. Auf der anderen Seite ist die Stomarate in

der laparoskopischen Lavage-Gruppe sowohl im kurzfristigen als auch im langfristigen Verlauf niedriger. So hatte nach 5 Jahren in der Gruppe mit notfallmäßiger Sigmaresektion noch einer von 3 Patienten immer noch ein Stoma. Aus diesem Grund könnte die laparoskopische Lavage als ein Bridging-Verfahren zur Beherrschung der initialen Sepsis und zum Erreichen eines Zustandes sein, in der eine Sigmaresektion dann (früh)elektiv laparoskopisch und ohne Stoma durchgeführt werden kann (die ansonsten im Notfall in der Regel offen und mit Stoma erfolgt wäre).

Zur Erinnerung: Die aktuelle Leitlinie äußert sich in ihrer (neu eingeführten) Empfehlung 7.4 zu dieser Fragestellung wie folgt: „Bei der perforierten Divertikulitis mit eitriger Peritonitis (CDD 2c1) sollte eine primäre Sigmaresektion durchgeführt werden. Eine potentielle alternative Therapiestrategie ist die laparoskopische Peritoneallavage und Drainage, ohne Resektion." [Evidenzlevel 2, Empfehlungsgrad B, Starker Konsens] (Leifeld L et al., S3-Leitlinie Divertikelkrankheit/Divertikulitis, November 2021 – AWMF-Registernummer: 021–20)

9.2.4 Rezidivrisiko und Risiko einer Stomaanlage im Rahmen der Therapie der unkomplizierten Sigmadivertikulitis

(77) Die optimale Therapie der chronisch-rezidivierenden, unkomplizierten Sigmadivertikulitis ist weiterhin in der Diskussion. Insbesondere ist unklar, ob die medikamentöse Therapie oder die Operation ein größeres Risiko für ein Divertikulitisrezidiv und/oder die Anlage eines Stomas birgt. Ziel der aktuellen Studie war daher der Vergleich des Rezidivrisikos und Risikos eines Stomas, in Abhängigkeit der Therapiestrategie der unkomplizierten Divertikulitis (operativ versus langfristig konservativ). Die Hypothese der Studie war, dass die elektive Resektion mit einem geringeren Risiko des Divertikulitisrezidivs und der Stomaanlage assoziiert ist. Zur Klärung dieser Frage wurde im Sinne einer time-to-event-Analyse eine retrospektive Datenbankauswertung (Thompson Reuters MarketScan Commercial Claims and Medicare Supplement-Databases) zwischen Januar 2008 und Dezember 2014 durchgeführt. Eingeschlossen waren Patienten > 18 Jahre, die aufgrund eines zweiten Ereignisses einer unkomplizierten Sigmadivertikulitis (Mindestabstand zur vorangegangenen Divertikulitis > 6 Wochen) entweder weiterhin konservativ therapiert wurden, oder im Intervall eine Sigmaresektion erhielten. Die unkomplizierte Divertikulitis war über das Fehlen eines Abszesses, einer Peritonitis, einer Perforation, einer Stenose oder Fistel oder der Notwendigkeit einer Drainage definiert. Endpunkte der Studie waren die Rate an Rezidiv-Divertikulitiden (definiert als erneute Divertikulitis mit > 6 Wochen Abstand zum vorangegangenen Ereignis, alle Schweregrade) sowie das Risiko, im weiteren Verlauf ein Stoma erhalten zu haben. Insgesamt konnten im oben genannten Zeitraum 12.073 Patienten (mittleres Alter 56 Jahre, 59 % weiblich, 10 % immunsupprimiert) identifiziert werden, die (mindestens) ein Zweitereignis einer unkomplizierten Divertikulitis aufwiesen. Die mediane Dauer der stationären Behandlung des ersten Ereignisses lag bei 3 Tagen (2–4), das mittlere symptomfreie Intervall bis zum Divertikulitisrezidiv betrug 199 Tage (85–475). In 89 % der Fälle war mindestens eines der beiden Divertikulitisereignisse CT-graphisch gesichert. Zum Zeitpunkt des zweiten Ereignisses der Divertikulitis wurden 81 % der Patienten (N = 9.832) weiterhin medikamentös therapiert, wohingegen bei 19 Patienten (N = 2.241) die Indikation zur elektiven Sigmaresektion gestellt wurde.

Risiko eines erneuten Divertikulitisrezidivs

Nach einem medianen Follow-up von 537 Tagen (229–1.042) hatten 32 % der Patienten (N = 3844) eine weitere Divertikulitisepisode erlitten. Das Risiko einer erneuten Divertikulitis lag bei konservativ therapierten Patienten zum Zeitpunkt 1 Jahr, 3 Jahre und 5 Jahre (nach vorangegangener Divertikulitis) bei 32 %, 51 % und 61 % bzw. bei 6 %, 12 % und 15 % für elektiv sigmaresezierte Patienten. Damit resultierte die elektive Sigmaresektion (in der oben genannten Situation der chronisch-rezidivierenden Sigmadivertikulitis) im Vergleich zur dauerhaft medikamentösen Therapie in einer 83%igen Risikoreduktion für ein erneutes Divertikulitisrezidiv (HR = 0,17; 95 %-KI: 0,15–0,20).

Risiko für eine Stomaanlage

Das Risiko eines Stomas war zum Zeitpunkt 1 Jahr nach letztmaliger Divertikulitis für konservativ therapierte Patienten mit 1,6 % versus 4,0 % bei elektiv sigmaresezierten Patienten signifikant reduziert (p = 0,001). Dieser Unterschied glich sich jedoch in den Folgejahren aus: so lag das Risiko eines Stomas bei konservativ therapierten Patienten zum Zeitpunkt 3 Jahre und 5 Jahre (nach vorangegangener Divertikulitis) bei 1,8 % und 2,3 % für konservativ therapierte Patienten bzw. 2,9 % und 1,8 % für elektiv sigmaresezierte Patienten (p = 0,09).

Kommentar: Im Rahmen der Therapie der Divertikulitis ist das Risiko und die Angst, (zu irgendeinem Zeitpunkt) ein Stoma zu bekommen, eine ernsthafte Sorge vieler Patienten und ein wichtiger Einflussfaktor hinsichtlich der Entscheidung zwischen langfristig konservativer Therapie oder elektiver Operation. In diesem Zusammenhang ist die vorliegende Analyse wertvoll, da sie zeigt, dass das langfristige Risiko für eine Stomaanlage für beide Behandlungsarten insgesamt gering ist und sich darüber hinaus zahlenmäßig auch kaum zwischen konservativer und operativer Therapie unterscheidet (nach 3 Jahren: 1,8 % Stomata bei initial konservativ therapierten Patienten versus 2,9 % bei elektiv sigmaresezierten Patienten). Die Sorge um die Notwendigkeit eines Stomas oder die Vermeidung desselben ist damit kein nützlicher „Parameter“ im Rahmen der Entscheidungsfindung für eine konservative oder operative Therapie bei der chronisch-rezidivierenden Sigmadivertikulitis.

9.2.5 Langzeit-urogenitale Funktion nach elektiver laparoskopischer Sigmaresektion: Ein Vergleich zwischen zentraler Gefäßabsetzung und peripherer Skelettierung

(78) Die Indikationsstellung zur elektiven Sigmaresektion bei Sigmadivertikulitis hat sich in den vergangenen Jahren von strengen, allgemeingültigen Vorgaben (OP-Indikation nach zwei Episoden einer Divertikulitis) hin zu einem individualisierten Vorgehen entwickelt, die einerseits die Erkrankungsschwere, aber auch die (Beeinträchtigung der) Lebensqualität des betroffenen Patienten berücksichtigt. Obwohl die elektive (laparoskopische) Sigmaresektion heutzutage einen routinierten und gut standardisierten Eingriff darstellt, ist die Frage der Höhe der Gefäßligatur immer noch Gegenstand von Diskussionen. Hier konkurrieren die zentrale Ligatur der Arteria mesenterica inferior (IMA) mit der peripheren, darmwandnahen Skelettierung des Colon sigmoideum. Hinsichtlich der Kurzzeit-Morbidität führen Verfechter der darmwandnahen Skelettierung (IMA-Erhalt) eine bessere Durchblutung im Anastomosenbereich mit niedrigerer Insuffizienzrate an, ihre Gegner argumentieren mit einer höheren Spannungsfreiheit des anastomosierten Colon deszendens nach zentraler Gefäßligatur

(IMA-Resektion). Funktionelle Langzeit-Ergebnisse nach unterschiedlicher Höhe der Gefäßligatur liegen allerdings derzeit nur in ganz geringem Umfang vor. Ziel der aktuellen Studie war daher die Frage nach etwaigen urogenitalen Funktionsstörungen nach durchgeführter zentraler IMA-Ligatur im Vergleich zur peripheren Skelettierung im Rahmen der Sigmaresektion. Hierzu wurden Daten von Patienten, die im Zeitraum 2004–2017 unizentrisch laparoskopisch und elektiv sigmareseziert wurden retrospektiv analysiert und hinsichtlich der bei ihnen durchgeführten Höhe der Gefäßligatur stratifiziert: Patienten der IMA-Resektionsgruppe hatten eine abgangsnahe Ligatur der IMA erhalten („high-tie"), bei Patienten mit IMA-Erhalt erfolgte die Skelettierung darmwandnah unter Erhalt der Arteria colica sinistra und Arteria rectalis superior. Alle eingeschlossenen Patienten wurden postalisch hinsichtlich möglicher Einschränkungen beim Wasserlassen befragt und hierzu der American Urological Association Symptom-Index (AUASI)-Fragebogen erhoben. Der AUASI-Fragebogen analysiert mittels sieben Fragen (jeweils Werte zwischen 0 (am besten) bis 5 (am schlechtesten)) mögliche Beschwerden hinsichtlich Harndrang und Blasenentleerung. Bei männlichen Patienten wurden zudem Sexualfunktionsstörungen mit dem International Index of Erectile Function (IIEF-5)-Fragebogen erhoben. Dieser Fragebogen besteht aus 5 Fragen, wobei jedes item mit 1 (am schlechtesten) bis 5 (am besten) bewertet wird. Um Komorbiditäten und mögliche Folgeoperationen (nach der eigentlichen Sigmaresektion) zu erheben erfolgte bei allen Patienten ein Telefoninterview mit Erhebung des Self-Administered Comorbidity Questionnaire (SCQ)-Fragebogens.

Insgesamt war bei N = 1.213 Patienten im oben genannten Zeitraum eine laparoskopische Sigmaresektion durchgeführt worden. Hiervon konnten N = 324 Patienten in die aktuelle Analyse eingeschlossen werden: N = 217 Patienten mit IMA-Erhalt und N = 107 Patienten mit IMA-Resektion. Beide Gruppen waren vergleichbar hinsichtlich demographischer Daten (mittleres Alter 63,4 versus 61,9 Jahre), Komorbiditäten, etwaiger vorangegangener abdomineller Operationen und der Indikation zur Indexoperation (in 89,7 % versus 86,2 % der Fälle rezidivierende Sigmadivertikulitis). Die Rate an intra- oder postoperativen Komplikationen unterschied sich nicht signifikant zwischen beiden Gruppen (12,1 % bei IMA-Resektion versus 16,1 % bei IMA-Erhalt; p = 0,407), ebenso wenig wie die Notwendigkeit der Konversion (4,7 % bei IMA-Resektion versus 7,8 % bei IMA-Erhalt; p = 0,353). Bei Patienten mit IMA-Resektion erfolgte häufiger eine intraoperative Drainageanlage (68,2 % versus 54,3 %; p = 0,022) und häufiger die Anlage einer Seit-zu-End-Anastomose (91,6 % versus 75,5 %; p < 0,001). Die Erhebung der Komorbidität zeigte keinen Unterschied zwischen beiden Gruppen, abgesehen von Lungenerkrankungen, die häufiger in der Gruppe mit IMA-Erhalt waren (p < 0,001).

Endpunkt Blasenentleerungsstörungen (urinay dysfunction)

Bei einem medianen Follow-up von 86,5 Monaten (24–180 Monaten) zeigten sich im AUASI-Gesamtscore keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen: IMA-Erhalt: 8 ± 6,32 versus IMA-Resektion: 7 ± 6,32; p = 0,204. Auch der Subgruppen-Vergleich, getrennt nach männlichen und weiblichen Patienten, zeigte keine erkennbaren Unterschiede hinsichtlich der Blasen(dys)funktion (IMA-Erhalt: weiblich 8,02 ± 6,71 versus männlich 8,41 ± 5,64; p = 0,204 bzw. IMA-Resektion: weiblich 7,5 ± 6,68 versus männlich 7,82 ± 6,10; p = 0,726). Und auch, wenn die Kohorte in Altersgruppen unterteilt wurde (≤ 50, 51–60, 61–69 und ≥ 70 Jahre) zeigten sich in den einzelnen Altersstufen keine Unterschiede

hinsichtlich der Blasen(dys)funktion, in Abhängigkeit der Höhe der durchgeführten Gefäßligatur.

Sexualfunktionsstörungen (männliche Patienten):

Hinsichtlich dieses Endpunktes konnten insgesamt N = 125 männliche Patienten ausgewertet werden: N=80 Patienten (69,6 %) mit IMA-Erhalt und N = 35 Patienten (30,4 %) mit IMA-Resektion. Das mediane Follow-up betrug 88,6 Monate (24-180 Monate). Hinsichtlich der Sexualfunktion zeigten sich im IIEF-5-Score keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen: IMA-Erhalt: 15 ± 7,67 versus IMA-Resektion: 15 ± 8,61; p = 0,674. Auch wenn diese Kohorte in Altersgruppen unterteilt wurde (≤ 50, 51–60, 61–69 and ≥ 70 Jahre), zeigten sich in den einzelnen Altersstufen keine Unterschiede hinsichtlich der Sexualfunktion, in Abhängigkeit der Höhe der durchgeführten Gefäßligatur.

Kommentar: Die vorliegende Studie hat erstmals die langfristige urogenitale Funktion nach elektiver Sigmaresektion bei Sigmadivertikulitis unter die Lupe genommen. Die vorliegenden Ergebnisse zeigen diesbezüglich keinen messbaren Unterschied hinsichtlich dieses Endpunktes (urogenitale Funktion) in Abhängigkeit davon, ob die AMI zentral an der Aorta ligiert wurde oder eine periphere Skelettierung des Colon sigmoideum erfolgte. Die Daten sind aufgrund der retrospektiven Studiendesign dieser Studie und der hohen dropout-Rate (von 1.213 operierten Patienten nur 324 in die Studie eingeschlossen) sicherlich mit Zurückhaltung zu interpretieren. Darüber hinaus erfolgte die Beurteilung der urogenitalen Funktion ausschließlich anhand von Fragebogen, wohingegen funktionelle Messungen oder objektive Untersuchungen nicht durchgeführt wurden. Nichtsdestotrotz, eine hochwertigere Studie zu dieser Fragestellung existiert bis dato nicht.

Zur Erinnerung: Die aktualisierte S3-Leitlinie Divertikelkrankheit/Divertikulitis empfiehlt unter der Empfehlung 7.9 (neu 2021): „Eine Ligatur der Arteria mesenterica inferior zentral des Abgangs der Arteria colica sinistra sollte nicht erfolgen.“ [Evidenzlevel 3, Empfehlungsgrad B, Starker Konsens]. Als Argumente hierfür wird mit Erhalt der Arteria rectalis superior eine antizipierte bessere Durchblutung der Anastomosenregion und in der Konsequenz davon eine niedrigere Anastomoseninsuffizienzrate angeführt. Außerdem hätte die tubuläre Resektion ein geringeres Risiko für eine Verletzung des Plexus hypogstricus und damit ein hypothetisch besseres funktionelles Ergebnis. Letzteres Argument kann durch die vorliegende Studie allerdings nicht gestützt werden (Leifeld L et al., S3-Leitlinie Divertikelkrankheit/Divertikulitis, November 2021 – AWMF-Registernummer: 021-20).

9.3 Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen

9.3.1 Einfluss der Biologioka-Therapie auf postoperative Komplikationen im Rahmen der Chirurgie von chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen

(79) Die Therapie der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) hat sich seit der Erstzulassung der Anti-TNF-alpha-Antikörper im Jahr 1999 grundlegend geändert (80). Durch diese Biologika konnte das medikamentöse

Armametarium, das bis dahin nur aus Kortikosteroiden und Immunmodulatoren bestand, deutlich erweitert werden. Nichtsdestotrotz, auch auf die neuen Medikamente spricht nur ein Teil der Patienten an, und so stellt die Operation weiterhin ein Grundpfeiler in der Therapie der CED dar: Etwa 50 % der Patienten mit Morbus Crohn und 10–20 % der Patienten ulcerosa müssen innerhalb von 10 Jahren nach Diagnosestellung operiert werden (81,82). Hinsichtlich postoperativer Komplikationen nach CED-Chirurgie sind in der Vergangenheit viele Risikofaktoren evaluiert und teilweise als solche auch bestätigt worden: Präoperative Kortikosteroide, Malnutrition, Hypoalbuminämie etc. Darüber hinaus haben einige Studien den Einfluss einer präoperativ gegebenen Anti-TNF-alpha-Antikörpertherapie/Biologika untersucht, jedoch mit bisher widersprüchlichen Ergebnissen. Ziel der aktuellen Arbeit war es daher, den Einfluss einer präoperativen Biologika-Therapie auf die postoperative Morbidität und Komplikationsraten (hauptsächlich infektiöse Komplikationen) genauer zu analysieren. In diese retrospektive, multizentrische Studie der GETECCU (Young Group of the Spanish Working Group of Crohn's disease and Ulcerative Colitis) wurden Patienten > 18 Jahren eingeschlossen, die sich bei gesicherter CED einem abdominalchirurgischen Eingriff unterziehen mussten. Im Hinblick auf die Fragestellung der Studie wurde diese Kohorte in 2 Gruppen eingeteilt: Exponierte Patienten, die binnen 12 Wochen vor der Operation mit Biologika behandelt wurden *versus* nicht-exponierte Patienten, bei denen keine Therapie mit Biologika durchgeführt worden war. Schwangere Patientinnen, Patienten mit immunsuppressiver Therapie wegen anderer Ursache als CED und CED-Patienten mit ausschließlich analen Eingriffen waren ausgeschlossen. Endpunkte der Studie waren 30-Tage-Komplikationsraten, Dauer des stationären Aufenthaltes, Rate an stationäre Wiederaufnahme und 90-Tage-Mortalität. Die Schwere der postoperativen Komplikationen wurde entsprechend Clavien-Dindo klassifiziert (25). Insgesamt konnten zwischen Januar 2009 und Dezember 2019 aus 37 Zentren 1.370 Patienten eingeschlossen werden, bei denen 1.535 Eingriffe durchgeführt worden waren: N = 711 Eingriffe erfolgen in der Biologika-exponierten-Gruppe (584 anti-TNF, 58 Vedolizumab, 69 Ustekinumab) und N = 824 Eingriffe in der nicht-exponierten Gruppe. In beiden Kollektiven waren Eingriffe am Dünndarm mit 48,8 % am häufigsten, gefolgt von Eingriffen am Kolon (26,6 %), Ileozökum (19,0 %) und restaurativen Eingriffen (5,6 %). Postoperative Komplikationen traten bei insgesamt 35,6 % der Eingriffe auf: 37,6 % in der exponierten Gruppe und 34,0 % in der nicht-exponierten Gruppe (p = 0,15). Die häufigsten Komplikationen waren dabei infektiöser Art (48,0 %), gefolgt von Anastomoseninsuffizienz (15,6 %), postoperativem Ileus (12,4 %) und Blutungen (12,2 %). In der multivariaten Analyse waren männliches Geschlecht (odds ratio (OR) = 1,5; 95 %-KI: 1,2–2,0), Notfalleingriffe (OR = 1,6; 95 %-KI: 1,2–2,2), Laparotomie (OR = 1,5; 95 %-KI: 1,1–1,9) und schwere Anämie (OR = 1,8; 95 %-KI:1,3–2,6) mit einer erhöhten postoperativen Komplikationsrate assoziiert, wohingegen eine Behandlung in einem akademischen Krankenhaus das Risiko signifikant reduzierte. Hingegen war die präoperative Exposition mit Biologika (anti-TNF, Vedulizumab, Ustekinumab) nicht mit einer höheren postoperativen Komplikationsrate assoziiert (OR = 1,2; 95 %-KI: 0,97–1,58), führte aber zu einer borderline-erhöhten Rate an infektiösen Komplikationen (OR = 1,5; 95 %-KI: 1,03–2,27). Die Rate an besonders gefürchteten Anastomoseninsuffizienzen war für exponierte und nicht-exponierte Patienten (7,0 % versus 6,9 %; p = 0,9) vergleichbar.

Kommentar: Bei der vorliegenden multizentrischen Studie handelt es sich um die bisher größte ihr Art, die den Zusammenhang von Biologika und postoperativem Komplikationsrisiko bei CED-Patienten analysiert. Die Ergebnisse lassen vermuten, dass der präoperative Einsatz dieser Medikamentengruppe keinen negativen Einfluss auf die postoperative Gesamtkomplikationsrate hat, ein ungünstiger Effekt auf infektiöse Komplikationen jedoch nicht ausgeschlossen werden kann.

Die Ergebnisse stehen in Einklang mit einer Metaanalyse zu dieser Fragestellung, die ebenfalls 2021 publiziert wurde (83). Analysiert wurden 12 Studien mit 1.925 CED-Patienten, von denen 709 Patienten präoperativ mit Vedulizumab therapiert wurden. Die Ergebnisse bestätigen für präoperativ Vedulizumab-exponierte Patienten im Vergleich mit nicht-exponierten Patienten kein erhöhtes Risiko für Gesamtkomplikationen (OR = 1,25; 95 %-KI: 0,72–2,18; p = 0,43) oder Anastomoseninsuffizienzen (OR = 0,90; 95 %-KI: 0,28–2,83; p = 0,85). Abermals zeigte sich der Vedulizumab-Einsatz mit einem erhöhten Risiko für oberflächliche Wundinfektionen (OR = 2,24; 95 %-KI: 1,13–4,45, p = 0,02) assoziiert.

9.3.2 Kono-S-Anastomose bei Morbus Crohn – Ergebnisse einer Metaanalyse

(84) Trotz guter Fortschritte in der Immunotherapie von Patienten mit Morbus Crohn, bleibt die Rate an Patienten, die im Laufe ihres Lebens eines operativen Eingriffs bedürfen mit 74–80 % hoch (85,86), ohne dass ein solcher Eingriff kurativ wäre. Aktuelle Strategien, das postoperative Crohn-Rezidiv möglichst gering zu halten, fokussieren neben dem individuellen Risikoprofil des Patienten (Alter bei Erstdiagnose, perianaler Befall, fistulierener Verlauf, Raucher…) vor allem auf die endoskopische Überwachung der Anastomose (zum frühzeitigen Erkennen von endoskopischen Rezidiven), die medikamentöse Rezidivprophylaxe und – aus chirurgischer Sicht wichtig – die Art und Technik der Anastomose (end-zu-end versus seit-zu-seit). Da das Crohn-Rezidiv im Bereich der Anastomose eines der Hauptprobleme in der postoperativen Behandlung von Patienten mit Morbus Crohn darstellt, und dieses Rezidiv „immer“ mesenterialseitig seinen Ursprung nimmt, wurde jüngst eine neue, antimesenteriale und funktionelle End-zu-end-ileocolische Handnahtanastomose (Kono-S) vorgestellt (85). Bisherige Daten zum Vergleich der Kono-S- mit der konventionellen Anastomose bestätigen hinsichtlich endoskopischer Rezidivraten und der Schwere des endoskopischen Rezidivs eine Überlegenheit der Kono-S-Anastomose, ohne Zugeständnisse an die Sicherheit der Anastomose (87). Ziel der hier vorgestellten systematischen Literaturübersicht war es, die klinischen Ergebnisse der Kono-S-Anastomose zu beurteilen und die bisherigen Studiendaten zur „efficacy ans safety“ dieser Technik in Form einer Metaanalyse zu untermauern. Hierzu wurden aus den bekannten medizinischen Datenbanken alle Studien bis Mai 2020 extrahiert, die sich mit der Frage der Kono-S-Anastomose bei Morbus Crohn auseinandersetzten. Eingeschlossen waren sowohl vergleichende als auch nicht-vergleichende Studien. Endpunkte beinhalteten sowohl klinisches Outcome (endoskopische, chirurgische und klinische Rezidivraten) als auch mögliche Komplikationen der Anastomosentechnik. Das endoskopische Rezidiv war über den Rutgeerts-Score definiert. Insgesamt konnten 9 Studien (Publikationszeitraum 2011–2020) mit N = 676 eingeschlossenen Patienten identifiziert werden, bei denen eine Kono-S-Anastomose hauptsächlich der

ileozökalen Region durchgeführt worden war. Das mittlere Alter der eingeschlossenen Patienten schwankte von 33,5–39 Jahren. Die Mehrzahl der Studie (N = 8) setzte sich aus retrospektiven oder prospektiven Beobachtungsstudien zusammen, lediglich eine Studie hatte ein prospektiv-randomisiertes Design.

Klinische Ergebnisse

Der Vergleich der Kono-S-Anastomose mit konventionellen Anastomosentechniken resultierte in einer signifikanten Reduktion der Rate an chirurgischen Rezidiven (N = 436 Patienten eingeschlossen; OR = 0,10; 95 %-KI: 0,04–0,26; p < 0,00001). Entsprechend war das „operationsfreie" Überleben nach 5 Jahren nach Kono-S-Anastomose signifikant höher als in der Kontrollgruppe (N = 357 Patienten eingeschlossen; OR = 8,62; 95 %-KI: 0,97–76,36; p = 0,05). Ebenso zeigte sich ein signifikant niedrigerer Rutgeerts-Score (als Hinweis auf ein endoskopisches Rezidiv im Bereich der Anastomose) zugunsten der Kono-S-Anastomose (N = 221 Patienten eingeschlossen; MD = -0,90; 95 %-KI: -1,048 bis -0,32; p = 0,002).

Chirurgische Ergebnisse und Komplikationsraten

Der mediane stationäre Aufenthalt betrug 7–15 Tage. Hinweise auf eine unterschiedlich lange Operationsdauer zwischen Kono-S und konventioneller Anastomose zeigten sich nicht (eingeschlossen N = 379 Patienten; MD = -1,09 Min; 95 %-KI: -18.16–15,98 Min.; p = 0,90). Insgesamt war die Komplikationsrate nach Kono-S-Anastomose gering. Operationsspezifische Mortalität wurde in keiner der eingeschlossenen Arbeiten berichtet. Die kumulative Inzidenz des postoperativen Ileus lag bei 3 %, und die der Anastomoseninsuffizienz bei 1 %. Der Vergleich der Kono-S-Anastomose mit konventionellen Anastomosentechniken resultierte dabei in einer vergleichbaren Rate an postoperativem Ileus (N = 221 Patienten eingeschlossen; OR = 1,13; 95 %-KI: 0,16–8,16; p = 0,12), Anastomosenblutungen (N = 221 Patienten eingeschlossen; OR = 0,44; 95 %-KI: 0,06–3,38; p = 0,43) und infektiösen Komplikationen (N = 436 Patienten eingeschlossen; OR = 1,13; 95 %-KI: 0,66–1,94; p = 0,667). Die Rate an Anastomoseninsuffizienzen war jedoch nach Kono-S Anastomose im Vergleich zu konventionellen Anastomosentechniken signifikant reduziert (N = 436 Patienten eingeschlossen; OR = 0,24; 95 %-KI: 0,10–0,61; p = 0,003).

Kommentar: Die vorliegende Metaanalyse fasst die vorhandene Evidenz von Studien zur Kono-S-Anastomose bei (hauptsächlich ileozökalem) Morbus Crohn zusammen und bestätigt die bereits bekannten, vielversprechenden Ergebnisse dieser Technik hinsichtlich reduzierter Rate an chirurgischen und endoskopischen Rezidiven, bei erstaunlich geringer Anastomoseninsuffizienz-Rate. Eine mögliche Ursache für die Überlegenheit der Kono-S-Anastomose gegenüber herkömmlichen Anastomosentechniken könnte sein, dass bei Kono-S neben der großen Lumenweite das Mesenterium (als ein Ausgangspunkt des Crohnrezidivs) der eigentlichen Anastomose „abgewandt" ist. Der Einschluss von Studien aus unterschiedlichen Regionen der Welt (Asien, Europa, USA) in die vorliegende Metaanalyse spricht für die „Reproduzierbarkeit" der guten Ergebnisse dieser neuen Anastomosentechnik.

Die guten Ergebnisse einer „neuen" Anastomosentechnik sind insbesondere seit Publikation der LIR!C-Studie 2017 von hervorgehobener Relevanz (88). Diese prospektiv-randomisierte Studie konnte zeigen, dass die frühzeitige Operation bei Patienten mit isoliertem ileozökalen Morbus Crohn in einer besseren

Lebensqualität resultiert als eine intensivierte Biologika-Therapie, und darüber hinaus kosteneffektiv ist. Etwas zurückhaltender, jedoch vom Grunde her identisch formuliert auch die aktualisierte Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn“: „Bei einem isolierten Befall der Ileozökalregion, kurzer Anamnese und fehlendem Ansprechen auf Steroide ist das operative Vorgehen (Ileozökalresektion) verglichen mit der Therapie mit Infliximab als gleichwertig anzusehen.“ (Aktualisierte S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn“, August 2021 – AWMF-Registernummer: 021-004). Insofern ist in absehbarer Zukunft von einer insgesamt höheren Anzahl von „anstehenden“ Patienten zur Ileozökalresektion auszugehen, die vielleicht früher eher konservativ behandelt worden wären. Dies unterstreicht die Wichtigkeit einer komplikationsarmen Anastomosentechnik mit guten Langzeitergebnissen!

9.3.3 Wann sollte eine ileocolischen Anastomose bei Morbus Crohn mit einem Stoma protektiert werden?

(89) Die elektive Ileozökalresektion (ICR) mit primärer Anastomose ist der häufigste abdominelle Eingriff bei Patienten mit Morbus Crohn, der – zumindest, wenn es sich um einen Primäreingriff handelt – aufgrund der besseren Kosmetik und schnelleren Rekonvaleszenz vornehmlich laparoskopisch durchgeführt wird. Darüber hinaus kommt der laparoskopische Zugang heutzutage auch bei komplexem ileozökalen Crohn (Penetration, Fistulierung oder in der Rezidivsituation) (90) oder bei weiteren Risikofaktoren für septische Komplikationen (Immunsuppression, Malnutrition) (91–94) zur Anwendung. Die vordringlichste Sorge für den behandelnden Chirurgen und den Patienten ist – nicht nur in diesen komplexen Situationen – das Risiko der Anastomoseninsuffizienz, die nach oben genanntem Eingriff zwischen 1–10 % beträgt, und damit häufiger als in der Normalbevölkerung ist. Bekanntermaßen kann ein oral der Anastomose angelegtes Deviationsstoma die septischen Komplikationen der Anastomoseninsuffizienz abmildern. Jedoch sind die genauen Umstände und Indikationen, bei denen die Vorteile des Deviationsstomas die gut bekannten Probleme des Stomas und Stomamanagements (inklusive Rückverlagerung) aufwiegen, nicht gut definiert. Aus diesem Grund verfolgte die vorliegende Arbeit zwei Ziele: 1) die Erhebung von Risikofaktoren für perioperative Morbidität/Komplikationen nach laparoskopischer ICR bei Morbus Crohn und 2) die Überprüfung der Hypothese, dass ein die Deviationsstoma diese Morbidität reduzieren kann. Hierzu wurden retrospektiv im Sinne der Datenbankanalyse (einer prospektiv geführten Singlecenter-Datenbank der Cleveland Clinic, Ohio, USA) die Patientendaten von allen Patienten ausgewertet, die im Zeitraum Januar 2005 bis Dezember 2015 einer laparoskopische ICR aufgrund eines Morbus Crohn erhielten. Entsprechend der intention-to-treat-Analyse wurden auch Patienten mit laparoskopisch begonnenen und auf offen konvertierten ICRs in die Analyse eingeschlossen. Ausgeschlossen waren Patienten, bei denen keine Anastomosierung erfolgte, die Anastomose distal des Transversums erfolgte, redo-ICRs und robotische ICRs. Die Entscheidung zur Anlage eines protektiven Stomas lag im Ermessen des jeweiligen Chirurgen. Die perioperative immunsuppressive Medikation umfasste Steroide, Biologika und Immunmodulatoren, entweder als Mono- oder als Kombinationstherapie. In Form der uni- und multivariaten Analyse wurden demographische Daten sowie krankheitsbezogene und behandlungsbezogene Variablen erhoben und als mögliche Einfluss-/Risikofaktoren für die Anlage eines Ileostomas bzw. die 30-Tage- perioperativen, septischen Komplikationen analysiert.

Im oben genannten Zeitraum konnten aus der Datenbank der Cleveland Klinik N = 409 Fälle von primärer ICR bei Morbus Crohn extrahiert werden. Das mediane Alter zum Operationszeitpunkt lag bei 35 ± 13,8 Jahren und 44 % der Patienten waren männlich. Insgesamt 36 % der Patienten erhielten präoperativ Steroide, 24 % Immunmodulatoren, 27 % Biologika und 63 % eine Kombinationstherapie hieraus. Die mittlere Operationsdauer betrug 143 ± 59 Minuten, bei einer Konversionsrate von 9 % (hauptsächlich Adhäsionen, ausgeprägte lokale Inflammation, interenterische Fistulierung). Die ileocolische Anastomose erfolgte in 85 % der Fälle als Klammernaht-Anastomose (die übrigen Handnaht) und alle bis auf eine Anastomose wurden extrakorporal angelegt. Die Mortalität lag bei 0 %.

Indikation zur Stomaanlage

Insgesamt 91/409 Patienten (22,2 %) hatten intraoperativ ein protektives Ileostoma erhalten. In der multivariaten Analyse waren ein BMI < 18,5 kg/m2 (OR = 4,64; p = 0,001), eine Hypoalbuminämie (OR = 2,96; p = 0,006) und eine prolongierte Operationsdauer (OR = 3,10; p = 0,003) die einzigen unabhängigen Faktoren, die mit einer Stomadeviation assoziiert waren.

Gesamtmorbidität

Die Gesamtmorbidität lag bei 166/409 Patienten (41 %), inklusive 15 Fälle von intraoperativen Komplikationen (15 Fälle von schwer Blutungen und 1 Fall einer Ureterverletzung). In der multivariaten Analyse war ausschließlich ein Patientenalter > 40 Jahre – nicht jedoch die Anlage eines protektiven Stomas – signifikanter Prädiktor einer erhöhten (postoperativen) Gesamtmorbidität (OR = 1,84; p = 0,009).

Septische Komplikationen

Die Gesamtrate an Komplikationen betrug 7,6 % (31/409 Patienten). In der multivariaten Analyse war ausschließlich die Gabe jeglicher immunsuppressiver Therapie der einzige unabhängige Risikofaktor für postoperative septische Komplikationen, sowohl in der Gesamtpopulation (OR = 2,7; p = 0,036), als auch in der Subgruppe der nicht-deviierten Patienten (OR = 3,1; p = 0,031). Ein Zusammenhang zwischen protektiver Stomaanlage und der Rate an postoperativen septischen Komplikationen zeigte sich nicht.

Kommentar: Prinzipiell zeigt die vorliegende retrospektive Auswertung, dass die laparoskopische ICR eine effektive und sichere chirurgische Behandlung des primären ileozökalen Morbus Crohn darstellt, mit einer „angemessenen“ Rate an Gesamtkomplikationen von 7–8 % und einer Konversionsrate von 9 %. Dies gilt – wie hier untersucht – auch für komplexere Fälle der Morbus Crohn-Erkrankung mit penetrierendem/fistulierendem Verlauf oder, wenn intraoperativ eine erweiterte Resektion (zusätzliche Dünndarmresektion etc.) notwendig war.

Wie einleitend angegeben, ist im klinischen Alltag die Indikation für ein protektives Stoma dadurch begründet, eventuell auftretende postoperative septische Komplikationen im Bereich der Anastomose abzumildern. Ganz entgegen dieser Praxis zeigt nun die vorliegende Arbeit, dass die Anlage eines protektiven Ileostomas keinen (günstigen) Einfluss auf die Gesamtmorbidität oder die Rate an septischen Komplikationen hat. Oberflächlich betrachtet könnte man daraus den Schluss ableiten, dass ein protektives Ileostoma die Gesamtmorbidität nicht

verringern kann und damit entbehrlich ist. Allerdings wurde ein protektives Stoma in der vorliegenden Serie bei Patienten mit Gewichtsverlust, Hypoalbuminämie und prolongierter Operationszeit – allesamt bekannte Risikofaktoren für einen komplikationsträchtigem postoperativen Verlauf – häufiger angelegt. Es ist „beruhigend", dass septische Komplikationen in dieser Hochrisiko-Subgruppe im Endeffekt nicht höher waren als bei nicht-stomadeviierten Patienten, bei denen die immunsuppressive Therapie der einzige unabhängige Risikofaktor für septische Komplikationen war. Hieraus könnte man auf den zweiten Blick die Schlussfolgerung ableiten, dass durch ein protektives Ileostoma in Hochrisiko-Situationen (hier: Gewichtsverlust, Hypoalbuminämie und prolongierter Operationszeit) die Rate an postoperativen septischen Komplikationen doch auf ein „normales, durchschnittliches Maß" reduziert werden kann.

Bereits auf dem Update 2020 haben wir zur Sinnhaftigkeit einer primären Stomaanlage bei (kompliziertem) ileozökalen Crohn eine retrospektive Datenauswertung des National Surgical Quality Improvemnet Program (NSQIP) vorgestellt (95). Die multivariate Analyse dieser Arbeit konnte den Verzicht auf ein protektives Ileostoma, den Notfalleingriff, Rauchen, eine präoperative Hospitalisation der Patienten, die Wundinfektionsklasse 3 oder 4, Gewichtsverlust, Steroidmedikation und eine längere Operationsdauer als unabhängige Risikofaktoren für die Anastomoseninsuffizienz identifizieren (teilweise ähnlich wie auch in der aktuellen Studie). Mit zunehmender Anzahl dieser Risikofaktoren stieg die Rate an Anastomoseninsuffizienzen ab ≥ 3 Risikofaktoren mit jedem weiteren Risikofaktor nahezu linear an (1,6 %, 2,7 %, 4,3 %, 6,7 %, 8,8 %, 11,5 %, 14,3 % [$p < 0{,}001$]). Mit dem Ziel der Minimierung der Gesamtmorbidität sollten daher Crohn-Patienten mit gegebener Indikation zur elektiven ICR entsprechend des Anastomoseninsuffizienzsrisikos risiko-stratifiziert werden. Bei Vorliegen von ≥ 3 Risikofaktoren bestünde dann u. U. die Indikation zur Stomaprotektion. Darüber hinaus mussten Patienten mit primärer Anastomose und konsekutiver Anastomoseninsuffizienz meist rehoperiert werden (57,8 %), wohingegen Stoma-deviierte Patienten im Falle einer Anastomoseninsuffizienz mehrheitlich interventionell behandelt werden konnten (perkutane Drainage 70 %, $p = 0{,}04$) (95).

Anders als in der vorliegenden Studie und der Arbeit aus 2019 wird in der Klinik des Autors dieses Manuskripts bei Hochrisikopatienten die Anastomose nicht mittels vorgeschaltetem Ileostoma protektiert, sondern direkt als Anastomosen-Anus praeter (Ileoascendostomie) ausgeleitet.

9.3.4 Ist die stomafreie restaurative Koloproktomukosektomie eine „sichere" Prozedur – Ergebnisse einer Metaanalyse

(96) Die restaurative Koloprokto(mukos)ektomie mit ileoanaler Pouch-Anastomose (IPAA) ist der chirurgische Standardeingriff bei Patienten mit Colitis ulcerosa und familiärer adenomatöser Polyposis (FAP) und wurde erstmals 1978 von Parks und Nicholls beschrieben (97). Um lokal septischen Komplikationen „vorzubeugen" und die postoperative Funktion des Pouches hierdurch nicht zu gefährden, wird die IPAA-Operation in der überwiegenden Mehrzahl der Patienten unter protektiver Ileostomaanlage durchgeführt. So zeigen Ergebnisse der weltweit größten Serien zu diesem Eingriff Stomaraten von 88,2 % der Fälle (98). Die grundsätzliche Notwendigkeit eines protektiven Ileostomas im Rahmen der IPAA-Operation ist jedoch kontrovers: Befürworter der stoma-freien IPAA-

Operation argumentieren mit einer schnelleren Rekonvaleszenz und geringeren (kosmetischen) Belastung der typischerweise jungen Patienten (99,100). Ihre Gegner führen indes an, dass eine (grundsätzliche) Stomadeviation mögliche Folgen einer Anastomoseninsuffizienz abmildern kann, mit einer reduzierten Schwere an pelvinen septischen Komplikationen wie Fisteln, Strikturen und schließlich auch des langfristigen Pouchversagens (101). Aufgrund der anhaltenden Diskussion über die generelle Notwendigkeit einer Stomaprotektion im Rahmen der restaurativen Koloprokto(mukos)ektomie war es das Ziel der aktuellen Metaanalyse, das postoperative Outcome der IPAA-Operation mit oder ohne protektives Ileostoma bei Patienten mit Colitis ulcerosa und FAP zu vergleichen. Hierzu wurden aus den bekannten medizinischen Datenbanken alle relevanten Originalpublikationen zur Frage der IPAA-Operation mit versus ohne protektivem Ileostoma extrahiert. Eingeschlossen waren alle englischsprachigen Artikel zur gegebenen Fragestellung bei (ausschließlich) erwachsenen Patienten, die im Zeitraum 1992 bis Dezember 2019 publiziert wurden und über mindestens 5 Patienten bzw. mindestens 2 der folgenden Outcome-Parameter berichteten: Rate an Anastomoseninsuffizienz oder pelviner/abdomineller Sepsis, Reoperationsraten, Ileus, Anastomosenstriktur, Pouchversagen und Mortalität.

Insgesamt konnten im Rahmen der Literaturrecherche 14 Studien mit N = 4.973 Patienten identifiziert werden, wovon N = 3.141 Patienten mit protektivem Stoma und N = 1.832 Patienten ohne Stoma operiert worden waren. Die eingeschlossenen Originalpublikationen wurden zwischen 1992–2019 publiziert und umfassten Patientenkollektive der Jahre 1988–2014. Lediglich eine Studie hatte ein randomisiert-kontrolliertes Studiendesign, bei allen übrigen Studien handelte es sich um vergleichende Kohortenstudien. Die Anzahl eingeschlossener Patienten schwankte zwischen den einzelnen Studien zwischen 45 und 2002 Patienten.

<u>Anastomoseninsuffizienz, Anastomosenstriktur und intraabdominelle/pelvine Sepsis</u>

11 Studien (N = 4.580 Patienten eingeschlossen) berichteten über den Endpunkt Anastomoseninsuffizienz nach IPAA, deren Risiko insgesamt 7,99 % betrug. Stoma-deviierte Patienten hatten ein Insuffizienz-Risiko von 7,29 %, nicht-deviierte Patienten ein nur nicht-signifikant höheres Risiko von 9,21 % (OR = 1,03; 95 %-KI: 0,59–1,79; p = 0,93). Über das Risiko einer Anastomosenstriktur berichteten 10 Studien (N = 3.381 Patienten eingeschlossen). Die Gesamtinzidenz der Anastomosenstriktur aller Patienten nach IPAA betrug 14,69 %, und war mit 5,79 % bei nicht-deviierten Patienten signifikant niedriger als bei Stomapatienten mit 18,08 % (OR = 0,40; 95 %-KI: 0,26–0,62; p < 0,0001). Das Risiko von intraabdomineller/pelviner Sepsis wurde ebenfalls in 10 Studien (N = 3.436 Patienten eingeschlossen) berichtet und betrug für die Gesamtzahl der Patienten 6,37 %. Dabei unterschied sich das Risiko einer intraabdominellen Sepsis mit 7,23 % bei nicht-deviierten Patienten versus 6,07 % bei deviierten Patienten nicht signifikant (OR = 1,35; 95 %-KI: 0,84–2,18; p = 0,22).

<u>Ileus, Reoperationrate, Pouchversagen und Mortalität</u>

12 Studien (N = 4.421 Patienten eingeschlossen) berichteten über die Rate an postoperativem Ileus, und fanden eine Gesamtinzidenz von 17,82 %. Dabei war das Risiko eines postoperativen Ileus bei nicht-deviierten Patienten nur halb so hoch wie bei Stoma-deviierten Patienten, der Unterschied war jedoch statistisch

nicht signifikant (10,7 % versus 22,1 %; OR = 0,98; 95 %-KI: 0,79–1,21; p = 0,85). Die Reoperationsrate wurde von 11 Studien (N = 3.961 Patienten eingeschlossen) berichtet: 8,55 % bei nicht-deviierten Patienten versus 6,18 % bei deviierten Patienten (OR = 2,51; 95 %-KI: 1,12–5,59; p = 0,02). Hauptgrund für eine Reoperation war dabei die sekundäre Stomaanlage bei initial nicht-deviierten Patienten: Die sekundäre Stomarate bei diesen Patienten betrug 5,58 %. Insgesamt 9 Studien (N = 4.188 Patienten eingeschlossen) berichteten über die Rate an Pouchversagen, die insgesamt bei 3,98 % lag. Dabei war die Rate an Pouchversagen mit 2,49 % bei nicht-deviierten Patienten signifikant niedriger als bei deviierten Patienten mit 4,3 % (OR = 0,54; 95 %-KI: 0,36–0,82; p = 0,003). 12 Studien (N = 3.538 Patienten eingeschlossen) berichteten über den Endpunkt Mortalität, die insgesamt 0,31 % betrug. Alle Todesfälle traten in der Stoma-Gruppe auf, dennoch waren die Unterschiede nicht statistisch signifikant (OR = 0,30; 95 %-KI: 0,05–1,80; p = 0,19).

Kommentar: Die Idee einer stomafreien-IPAA-Operation (erstmals beschrieben in den 1980er Jahren) ist fast so alt wie die IPAA-Operation selbst, erstmals beschrieben 1978 durch Parks und Nicholls (97). Die vorliegende Metaanalyse zum Vergleich des Outcomes nach IPAA-Operation mit versus ohne protektivem Ileostoma ist die erste ihrer Art zu dieser Fragestellung. Die Ergebnisse zeigen erstaunlicherweise eine niedrigere Rate an Pouchversagen (2,49 % versus 4,43 %, p = 0,003) und Anastomosenstriktur (5,79 % versus 18,08 %, p < 0,0001) bei Patienten, bei denen auf ein protektives Stoma verzichtet wurde. Hauptsächlich aufgrund der Notwendigkeit einer sekundären Stomaanlage (die jedoch nur 5,5 % der initial nicht-deviierten Patienten betraf) war die Reoperationsrate bei nicht-deviierten Patienten gering, aber statistisch signifikant, erhöht (8,55 % versus 6,18 %; p = 0,02). In allen übrigen hier untersuchten Endpunkten fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Patientengruppen. Dies betraf – wie oben angegeben - insbesondere auch die Rate an Anastomoseninsuffizienz und pelviner Sepsis, deren Vermeidung ein Hauptargument der Befürworter für eine prinzipielle Stomaanlage nach IPAA-Operation ist.

Die Frage der prinzipiellen Notwendigkeit einer Ileostomaanlage im Rahmen der Proktokolektomie wird aktuell in einer rekrutieren Studie der GETAID-Chirurgie-Gruppe mit prospektiv-randomisiertem und multizentrischem Design untersucht (IDEAL-Trial), deren Ergebnisse abzuwarten sind (102).

Zur Erinnerung: Die aktuelle S3-Leitlinie Colitis ulcerosa empfiehlt unter Punkt 5.1.2: „Die restaurative Proktokolektomie sollte in der Regel mit protektivem Ileostoma erfolgen, eine einzeitige Operation sollte nur in selektionierten Einzelfällen erfolgen.“ [Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B, starker Konsens]. Dieses Vorgehen wird mit einer geschätzten Anastomoseninsuffizienzrate von ca. 10 % nach IPAA-Operation begründet. Es sei zu erwarten, „dass die absolute Rate als auch die klinischen Auswirkungen einer Anastomoseninsuffizienz durch ein protektives Stoma verringert“ […] werden, und, dass zudem eine Anastomoseninsuffizienz einen Risikofaktor für eine spätere Pouchdysfunktion darstellt (103). Dies wird wiederum begründet durch eine aktuelle Registerstudie zum Pouchversagen nach IPAA-Operation aus Dänemark, in die über einen Zeitraum von über 30 Jahren knapp 2.000 Patienten eingeschlossen waren. Die Ergebnisse zeigen, dass von den beeinflussbaren Faktoren neben einem geringen hospital volumen vor allem der Verzicht auf eine Stomaprotektion mit einem höheren Risiko an späterem Pouchversagen assoziiert sind (104). Diese Einschätzung

lässt sich jedoch anhand der hier präsentierten Metaanalysedaten so nicht unterstreichen.

9.3.5 Das Risiko für eine Operation bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen nimmt über die Zeit der letzten Dekaden ab – Ergebnisse einer Metaanalyse populationsbasierter Studien?

(105) Die chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) stellen mit einer Prävalenz von 0,5 % und einer Inzidenzrate von 20 pro 100.000 Personen (sowohl für Morbus Crohn, als auch für Colitis ulcerosa) in der westlichen Welt häufige Erkrankungen dar, die darüber hinaus in der Vergangenheit eine Inzidenzzunahme in den meisten Teilen der Welt zeigten (106). Bis zum Jahr 2030 wird angenommen, dass in der westlichen Welt 1 % der Bevölkerung von CED betroffen sein werden. Ein nicht unerheblicher Anteil dieser Patienten muss im Verlauf ihrer Erkrankung operiert werden, mit entsprechend negativen Auswirkungen hinsichtlich postoperativer Morbidität, Lebensqualität, Ausfall im Berufsleben, psychosoziale Einschränkungen, etc. Gerade in den vergangenen 25 Jahren wurden mit der „flächendeckenden“ Anwendung der immunsuppressiven Therapie bei diesen Patienten (Purine, Antimetabolite und Methotrexat) und der Einführung von anti-Tumor-Nekrosefaktor (anti-TNF) relevante Fortschritte in der konservativen Therapie erzielt (107–110). Der Einfluss dieser neuartigen Therapien (Immunmodulatoren und anti-TNF) hinsichtlich eines möglicherweise geänderten Spektrums oder geringeren Rate an notwendigen Operationen ist jedoch kontrovers (111). Veränderungen in der (operativen) Behandlungsstrategie von CED-Patienten frühzeitig zu erfassen wäre sicherlich sinnvoll, um medikamentöse versus nicht-medikamentöse Maßnahmen und die hierfür notwendigen Ressourcen besser planen zu können. Ziel der aktuellen Literaturübersicht und Metaanalyse populations-basierter Studien war es daher, mögliche Trendänderungen bzgl. des Risikos für einen operativen Eingriff bei CED-Patienten über die vergangenen Dekaden zu untersuchen. Hierzu wurden aus den bekannten medizinischen Datenbanken alle relevanten Originalpublikationen extrahiert, denen Informationen zu CED und dem damit einhergehenden Risiko einer abdominellen Operation zu entnehmen waren. Eingeschlossen waren populations-basierte Studien (in jeglicher Sprache), die das Risiko einer Operation zum Zeitpunkt 1,5 und/oder 10 Jahre nach Diagnose von entweder Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa wiedergaben. Trendänderungen hinsichtlich des Risikos einer Operation im zeitlichen Verlauf wurden durch Meta-Regression mittels mixed-effect-Modellen analysiert. Hierbei wurde sowohl das Risiko insgesamt als auch das Risiko in jüngerer Vergangenheit (ab dem Jahr 2000) operiert werden zu müssen, jeweils getrennt analysiert.

Insgesamt 26 Studien analysierten das Risiko für eine Kolektomie bei Patienten mit Colitis ulcerosa. Diese Studien schlossen Patienten der Jahre 1962–2016 ein, mit einer Studiengröße zwischen 41 und 35.782 Colitis-Patienten. Entsprechend dieser Studien lag das Gesamtrisiko 1, 5 oder 10 Jahre nach Diagnose der Erkrankung kolektomiert werden zu müssen bei insgesamt 4,0 % (95 %-KI: 3,3–5,0 %), 8,8 % (95 %-KI: 7,7–10,0 %), bzw. 13,3 % (95 %-KI: 11,3–15,5 %). Dabei nahm das Risiko 1, 5 oder 10 Jahre nach Diagnosestellung einer Colitis ulcerosa an der Grunderkrankung operiert werden zu müssen, im Verlauf der vergangenen Dekaden signifikant ab ($p < 0,001$). Die entsprechenden 1-, 5- oder 10-Jahresraten der jüngeren Vergangenheit (ab dem Jahr 2000) lagen für die Colitis ulcerosa bei 2,8 % (95 %-KI: 2,0–3,9 %), 7,0 % (95 %-KI: 5,7–8,6 %) und 9,6 % (95 %-KI: 6,3–14,2 %).

Insgesamt 22 Studien analysierten das Risiko für einen ersten abdominellen (Major-)Eingriff bei Patienten mit Morbus Crohn. Diese Studien schlossen Patienten der Jahre 1955–2015 ein, mit einer Studiengröße zwischen 53 und 13.185 Crohn-Patienten. Entsprechend dieser Studien betrug das Gesamtrisiko 1, 5 oder 10 Jahre nach Diagnose der Erkrankung operiert werden zu müssen insgesamt 18,7 % (95 %-KI: 15,0–23,0 %), 28,0 % (95 %-KI: 24,0–32,4 %), bzw. 39,5 % (95 %-KI: 33,3–46,2 %). Auch hier zeigte sich eine signifikante Abnahme des Operationsrisikos im Verlauf der vergangenen Jahrzehnte ($p < 0,001$). Die entsprechenden 1-, 5- oder 10-Jahresraten der jüngeren Vergangenheit (ab dem Jahr 2000) lagen für den Morbus Crohn bei 12,3 % (95 %-KI: 10,8–14,0 %), 18,0 % (95 %-KI: 15,4–21,0 %) und 26,2 % (95 %-KI: 23,4–29,4 %). In einer separaten Metaanalyse aus 8 Studien, die bei Morbus Crohn das Risiko einer Re-Resektion nach vorangegangenem Eingriff analysierten, zeigten sich 5- und 10-Jahresraten von 17,7 % (95 %-KI: 13,5–22,9 %) bzw. 31,3 % (95 %-KI: 24,1–39,6 %).

Kommentar: In einer Ära der sich schnell wandelnden und sich weiter entwickelnden medikamentösen Therapie der CED ist es von größter Bedeutung, dass wir die Änderungen des Operationsrisikos sowohl bei Morbus Crohn als auch bei Colitis ulcerosa erkennen und interpretieren können. Die vorliegende Metaanalyse populations-basierter Studien zeigt, dass über die vergangenen Dekaden das Risiko, an CED im 1-, 5- oder 10-jährigen Verlauf (Diagnosestellung) operiert werden zu müssen, sukzessive abgenommen hat. Diese Ergebnisse legen nahe, dass sich über die letzten 50 Jahre ein Wandel in der „natural history“ der CED vollzogen hat und wahrscheinlich Patienten mit Diagnosestellung ab dem 21. Jahrhundert noch weniger Operationen brauchen werden. Die beobachteten Veränderungen und die Abnahme der OP-Häufigkeit lassen sich gut erklären mit einer veränderten Behandlungsstrategie der CED, in Form einer früheren Diagnosestellung, Implementierung von Behandlungsleitlinien, Patientenschulungen und Teilnahme an Selbsthilfegruppen, und nicht zuletzt durch die effektiveren konservativ-medikamentösen Behandlungsmaßnahmen durch Immunmodulatoren und Biologika. Behandler, Patienten und gleichermaßen auch die Kostenträger können die hier präsentierten Statistiken hinsichtlich des 1-, 5- und 10-Jahres-Operationsrisikos bei CED verwenden, um das generelle Risiko einer Operation innerhalb der ersten 10 Jahre nach Diagnosestellung „einigermaßen“ einschätzen zu können, um entsprechende Behandlungsstrategien und Ressourcen sinnvoll zu planen.

Eine ähnliche Studie hat bereits im Jahr 2013 die Trendänderungen in der CED-Chirurgie analysiert und kommt zu ganz vergleichbaren Ergebnissen (82). Für die damalige Metaanalyse konnten insgesamt 30 Studien (11 Studien zu Morbus Crohn, 13 Studien zur Colitis ulcerosa und 6 Studien zu beiden Erkrankungen) identifiziert werden, die über 10.161 Patienten mit Morbus Crohn und 11.335 Patienten mit Colitis ulcerosa aus 20 verschiedenen Ländern berichteten. Die eingeschlossenen Studien wurden zwischen 1989 und 2013 publiziert und umspannen Patientenkollektive mit Primärdiagnose einer CED zwischen 1955–2011.

Für den Morbus Crohn lag das Risiko 1, 5 oder 10 Jahre nach Diagnose der Erkrankung operiert werden zu müssen bei insgesamt 16,3 % (95 %-KI: 11,4–23,2), 33,3 % (95 %-KI: 26,3–42,1 %), bzw. 46,6 % (95 %-KI: 37,7–57,7). Für Patienten mit Morbus Crohn betrugen die entsprechenden 1-, 5- oder 10-Jahresraten 4,9 % (95 %-KI: 3,8–6,3), 11,6 % (95 %-KI: 9,3–14,4), bzw. 15,6 %

(95 %-KI: 12,5–19,6). Dabei nahm das Risiko 1, 5 oder 10 Jahre nach Diagnosestellung eines Morbus Crohn, bzw. das Risiko 1 oder 10 Jahre nach Diagnosestellung einer Colitis ulcerosa an der Grunderkrankung operiert werden zu müssen, im Verlauf der vergangenen 6 Dekaden signifikant ab ($p < 0,05$). So betrug z. B. für Morbus Crohn-Fälle, die ab 1970 diagnostiziert wurden, das 5-Jahres-operative-Risiko 31,2 % (95 %-KI: 26,6–36,7) und für Fälle, die ab dem Jahr 2000 diagnostiziert wurden, 24,4 % (95 %-KI: 13,1–44,9 %). Die vergleichbaren Zahlen für die Colitis ulcerosa lagen bei 10,3 % (95 %-KI: 8,2–13,0) für Fälle nach 1970 versus 7,6 % (95 %-KI: 2,5–23,4) für Fälle ab dem Jahr 2000 (82).

9.4 Akute Appendizitis

9.4.1 Technik des Appendixstumpfverschlusses bei akuter, unkomplizierter Appendizitis – Ergebnisse einer randomisiert-kontrollierten Studie

(112) Die akute Appendizitis ist die häufigste entzündliche Erkrankung der Abdominalhöhle, die einem abdominalchirurgischen Eingriff bedarf (113,114), und die laparoskopische Appendektomie (L-APPE) stellt diesbezüglich den Goldstandard der Therapie dar. Die L-APPE hat dabei gegenüber der offenen Appendektomie bekanntermaßen Vorteile hinsichtlich postoperativer Schmerzen, schnellere Rekonvaleszenz, Kosmetik und einer reduzierten Wundinfektionsrate (115–117). Einen entscheidenden Aspekt der L-APPE stellt weiterhin der Appendixstumpfverschluss dar, da ein sicherer und effektiver Appendixstumpfverschluss zur Vermeidung relevanter Komplikationen (Abszesses, Peritonitis und Sepsis) ausschlaggebend ist. Diesbezüglich stehen verschiedene technische Modifikationen des Stumpfverschlusses bei der L-APPE zur Verfügung: Clipverschluss, Endoloop und Stapler (118), und eine überlegene Methode ist derzeit (noch) nicht definiert. Ziel der aktuellen randomisierten Studie (http://www.clinicaltrials.gov: trial identifier NCT03750032) war der Vergleich des postoperativen Outcomes und der Kosten von verschiedenen Techniken des Appendixstumpfverschlusses. Hierzu wurden innerhalb eines 2-jährigen Zeitraums (Januar 2018 bis Dezember 2019) unizentrisch alle Patienten ≥ 18 Jahre mit dem klinischen Verdacht einer akuten Appendizitis und gegebener Indikation zur laparoskopischen Appendektomie identifiziert und hinsichtlich des Studieneinschlusses evaluiert. Eingeschlossene Patienten wurden 1:1:1 in die jeweiligen Behandlungsarme randomisiert: Vicryl-Endoloop (= Roeder-Schlinge) *versus* Clipverschluss (Hem-o-lok, Größe XL (Hem-o-lock, Weck Closure Systems, Research, Triangle Park, NC, USA) *versus* Stapler (45 mm, Ethicon, Endosurgery, Cincinnati, USA). Beim Endoloop-Verschluss bzw. Clipverschluss erfolgten jeweils 2 Schlingen/Clips im Bereich der Appendixbasis und eine Schlinge/Clip nach peripher. Eine intraabdominelle Drainageplatzierung erfolgte individuell nach Einschätzung des Operateurs. Ausgeschlossen aus der Studie waren Patienten mit dem intraoperativen Bild einer perforierten Appendizitis (und damit Schwierigkeit des Appendixstumpfverschlusses) oder Notwendigkeit der Konversion zur offenen Operation aufgrund einer Peritonitis. Primäre Endpunkte der Studie waren Operationszeit sowie intraoperative und postoperative Komplikationen. Die Kosten des jeweiligen Eingriffs wurden als sekundäre Endpunkte ausgewertet.

Innerhalb des oben genannten Studienzeitraumes erfolgte unizentrisch (Universitätsklinikum Ostrava, Tschechische Republik) bei insgesamt N = 212 Patienten die L-APPE von denen nach Applikation der Ein- und Ausschlusskriterien N = 180 Patienten innerhalb der Studie randomisiert und ausgewertet werden konnten: jeweils N = 60 Patientin je Studienarm. Das mediane Alter der Patienten betrug 35,8 ± 16,9 Jahre, 57 % der Patienten waren weiblich, der durchschnittliche BMI lag bei 25,7 ± 4,2 kg/m2. Die überwiegende Mehrzahl der eingeschlossenen Patienten entfiel auf die ASA-Klasse I und II. In der Mehrzahl der Fälle handelte es sich intraoperativ/histologisch um eine phlegmonöse Appendizitis (62,2 % der Studienpatienten).

Die durchschnittliche Operationsdauer aller Patienten lag bei 42,0 ± 13,0 Minuten und war mit 37,9 ± 12,5 Minuten in der *Hem-o-Lok*-Gruppe am kürzesten (gefolgt von Stapler: 42,9 ± 13,4 Min. und Endoloop: 45,0 ± 12,0 Min., p = 0,0088). Der durchschnittliche stationäre Aufenthalt betrug 3,6 ± 1,7 Tage und war vergleichbar für alle 3 Studienarme (p = 0,969). Intraoperativ zeigten sich bei 11,7 % der Stapler-Verschlüsse Blutungen aus der Klammernaht, welche jedoch alle direkt erkannt und mittels Titanclip versorgt werden konnten. In der Endoloop- und *Hem-o-Lok*-Gruppe zeigten sich keine intraoperativen Komplikationen. Die 30-Tage-postoperative-Morbidität lag bei 6,1 % und unterschied sich nicht signifikant zwischen den einzelnen Subgruppen (p = 0,713). Insbesondere die Rate an tiefen Wundinfekten im Operationsgebiet war mit jeweils 1,7 % identisch für alle 3 Arten des Stumpfverschlusses. Innerhalb des 30-tägigen Nachbeobachtungszeitraums zeigten sich keine Wiederaufnahmen, Reoperationen oder Mortalität.

Die durchschnittlichen Kosten der L-APPE (Kosten für Diagnostik, Operation und postoperative Betreuung) beliefen sich auf 1.816 ± 624 Euro. Dabei lagen die Kosten in der Stapler-Gruppe mit 2.120 ± 435 Euro am höchsten, gefolgt von Endoloop (1.705 ± 501 Euro) und Hem-o-Lok (1.625 ± 768 Euro; p < 0,001).

Kommentar: Die laparoskopische Appendektomie ist eine gut etablierte Behandlung der akuten (unkomplizierten) Appendizitis und stellt heutzutage die Methode der Wahl dar: Exzellente Visualisierung der gesamten Abdominalhöhle und des Beckens (hinsichtlich Differenzialdiagnosen), reduziertes chirurgisches Trauma, vergleichsweise kurze Rekonvaleszenz und gutes kosmetisches Ergebnis. Die vorliegende randomisierte Studie zeigt dabei auf hohem Evidenzniveau, dass es hinsichtlich der postoperativen Morbidität (insbesondere in Bezug auf die Appendixstumpfinsuffizienz) keine signifikanten Unterschiede dahingehend gibt, auf welche Weise der Appendixstumpfverschluss erfolgte (Roeder-Schlinge, Clipverschluss oder Stapler). Signifikante, wenn auch fraglich klinisch relevante, Unterschiede zeigten sich lediglich im Hinblick auf Operationszeit (Clipverschluss am kürzesten) und Kosten (Stapler am teuersten) des Verfahrens. Hinsichtlich der Behandlungskosten zeigte diese Studie aber auch, dass, bezogen auf die Vergütung durch den Kostenträger unter den hier untersuchten Bedingungen, die laparoskopische Appendektomie unter finanziellen Gesichtspunkten an sich defizitär ist (Kosteneinbuße hiernach verwendet dem Verschlusssystem bis 210 Euro/Fall).

Die unterschiedlichen Techniken des Appendixstumpfverschlusses wurden im Update 2020 der Jerusalem Guidelines der WSES (World Society of Emergency Surgery) kritisch unter die Lupe genommen (119). Die Autoren dieser Konsensuskonferenz kamen ebenfalls zu dem Schluss, dass sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern, der Staplerverschluss der Appendixbasis gegenüber der

Roeder-Schlinge keinen Vorteil bietet, weder bei unkomplizierter, noch bei komplizierter Appendizitis. Ausgenommen hiervon war lediglich eine niedrigere Rate an Wundinfektionen bei Kindern mit unkomplizierter Appendizitis bei Verwendung eines Staplers. Laut dieser Einschätzung wäre die Verwendung von Polymer-Clip die einfachste und kostengünstigste Methode des Appendixstumpfverschlusses (119).

9.4.2 Einfluss der COVID-19-Pandemie auf die Behandlung der akuten Appendizitis – Ergebnisse einer Metaanalyse

(120) Die COVID-19-Pandemie breitete sich ab dem Jahreswechsel 2019/2020 in rasanter Geschwindigkeit über gesamten Erdball aus. Bis März 2021 starben an den Folgen dieser Erkrankung in den USA mindestens 500.000 Menschen und weltweit über 2,5 Millionen Menschen [WHO Coronavirus Disease (COVID-19), Dashboard (n. d.), https://covid19.who. int/. accessed March 4, 2021]. Um im Gesundheitswesen und speziell der Krankenversorgung Ressourcen für COVID-19-Patienten und die dringende Versorgung von Nicht-COVID-Patienten „freizuhalten“, wurden unterschiedliche Strategien entwickelt und Vorgaben gemacht, elektive Eingriffe aufzuschieben und/oder auf nicht-operative Verfahren auszuweichen, wo immer möglich (121,122). Als Folge hiervon zeigte sich eine signifikante Veränderung in der Frequenz, in der Notaufnahmen konsultiert wurden, einhergehend mit einem (scheinbaren) Rückgang von Myokardinfarkten, traumatologischen Patienten und auch Fällen von akuter Appendizitis (123,124). Ziel der aktuellen Literaturübersicht und Metaanalyse war es, die Effekte der COVID-19-Pandemie auf die akute Appendizitis und ihre Behandlung näher zu beleuchten. Hierzu wurden aus den bekannten medizinischen Datenbanken (PubMed, Embase, Cochrane database) alle relevanten Originalpublikationen (jeglicher Studientyp) extrahiert. Eingeschlossen waren alle Studien denen mindestens ein Endpunkt (siehe unten) in Bezug auf die Behandlung der akuten Appendizitis zu entnehmen war, und die diesbezüglich einen Zeitraum *vor* der COVID-19-Pandemie mit einem Zeitraum während der Pandemie verglichen. Relevante Endpunkte waren unter anderem die Inzidenz der Appendizitis, die chirurgische Therapie, die antibiotische Therapie, die Rate an komplizierter Appendizitis, die Zeit zwischen Symptombeginn und Vorstellung in der Klinik, etc., jeweils bei Erwachsenen und bei Kindern (< 18 Jahre).

Insgesamt konnten 46 Artikel (34 zur Appendizitis bei Erwachsenen und 12 zu Appendizitis bei Kindern) identifiziert und in die Metaanalyse eingeschlossen werden. Bei den meisten Studien handelte es sich um Fallserien bzw. uni- oder multizentrische, retrospektive Analysen. Im Vergleich zu der Zeit vor COVID-19 führte die Pandemie bei Erwachsenen zu einem Rückgang der Fälle an Appendizitis um 20,9 % (95 %-KI: -2,41 bis -39,44), bei einer gleichzeitigen Zunahme der Appendizitis bei Kindern um 13,4 %. Im gleichen Zeitraum kam es zu einem (leichten und nicht statistisch signifikanten) Anstieg der offenen Appendektomien (Erwachsene: 7,1 % versus 8,5 %; p = 0,32; Kinder: 5,3 % versus 7,1 %; p = 0,13), wohingegen die Rate an antibiotisch behandelter akuter Appendizitis sowohl bei den Erwachsenen als auch bei den Kindern statistisch signifikant zunahm. So wurden bei den Erwachsenen vor der Pandemie 13,1 % der Appendizitiden antibiotisch behandelt und während der Pandemie 16,1 % (OR = 2,89; 95 %-KI: 1,34–6,20; p = 0,007). Dieser Unterschied war bei kindlicher Appendizitis noch ausgeprägter mit einer Zunahme der antibiotischen Therapie von 4,7 % auf 17,5 % während der Pandemie (OR = 3,65; 95 %-KI: 1,14–11,67; p = 0,03). Unter den Erwachsenen mit Appendizitis stieg während

der Pandemie der Anteil an komplizierten Appendizitiden signifikant von zuvor 22,2 % auf 26,6 % an (OR = 2,00; 95 %-KI: 1,60–2,50; p < 0,00001), bei der kindlichen Appendizitis zeigte sich ein vergleichbarer Trend, jedoch ohne statistische Signifikanz.

Kommentar: Die Covid-19-Pandemie hat zu großen Veränderungen in der Anzahl der notfälligen Konsultationen in Notaufnahmen aller Fachrichtungen geführt, und eben auch in den chirurgischen Disziplinen. Eine Vielzahl von jüngst publizierten Studien haben diese Beobachtung beschrieben. Eine mögliche Erklärung hierfür ist die Furcht der Patienten davor, sich während einer ambulanten/stationären Vorstellung in der Klinik mit Covid-19 zu infizieren (123,124). Als beobachtbares und nachvollziehbares Resultat hiervon zeigt die vorliegende Metaanalyse, dass während der Pandemie die Gesamtinzidenz der akuten Appendizitis im Erwachsenenalter um über 20 % zurückgegangen ist und gleichzeitig die Fälle von komplizierter Appendizitis (prozentual) zunahmen. Gleichsam lässt sich der Arbeit entnehmen, dass in der aktuellen Zeit der besonderen Belastung für die Gesundheitssysteme signifikant häufiger auf eine nicht-operative, sprich antibiotische, Behandlung der unkomplizierten Appendizitis zurückgegriffen wurde, was diese Behandlungsmethode zumindest als eine „möglich Option“ zulässt (siehe auch Punkt 9.4.3), um in Krisenzeiten den Sektor operativ/perioperative Medizin zu entlasten.

9.4.3 Antibiotische Therapie versus Appendektomie bei akuter, unkomplizierter Appendizitis – Ergebnisse der COMMA-Studie

(125) Traditionell wird bei Verdacht auf das Vorliegen einer akuten Appendizitis die dringliche Operation, entweder laparoskopisch oder offen, empfohlen (126). In jüngster Vergangenheit wurde dieses „chirurgische Dogma“ jedoch durch Studienergebnisse zur Möglichkeit einer ausschließlich antibiotischen Therapie der (unkomplizierten) Appendizitis infrage gestellt (127–129). Während die Kurzzeit-Ergebnisse der antibiotischen Therapie bei unkomplizierter Appendizitis durchaus überzeugen, hat diese Methode jedoch als hauptsächlichen Nachteil eine nicht unerhebliche Versagerrate (= Appendizitisrezidiv) in der Größenordnung von 27 % nach 1 Jahr und knapp 40 % nach 5 Jahren (127). Ziel der hier vorgestellten *Conservative versus Open ManageMent of Acute uncomplicated Appendicitis* (COMMA)-Studie war es daher, die Effektivität der ausschließlich antibiotischen Therapie der unkomplizierten Appendizitis mit dem operativen Standardvorgehen der Appendektomie zu vergleichen. Hierzu wurden unizentrisch alle Patienten, die mindestens 16 Jahre alt waren und sich mit dem klinischen Verdacht einer akuten Appendizitis präsentierten, für den Studieneinschluss gescreent. Die Verdachtsdiagnose wurde anhand des klinischen Untersuchungsbefundes (typische Anamnese, Unterbauchdruck-/Klopfschmerz, Leukozytose und oder CRP-Erhöhung) gestellt und in der Folge mittels bildgebenden Verfahren erhärtet: Patienten < 45 Jahren erhielten einen Ultraschall ± MRT, Patienten > 45 Jahren ein CT-Abdomen. Bestätigte sich hierbei eine akute, unkomplizierte Appendizitis erfolgte die Randomisierung in die jeweiligen Behandlungsarme: Laparoskopische Appendektomie unter perioperativer Antibiotikaprophylaxe (operative Gruppe) *versus* ausschließlich antibiotische Behandlung (antibiotische Gruppe). Die Behandlung in der antibiotischen Gruppe bestand aus einer i. v.-Antibiotikagabe mit Amoxicillin-Clavulansäure 1,2 g, 3x täglich, bis zur klinischen Verbesserung, gefolgt von einer 5-tägigen oralen Gabe desselben Antibiotikums. Patienten mit Penicillinallergie erhielten entsprechend Cefuroxim und Metronidazol. Primärer Endpunkt der Studie war

die Erfolgsrate der ausschließlich antibiotischen Therapie zum Zeitpunkt 1 Jahr nach Intervention, in der operativen Gruppe die erfolgreiche Appendektomie. Sekundäre Endpunkte beinhalteten einen Vergleich der Lebensqualität zu den Zeitpunkten 1 Woche, 1 Monat, 3 Monate, 12 Monate (EQ-5D-3L and EQ-QOL), die Kosten der jeweiligen Therapie und der Vergleich Dauer der stationären Behandlung zwischen beiden Behandlungsarmen.

Insgesamt konnten im Studienzeitraum zwischen September 2016 bis Dezember 2018 N = 719 Patienten gescreent werden, von denen N = 186 Patienten alle Einschlusskriterien erfüllten und randomisiert wurden: N = 93 Patienten in die jeweiligen Behandlungsarme. Vier Patienten in der operativen Gruppe und 2 Patienten in der antibiotischen Gruppe zogen ihr Studieneinverständnis zurück. Das mittlere Alter der eingeschlossenen Patienten lag bei 31,6 Jahren (± 13,7) mit einem Anteil männlicher Patienten von 53,2 %. Bei 66 % der Patienten war ein Ultraschall durchgeführt worden, bei 37 % ein CT und bei 23 % ein MRT. Die Erfolgsrate der ausschließlich antibiotischen Therapie nach 1 Jahr (primärer Endpunkt) lag bei 74,7 %. Entsprechend erlitten 25,3 % (95 %-KI: 16,3–34,2) der konservativ therapierten Patienten innerhalb eines Jahres ein Appendizitis-Rezidiv und mussten appendektomiert werden. Weitere 6 Patienten rezidivierten jenseits des ersten Jahres, sodass nach einem medianen Follow-up von 28,8 Monaten die Versagerrate der konservativ-antibiotischen Therapie der Appendizitis bei 32 % lag. In der operativen Gruppe bestätigte sich bei 80/89 Patienten (89,8 %) die akute Appendizitis auch histologisch.

Zum Zeitpunkt 1 Jahr nach Intervention war die Lebensqualität in der operativen Gruppe signifikant höher als bei den antibiotisch behandelten Patienten (EQ-Score: 1,0 versus 0,88; $p < 0,01$). Dieser Unterschied war nicht evident zu frühen Zeitpunkten nach durchgeführter Intervention (1 Woche, 1 Monat), war aber konsistent nachweisbar zu allen späteren Zeitpunkten (3 Monate, 12 Monate), jeweils zugunsten der operativen Gruppe. Entsprechend war der Anteil an Patienten mit „voller Gesundheit“ nach 12 Monaten signifikant höher bei den operierten Patienten (0,876 versus 0,439; $p < 0,01$). Die mittlere Dauer des stationären Aufenthaltes war für beide Behandlungsarten vergleichbar (2,8 versus 2,3 Tage; $p = 0,13$), die mittlere stationäre Verweildauer für Patienten mit Appendizitis-Rezidiv betrug 2,6 Tage.

Die mittleren Kosten waren mit 4.816 € versus 3.077 € signifikant höher in der operativen Gruppe ($p < 0,001$), jedoch waren die Behandlungskosten von Patienten, die bei Rezidiv-Appendizitis appendektomiert werden mussten, mit 5.646 € am höchsten.

Kommentar: Die vorliegende pragmatische Studie aus einem Krankenhaus der Akutversorgung war darauf ausgelegt, die Kernfragen im Zusammenhang mit der Debatte um die alleinige Antibiotikatherapie der akuten unkomplizierten Appendizitis zu beantworten: Versagerrate und Auswirkungen auf die Lebensqualität. Die Ergebnisse zeigen eindeutig, dass nach ausschließlich antibiotischer Therapie einer unkomplizierten Appendizitis mit einer Versagerrate von 25 % nach 1 Jahr bzw. 32 Prozent nach reichlich 2 Jahren zu rechnen ist. Darüber hinaus geht die antibiotische Therapie mit einer signifikant geringeren Lebensqualität (jenseits des 3-Monats-Zeitpunktes) als die Appendektomie einher.

Diskutabel bleibt natürlich die Versagerrate der ausschließlich antibiotischen Therapie, die man als „noch akzeptabel“ einschätzen würde. Während der

Studienkonzeption der vorliegenden COMMA-Studie ging man von einer 15 % Versagerrate nach 1 Jahr als angemessene Quote aus. Diese war mit letztlich 25 % jedoch deutlich höher als erwartet, liegt im Endeffekt aber in der gleichen Größenordnung wie die bei vorangegangenen Arbeiten zu dieser Thematik: So bestätigte die APPAC-Studie 2015 unter Einschluss von insgesamt 530 Patienten (N = 273 in der Appendektomiegruppe und N = 257 in der antibiotischen Gruppe) eine Notwendigkeit der sekundären Appendektomie nach initial antibiotischer Therapie binnen eines Jahres von 27 % (130). Eine weitere randomisierte Studie zu dieser Fragestellung (N = 120 Patienten in der Appendektomie-Gruppe und N = 123 Patienten in der antibiotischen Gruppe) kam mit einer Versagerrate der antibiotischen Therapie von 26 % nach 1 Jahr zu vergleichbaren Ergebnissen (131).

Diese hohe Rezidivrate > 25 % der aktuellen (und vorrangegangener) Studie zeigt sich trotz sorgfältiger radiologischer Diagnostik (= Computertomographie) vor Randomisierung der Patienten, um sicher eine *komplizierte* Appendizitis auszuschließen. Ohne eine so dezidierte Diagnostik, d. h. unter Alltagsbedingungen (eine CT wird bekanntermaßen im klinischen Alltag im diagnostischen Algorithmus der akuten Appendizitis bei weitem nicht flächendeckend durchgeführt) ist es daher kaum vorstellbar, ein antibiotic-only-treatment als „Routine“ bei V. a. akute (unkomplizierte) Appendizitis etablieren zu können.

Die vorliegende Arbeit schlussfolgert daher folgerichtig: „Surgery should remain the mainstay of treatment for this commonly encountered acute surgical condition."

9.4.4 Notfallmäßige Appendektomie versus Intervall-Appendektomie bei perityphlitischem Abszess – Ergebnisse einer Metaanalyse

(132) Die akute Appendizitis stellt weiterhin einen der häufigsten chirurgischen Notfälle dar, mit einem Lebenszeitrisiko von etwa 7 % (133,134). Während für die akute Appendizitis die dringliche Appendektomie nach wie vor die Therapie der Wahl darstellt, sind Art und Zeitpunkt der therapeutischen Intervention bei perityphlitischem Abszess diskutabel. Die Inzidenz des perityphlitischen Abszesses liegt zwischen 2–10 % und präsentiert sich üblicherweise als entzündlich-abszedierender und gedeckt-perforierter „Tumor“ im Bereich des ileozökalen Übergangs (135). Da die notfallmäßige operative Intervention bei perityphlitischem Abszess mit einem nicht unerheblichen perioperativen Risiko assoziiert ist (Wundinfektion, intraabdomineller Abszess, Ileus), empfehlen einige Übersichtsarbeiten als weitere (sichere) therapeutische Option eine initiale antibiotische Behandlung und/oder interventionelle Drainage, gefolgt von einer Intervall-Appendektomie nach 6–10 Wochen (136–138). Da aber letztgenanntes Vorgehen eine gewisse initiale „Versagerrate“ hat, war es das Ziel der vorliegenden Metaanalyse, die notfallmäßige Appendektomie (emergency appendectomy, EA) mit der verzögerten Appendektomie (interval appendectomy, IA) bei Patienten mit perityphlitischem Abszess zu vergleichen. Hierzu wurden aus den bekannten medizinischen Datenbanken alle Originalpublikationen extrahiert, denen Ergebnisse zum postoperativen Verlauf und Komplikationen nach EA versus IA zu entnehmen waren. Primärer Endpunkt der Studie war die Notwendigkeit einer ungeplanten, erweiterten Operation (Ileozökalresektion, Hemikolektomie rechts). Sekundäre Endpunkte beinhalteten unter anderem die Dauer des chirurgischen Eingriffs, die Rate an Wundinfektionen (SSI), die Dauer des stationären Aufenthaltes, die Mortalität etc.

Insgesamt konnten 6 Studien (2 randomisiert-kontrollierte Studien, 4 Fall-Kontroll-Studien) der Jahre 2004–2019 mit N = 9.264 Patienten identifiziert werden: N = 7.912 Patienten nach EA und N = 1.352 Patienten nach IA. Beide Patientengruppen waren hinsichtlich klinischer und demographischer Parameter vergleichbar. Der Zeitpunkt der Intervall-Appendektomie schwankte zwischen den einzelnen Studien zwischen 18 Tagen und 10 Wochen.

Primärer Endpunkt: Ungeplante, erweiterte Operation

Die Notwendigkeit einer erweiterten Operation wurde von 4 Studien mit insgesamt N = 404 Patienten berichtet. Hierbei zeigte sich für die EA-Gruppe ein statistisch signifikant höheres Risiko eines ausgedehnten Eingriffs, im Vergleich zur IA-Gruppe (24,5 % versus 15 %, OR = 0,55; 95 %-KI:0,33–0,90; p = 0,02).

Sekundäre Endpunkte

Die Dauer des durchgeführten Eingriffs (4 Studien, N = 182 Patienten) war bei IA signifikant kürzer als bei der EA (56 min versus 71 min, MD -14,11; 95 %-KI: -18,3 bis -9,9; p < 0,001). Hinsichtlich SSI (5 Studien, 9.244 Patienten) zeigten sich vergleichbare Raten für die IA- und die EA-Gruppe (3,9 % versus 4,2 %; OR = 0,49; 95 %-KI: 0,17–1,38; p = 0,18), und auch in Bezug auf das Risiko für postoperative intraabdominelle Verhaltformationen fanden sich für beide Gruppen ähnliche Raten (IA: 0,5 % versus EA: 1,9 %; p = 0,29). Die gesamte stationäre Verweildauer (4 Studien, 9.182 Patienten) unterschied sich ebenso wenig zwischen beiden Gruppen (10,4 Tage versus 9,9 Tage; MD 1,83; 95 %-KI: -0,19–3,85; p = 0,08), wie die Dauer des postoperativen Aufenthaltes (4 Studien, 9.204 Patienten; 6,8 Tage versus 7,1 Tage; MD -0,27; 95 %-KI: -3,66–3,13; p = 0,88). Auch die Mortalität war für beide Gruppen vergleichbar (0 % versus 0,4 %, p = 0,66).

Kommentar: Die vorliegende Studie zeigt, dass bei perityphlitischem Abszess die notfallmäßige Appendektomie ein signifikant höheres Risiko birgt, den Eingriff (zur Ileozökalresektion oder Hemikolektomie rechts) ausweiten zu müssen, was in der Folge weitere Risiken (z. B. Nahtinsuffizienz) zur Folge haben kann. Diese Beobachtung ist durchaus nachvollziehbar, da im akuten Entzündungsstadium die Resektionsgrenzen häufiger weiter gefasst werden müssen, als wenn die Entzündung (durch antibiotische Therapie und Abszessdrainage) bereits abgeklungen ist. Die übrigen sekundären Endpunkte (hauptsächlich SSI und LOS) waren für die notfallmäßige und die verzögert durchgeführte Appendektomie vergleichbar. Insgesamt wäre so bei perityphlitischen Abszesses der „verzögert durchgeführten“ Appendektomie der Vorzug zu gegeben, wobei durch die aktuelle Literatur der genaue Zeitpunkt eines solchen Eingriffs nicht exakt zu definieren ist, und von mehreren Faktoren (Ausmaß der initialen Entzündung, Ansprechen auf die antibiotische Therapie etc.) abhängig ist. In den vorgelegten Arbeiten der aktuellen Metaanalyse schwankte dieser Zeitraum zwischen 18 Tagen und 10 Wochen. Aus Sicht der Autoren dieses Manuskripts wäre im Allgemeinen ein Intervall von 4–6 Wochen anzustreben.

9.5 Literatur

1. Wang, X., et al., Subtotal colectomy, extended right hemicolectomy, left hemicolectomy, or splenic flexure colectomy for splenic flexure tumors: a network meta-analysis. Int J Colorectal Dis 2021. 36(2): p. 311-322.

2. Shaikh, I.A., et al., Does the outcome of colonic flexure cancers differ from the other colonic sites? Int J Colorectal Dis, 2012. 27(1): p. 89-93.

3. Kanemitsu, Y. and K. Shitara, Primary Tumor Resection Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone for Colorectal Cancer Patients With Asymptomatic, Synchronous Unresectable Metastases (JCOG1007; iPACS): A Randomized Clinical Trial. J Clin Oncol 2021. 39(10): p. 1098-1107.

4. Brenner, H., M. Kloor, and C.P. Pox, Colorectal cancer. Lancet, 2014. 383(9927): p. 1490-1502.

5. Sarela, A.I., et al., Non-operative management of the primary tumour in patients with incurable stage IV colorectal cancer. Br J Surg, 2001. 88(10): p. 1352-6.

6. Poultsides, G.A., et al., Outcome of primary tumor in patients with synchronous stage IV colorectal cancer receiving combination chemotherapy without surgery as initial treatment. J Clin Oncol, 2009. 27(20): p. 3379-84.

7. Alawadi, Z., et al., Comparative effectiveness of primary tumor resection in patients with stage IV colon cancer. Cancer, 2017. 123(7): p. 1124-1133.

8. Galizia, G., et al., First-line chemotherapy vs bowel tumor resection plus chemotherapy for patients with unresectable synchronous colorectal hepatic metastases. Arch Surg, 2008. 143(4): p. 352-8; discussion 358.

9. Michel, P., et al., Colorectal cancer with non-resectable synchronous metastases: should the primary tumor be resected? Gastroenterol Clin Biol, 2004. 28(5): p. 434-7.

10. Ahmed, S., et al., Survival impact of surgical resection of primary tumor in patients with stage IV colorectal cancer: results from a large population-based cohort study. Cancer, 2014. 120(5): p. 683-91.

11. Gresham, G., et al., Association between palliative resection of the primary tumor and overall survival in a population-based cohort of metastatic colorectal cancer patients. Ann Surg Oncol, 2014. 21(12): p. 3917-23.

12. Ishihara, S., et al., Prognostic impact of primary tumor resection and lymph node dissection in stage IV colorectal cancer with unresectable metastasis: a propensity score analysis in a multicenter retrospective study. Ann Surg Oncol, 2014. 21(9): p. 2949-55.

13. Stillwell, A.P., P.G. Buettner, and Y.H. Ho, Meta-analysis of survival of patients with stage IV colorectal cancer managed with surgical resection versus chemotherapy alone. World J Surg, 2010. 34(4): p. 797-807.

14. Shida, D., et al., Primary Tumor Resection for Stage IV Colorectal Cancer in the Era of Targeted Chemotherapy. J Gastrointest Surg, 2019. 23(11): p. 2144-2150.

15. Denost, Q., P. Rouanet, and J.L. Faucheron, Impact of early biochemical diagnosis of anastomotic leakage after rectal cancer surgery: long-term results from GRECCAR 5 trial. Brit J Surg 2021. 108(6): p. 605-608.

16. Sprenger, T., et al., Long-term prognostic impact of surgical complications in the German Rectal Cancer Trial CAO/ARO/AIO-94. Br J Surg, 2018. 105(11): p. 1510-1518.

17. Furnée, E.J.B., et al., Influence of Conversion and Anastomotic Leakage on Survival in Rectal Cancer Surgery; Retrospective Cross-sectional Study. J Gastrointest Surg, 2019. 23(10): p. 2007-2018.

18. Kang, J., et al., Multicenter Analysis of Long-Term Oncologic Impact of Anastomotic Leakage After Laparoscopic Total Mesorectal Excision: The Korean Laparoscopic Colorectal Surgery Study Group. Medicine (Baltimore), 2015. 94(29): p. e1202.

19. Stephensen, B.D., et al., C-reactive protein trajectory to predict colorectal anastomotic leak: PREDICT Study. Br J Surg, 2020. 107(13): p. 1832-1837.

20. Denost, Q., et al., To Drain or Not to Drain Infraperitoneal Anastomosis After Rectal Excision for Cancer: The GRECCAR 5 Randomized Trial. Ann Surg, 2017. 265(3): p. 474-480.

21. Clausen, F.B. and N. Dohrn, Safety of early ileostomy closure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Int J Colorectal Dis 2021. 36(2): p. 203-212.

22. Malik, T., M.J. Lee, and A.B. Harikrishnan, The incidence of stoma related morbidity - a systematic review of randomised controlled trials. Ann R Coll Surg Engl, 2018. 100(7): p. 501-508.

23. Robertson, I., et al., Prospective analysis of stoma-related complications. Colorectal Dis, 2005. 7(3): p. 279-85.

24. Danielsen, A.K., et al., Early Closure of a Temporary Ileostomy in Patients With Rectal Cancer: A Multicenter Randomized Controlled Trial. Ann Surg, 2017. 265(2): p. 284-290.

25. Dindo, D., N. Demartines, and P.A. Clavien, Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. Ann Surg, 2004. 240(2): p. 205-13.

26. Ryan, O.K., et al., Surgical approach for rectal cancer: A network meta-analysis comparing open, laparoscopic, robotic and transanal TME approaches. Eur J Surg Oncol, 2021. 47(2): p. 285-295.

27. Heald, R.J., E.M. Husband, and R.D. Ryall, The mesorectum in rectal cancer surgery--the clue to pelvic recurrence? Br J Surg, 1982. 69(10): p. 613-6.

28. Guillou, P.J., et al., Short-term endpoints of conventional versus laparoscopic-assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASICC trial): multicentre, randomised controlled trial. Lancet, 2005. 365(9472): p. 1718-26.

29. Stevenson, A.R.L., et al., Disease-free Survival and Local Recurrence After Laparoscopic-assisted Resection or Open Resection for Rectal Cancer: The Australasian Laparoscopic Cancer of the Rectum Randomized Clinical Trial. Ann Surg, 2018.

30. Fleshman, J., et al., Effect of Laparoscopic-Assisted Resection vs Open Resection of Stage II or III Rectal Cancer on Pathologic Outcomes: The ACOSOG Z6051 Randomized Clinical Trial. Jama, 2015. 314(13): p. 1346-55.

31. Martinez-Perez, A., et al., Pathologic Outcomes of Laparoscopic vs Open Mesorectal Excision for Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Surg, 2017. 152(4): p. e165665.

32. Gollub, M.J., et al., Rectal cancer with complete endoscopic response after neoadjuvant therapy: what is the meaning of a positive MRI? Eur Radiol, 2021. 31(7): p. 4731-4738.

33. Habr-Gama, A., et al., Complete clinical response after neoadjuvant chemoradiation therapy for distal rectal cancer: characterization of clinical and endoscopic findings for standardization. Dis Colon Rectum, 2010. 53(12): p. 1692-8.

34. Dzik-Jurasz, A., et al., Diffusion MRI for prediction of response of rectal cancer to chemoradiation. Lancet, 2002. 360(9329): p. 307-8.

35. Kim, S.H., et al., Locally advanced rectal cancer: added value of diffusion-weighted MR imaging in the evaluation of tumor response to neoadjuvant chemo- and radiation therapy. Radiology, 2009. 253(1): p. 116-25.

36. Smith, J.J., et al., Organ Preservation in Rectal Adenocarcinoma: a phase II randomized controlled trial evaluating 3-year disease-free survival in patients with locally advanced rectal cancer treated with chemoradiation plus induction or consolidation chemotherapy, and total mesorectal excision or nonoperative management. BMC Cancer, 2015. 15: p. 767.

37. Bahadoer, R.R., et al., Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol, 2021. 22(1): p. 29-42.

38. Fokas, E., et al., Chemoradiotherapy Plus Induction or Consolidation Chemotherapy as Total Neoadjuvant Therapy for Patients With Locally Advanced Rectal Cancer: Long-term Results of the CAO/ARO/AIO-12 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol, 2021: p. e215445.

39. Kasi, A., et al., Total Neoadjuvant Therapy vs Standard Therapy in Locally Advanced Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Netw Open, 2020. 3(12): p. e2030097.

40. Petrelli, F., et al., Total Neoadjuvant Therapy in Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Treatment Outcomes. Ann Surg, 2020. 271(3): p. 440-448.

41. Cercek, A., et al., Adoption of Total Neoadjuvant Therapy for Locally Advanced Rectal Cancer. JAMA Oncol, 2018. 4(6): p. e180071.

42. Fokas, E., et al., Outcome measures in multimodal rectal cancer trials. Lancet Oncol, 2020. 21(5): p. e252-e264.

43. Shi, D.D. and H.J. Mamon, Playing With Dynamite? A Cautious Assessment of TNT. J Clin Oncol, 2021. 39(2): p. 103-106.

44. Fokas, E., et al., Randomized Phase II Trial of Chemoradiotherapy Plus Induction or Consolidation Chemotherapy as Total Neoadjuvant Therapy for Locally Advanced Rectal Cancer: CAO/ARO/AIO-12. J Clin Oncol, 2019. 37(34): p. 3212-3222.

45. Jorge, J.M. and S.D. Wexner, Etiology and management of fecal incontinence. Dis Colon Rectum, 1993. 36(1): p. 77-97.

46. van der Valk, M.J.M., et al., Compliance and tolerability of short-course radiotherapy followed by preoperative chemotherapy and surgery for high-risk rectal cancer - Results of the international randomized RAPIDO-trial. Radiother Oncol, 2020. 147: p. 75-83.

47. Liu, S., et al., Total Neoadjuvant Therapy (TNT) versus Standard Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. 2021. 26(9): p. e1555-e1566.

48. Conroy, T., et al., Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol, 2021. 22(5): p. 702-715.

49. Bosset, J.F., et al., Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. N Engl J Med, 2006. 355(11): p. 1114-23.

50. Azria, D., et al., Late toxicities and clinical outcome at 5 years of the ACCORD 12/0405-PRODIGE 02 trial comparing two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for intermediate-risk rectal cancer. Ann Oncol, 2017. 28(10): p. 2436-2442.

51. Sauer, R., et al., Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. J Clin Oncol, 2012. 30(16): p. 1926-33.

52. van Gijn, W., et al., Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. Lancet Oncol, 2011. 12(6): p. 575-82.

53. Kitz, J., et al., Association of Plane of Total Mesorectal Excision With Prognosis of Rectal Cancer: Secondary Analysis of the CAO/ARO/AIO-04 Phase 3 Randomized Clinical Trial. JAMA Surg, 2018. 153(8): p. e181607.

54. Fernández-Martos, C., et al., Phase II, randomized study of concomitant chemoradiotherapy followed by surgery and adjuvant capecitabine plus oxaliplatin (CAPOX) compared with induction CAPOX followed by concomitant chemoradiotherapy and surgery in magnetic resonance imaging-defined, locally advanced rectal cancer: Grupo cancer de recto 3 study. J Clin Oncol, 2010. 28(5): p. 859-65.

55. Maréchal, R., et al., Short course chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy and surgery in locally advanced rectal cancer: a randomized multicentric phase II study. Ann Oncol, 2012. 23(6): p. 1525-30.

56. Bach, S.P., et al., Radical surgery versus organ preservation via short-course radiotherapy followed by transanal endoscopic microsurgery for early-stage rectal cancer (TREC): a randomised, open-label feasibility study. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2021. 6(2): p. 92-105.

57. Stijns, R.C.H., et al., Long-term Oncological and Functional Outcomes of Chemoradiotherapy Followed by Organ-Sparing Transanal Endoscopic Microsurgery for Distal Rectal Cancer: The CARTS Study. JAMA Surg, 2019. 154(1): p. 47-54.

58. Rombouts, A.J.M., et al., Can we Save the rectum by watchful waiting or TransAnal microsurgery following (chemo) Radiotherapy versus Total mesorectal excision for early REctal Cancer (STAR-TREC study)?: protocol for a multicentre, randomised feasibility study. BMJ Open, 2017. 7(12): p. e019474.

59. Leifeld, L., et al., [S2k guidelines diverticular disease/diverticulitis]. Z Gastroenterol, 2014. 52(7): p. 663-710.

60. You, K., et al., Randomized clinical trial of elective resection versus observation in diverticulitis with extraluminal air or abscess initially managed conservatively. 2018. 105(8): p. 971-979.

61. Rose, J., et al., Long-term Outcomes After Initial Presentation of Diverticulitis. Ann Surg, 2015. 262(6): p. 1046-53.

62. Lambrichts, D.P.V., et al., Hartmann's procedure versus sigmoidectomy with primary anastomosis for perforated diverticulitis with purulent or faecal peritonitis (LADIES): a multicentre, parallel-group, randomised, open-label, superiority trial. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2019. 4(8): p. 599-610.

63. Santos, A., et al., Comparing Laparoscopic Elective Sigmoid Resection With Conservative Treatment in Improving Quality of Life of Patients With Diverticulitis: The Laparoscopic Elective Sigmoid Resection Following Diverticulitis (LASER) Randomized Clinical Trial. JAMA Surg, 2021. 156(2): p. 129-136.

64. Sallinen, V.J., A.K. Leppäniemi, and P.J. Mentula, Staging of acute diverticulitis based on clinical, radiologic, and physiologic parameters. J Trauma Acute Care Surg, 2015. 78(3): p. 543-51.

65. Wong, W.D., et al., Practice parameters for the treatment of sigmoid diverticulitis--supporting documentation. The Standards Task Force. The American Society of Colon and Rectal Surgeons. Dis Colon Rectum, 2000. 43(3): p. 290-7.

66. Ritz, J.P., et al., Outcome of patients with acute sigmoid diverticulitis: multivariate analysis of risk factors for free perforation. Surgery, 2011. 149(5): p. 606-13.

67. Chapman, J.R., et al., Diverticulitis: a progressive disease? Do multiple recurrences predict less favorable outcomes? Ann Surg, 2006. 243(6): p. 876-830; discussion 880-3.

68. Bolkenstein, H.E., et al., Long-term Outcome of Surgery Versus Conservative Management for Recurrent and Ongoing Complaints After an Episode of Diverticulitis: 5-year Follow-up Results of a Multicenter Randomized Controlled Trial (DIRECT-Trial). Ann Surg, 2018.

69. Azhar, N., et al., Laparoscopic Lavage vs Primary Resection for Acute Perforated Diverticulitis: Long-term Outcomes From the Scandinavian Diverticulitis (SCANDIV) Randomized Clinical Trial. JAMA Surg, 2021. 156(2): p. 121-127.

70. Myers, E., et al., Laparoscopic peritoneal lavage for generalized peritonitis due to perforated diverticulitis. Br J Surg, 2008. 95(1): p. 97-101.

71. Toorenvliet, B.R., et al., Laparoscopic peritoneal lavage for perforated colonic diverticulitis: a systematic review. Colorectal Dis, 2010. 12(9): p. 862-7.

72. Schultz, J.K., et al., Laparoscopic Lavage vs Primary Resection for Acute Perforated Diverticulitis: The SCANDIV Randomized Clinical Trial. Jama, 2015. 314(13): p. 1364-75.

73. Schultz, J.K., et al., One-year results of the SCANDIV randomized clinical trial of laparoscopic lavage versus primary resection for acute perforated diverticulitis. Br J Surg, 2017. 104(10): p. 1382-1392.

74. Thornell, A., et al., Laparoscopic Lavage for Perforated Diverticulitis With Purulent Peritonitis: A Randomized Trial. Ann Intern Med, 2016. 164(3): p. 137-45.

75. Angenete, E., et al., Laparoscopic Lavage Is Feasible and Safe for the Treatment of Perforated Diverticulitis With Purulent Peritonitis: The First Results From the Randomized Controlled Trial DILALA. Ann Surg, 2016. 263(1): p. 117-22.

76. Vennix, S., et al., Laparoscopic peritoneal lavage or sigmoidectomy for perforated diverticulitis with purulent peritonitis: a multicentre, parallel-group, randomised, open-label trial. Lancet, 2015. 386(10000): p. 1269-77.

77. Thornblade, L.W., et al., Elective Surgery for Diverticulitis and the Risk of Recurrence and Ostomy. Ann Surg, 2021. 273(6): p. 1157-1164.

78. Posabella, A., et al., Long-term urogenital assessment after elective laparoscopic sigmoid resection for diverticulitis: a comparison between central and peripheral vascular resection. Colorectal Dis, 2021. 23(4): p. 911-922.

79. García, M.J. and M. Rivero, Impact of Biological Agents on Postsurgical Complications in Inflammatory Bowel Disease: A Multicentre Study of Geteccu. J Clin Med 2021. 10(19).

80. Present, D.H., et al., Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. N Engl J Med, 1999. 340(18): p. 1398-405.

81. Ramadas, A.V., et al., Natural history of Crohn's disease in a population-based cohort from Cardiff (1986-2003): a study of changes in medical treatment and surgical resection rates. Gut, 2010. 59(9): p. 1200-6.

82. Frolkis, A.D., et al., Risk of surgery for inflammatory bowel diseases has decreased over time: a systematic review and meta-analysis of population-based studies. Gastroenterology, 2013. 145(5): p. 996-1006.

83. Guo, D. and K. Jiang, Association between vedolizumab and postoperative complications in IBD: a systematic review and meta-analysis. 2021. 36(10): p. 2081-2092.

84. Ng, C.H., et al., Kono-S anastomosis for Crohn's disease: a systemic review, meta-analysis, and meta-regression. Surg Today 2021. 51(4): p. 493-501.

85. Kono, T., et al., A new antimesenteric functional end-to-end handsewn anastomosis: surgical prevention of anastomotic recurrence in Crohn's disease. Dis Colon Rectum, 2011. 54(5): p. 586-92.

86. Bernell, O., A. Lapidus, and G. Hellers, Risk factors for surgery and recurrence in 907 patients with primary ileocaecal Crohn's disease. Br J Surg, 2000. 87(12): p. 1697-701.

87. Luglio, G., et al., Surgical Prevention of Anastomotic Recurrence by Excluding Mesentery in Crohn's Disease: The SuPREMe-CD Study - A Randomized Clinical Trial. Ann Surg, 2020. 272(2): p. 210-217.

88. Ponsioen, C.Y., et al., Laparoscopic ileocaecal resection versus infliximab for terminal ileitis in Crohn's disease: a randomised controlled, open-label, multicentre trial. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2017. 2(11): p. 785-792.

89. Yoon, Y.S. and L. Stocchi, When should we add a diverting loop ileostomy to laparoscopic ileocolic resection for primary Crohn's disease? Surg Endosc 2021. 35(6): p. 2543-2557.

90. Kristo, I., et al., Minimal-invasive approach for penetrating Crohn's disease is not associated with increased complications. Surg Endosc, 2016. 30(12): p. 5239-5244.

91. Alves, A., et al., Risk factors for intra-abdominal septic complications after a first ileocecal resection for Crohn's disease: a multivariate analysis in 161 consecutive patients. Dis Colon Rectum, 2007. 50(3): p. 331-6.

92. Aberra, F.N., et al., Corticosteroids and immunomodulators: postoperative infectious complication risk in inflammatory bowel disease patients. Gastroenterology, 2003. 125(2): p. 320-7.

93. El-Hussuna, A., et al., The effect of anti-tumor necrosis factor alpha agents on postoperative anastomotic complications in Crohn's disease: a systematic review. Dis Colon Rectum, 2013. 56(12): p. 1423-33.

94. Yamamoto, T., R.N. Allan, and M.R. Keighley, Risk factors for intra-abdominal sepsis after surgery in Crohn's disease. Dis Colon Rectum, 2000. 43(8): p. 1141-5.

95. Neary, P.M., et al., High-Risk Ileocolic Anastomoses for Crohn's Disease: When Is Diversion Indicated? J Crohns Colitis, 2019. 13(7): p. 856-863.

96. Ahmed, O., et al., Is ileostomy mandatory for ileal pouch-anal anastomosis? A propensity matched analysis of 388 procedures. Surgery, 2020. 168(1): p. 113-118.

97. Parks, A.G. and R.J. Nicholls, Proctocolectomy without ileostomy for ulcerative colitis. Br Med J, 1978. 2(6130): p. 85-8.

98. Fazio, V.W., et al., Ileal pouch anal anastomosis: analysis of outcome and quality of life in 3707 patients. Ann Surg, 2013. 257(4): p. 679-85.

99. Gray, B.W., et al., Restorative proctocolectomy without diverting ileostomy in children with ulcerative colitis. J Pediatr Surg, 2012. 47(1): p. 204-8.

100. Manworren, R.C., Developmental effects on the adolescent of a temporary ileostomy. J Wound Ostomy Continence Nurs, 1996. 23(4): p. 210-7.

101. Kiely, J.M., et al., Pelvic sepsis after IPAA adversely affects function of the pouch and quality of life. Dis Colon Rectum, 2012. 55(4): p. 387-92.

102. Beyer-Berjot, L., et al., Is diverting loop ileostomy necessary for completion proctectomy with ileal pouch-anal anastomosis? A multicenter randomized trial of the GETAID Chirurgie group (IDEAL trial): rationale and design (NCT03872271). BMC Surg, 2019. 19(1): p. 192.

103. Kucharzik, T., et al., [August 2019 - AWMF-Registriernummer: 021-009]. Z Gastroenterol, 2019. 57(11): p. 1321-1405.

104. Mark-Christensen, A., et al., Pouch failures following ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis. Colorectal Dis, 2018. 20(1): p. 44-52.

105. Tsai, L., et al., Contemporary Risk of Surgery in Patients With Ulcerative Colitis and Crohn's Disease: A Meta-Analysis of Population-Based Cohorts. Clin Gastroenterol Hepatol, 2021. 19(10): p. 2031-2045.e11.

106. Molodecky, N.A., et al., Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. Gastroenterology, 2012. 142(1): p. 46-54.e42; quiz e30.

107. Pearson, D.C., et al., Azathioprine and 6-mercaptopurine in Crohn disease. A meta-analysis. Ann Intern Med, 1995. 123(2): p. 132-42.

108. Steinhart, A.H., et al., Azathioprine therapy in chronic ulcerative colitis. J Clin Gastroenterol, 1990. 12(3): p. 271-5.

109. Kornbluth, A., Infliximab approved for use in Crohn's disease: a report on the FDA GI Advisory Committee conference. Inflamm Bowel Dis, 1998. 4(4): p. 328-9.

110. Rutgeerts, P., et al., Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med, 2005. 353(23): p. 2462-76.

111. Bernstein, C.N., et al., Hospitalisations and surgery in Crohn's disease. Gut, 2012. 61(4): p. 622-9.

112. Ihnát, P., et al., A randomized clinical trial of technical modifications of appendix stump closure during laparoscopic appendectomy for uncomplicated acute appendicitis. BMC Surg, 2021. 21(1): p. 272.

113. Ohtani, H., et al., Meta-analysis of the results of randomized controlled trials that compared laparoscopic and open surgery for acute appendicitis. J Gastrointest Surg, 2012. 16(10): p. 1929-39.

114. Multicentre observational study of performance variation in provision and outcome of emergency appendicectomy. Br J Surg, 2013. 100(9): p. 1240-52.

115. Li, X., et al., Laparoscopic versus conventional appendectomy--a meta-analysis of randomized controlled trials. BMC Gastroenterol, 2010. 10: p. 129.

116. Dai, L. and J. Shuai, Laparoscopic versus open appendectomy in adults and children: A meta-analysis of randomized controlled trials. United European Gastroenterol J, 2017. 5(4): p. 542-553.

117. Sauerland, S., T. Jaschinski, and E.A. Neugebauer, Laparoscopic versus open surgery for suspected appendicitis. Cochrane Database Syst Rev, 2010(10): p. Cd001546.

118. Mannu, G.S., et al., Closure methods of the appendix stump for complications during laparoscopic appendectomy. Cochrane Database Syst Rev, 2017. 11(11): p. Cd006437.

119. Di Saverio, S., et al., Diagnosis and treatment of acute appendicitis: 2020 update of the WSES Jerusalem guidelines. World J Emerg Surg, 2020. 15(1): p. 27.

120. Köhler, F., et al., Changes in appendicitis treatment during the COVID-19 pandemic - A systematic review and meta-analysis. Int J Surg, 2021. 95: p. 106148.

121. Flemming, S., et al., Surgery in times of COVID-19-recommendations for hospital and patient management. Langenbecks Arch Surg, 2020. 405(3): p. 359-364.

122. English, W. and N. Habib Bedwani, Suspected appendicitis and COVID-19, a change in investigation and management-a multicentre cohort study. 2021. 406(2): p. 357-365.

123. Slagman, A., et al., Medical Emergencies During the COVID-19 Pandemic. Dtsch Arztebl Int, 2020. 117(33-34): p. 545-552.

124. Dick, L., et al., Changes in Emergency General Surgery During Covid-19 in Scotland: A Prospective Cohort Study. World J Surg, 2020. 44(11): p. 3590-3594.

125. O'Leary, D.P., et al., A Randomized Clinical Trial Evaluating the Efficacy and Quality of Life of Antibiotic-only Treatment of Acute Uncomplicated Appendicitis: Results of the COMMA Trial. Ann Surg, 2021. 274(2): p. 240-247.

126. Bhangu, A., et al., Acute appendicitis: modern understanding of pathogenesis, diagnosis, and management. Lancet, 2015. 386(10000): p. 1278-1287.

127. Salminen, P., et al., Five-Year Follow-up of Antibiotic Therapy for Uncomplicated Acute Appendicitis in the APPAC Randomized Clinical Trial. Jama, 2018. 320(12): p. 1259-1265.

128. Prechal, D., et al., Antibiotic therapy for acute uncomplicated appendicitis: a systematic review and meta-analysis. Int J Colorectal Dis, 2019. 34(6): p. 963-971.

129. Livingston, E.H., Antibiotic Treatment for Uncomplicated Appendicitis Really Works: Results From 5 Years of Observation in the APPAC Trial. Jama, 2018. 320(12): p. 1245-1246.

130. Salminen, P., et al., Antibiotic Therapy vs Appendectomy for Treatment of Uncomplicated Acute Appendicitis: The APPAC Randomized Clinical Trial. Jama, 2015. 313(23): p. 2340-8.

131. Vons, C., et al., Amoxicillin plus clavulanic acid versus appendicectomy for treatment of acute uncomplicated appendicitis: an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial. Lancet, 2011. 377(9777): p. 1573-9.

132. Akingboye, A.A. and F. Mahmood, Early versus delayed (interval) appendicectomy for the management of appendicular abscess and phlegmon: a systematic review and meta-analysis. Langenbecks Arch Surg. 2021. 406(5): p. 1341-1351.

133. Hajibandeh, S., et al., Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts acute appendicitis and distinguishes between complicated and uncomplicated appendicitis: A systematic review and meta-analysis. Am J Surg, 2020. 219(1): p. 154-163.

134. Addiss, D.G., et al., The epidemiology of appendicitis and appendectomy in the United States. Am J Epidemiol, 1990. 132(5): p. 910-25.

135. Cheng, Y., et al., Early versus delayed appendicectomy for appendiceal phlegmon or abscess. Cochrane Database Syst Rev, 2017. 6(6): p. Cd011670.

136. Andersson, R.E. and M.G. Petzold, Nonsurgical treatment of appendiceal abscess or phlegmon: a systematic review and meta-analysis. Ann Surg, 2007. 246(5): p. 741-8.

137. Ahmed, I., D. Deakin, and S.L. Parsons, Appendix mass: do we know how to treat it? Ann R Coll Surg Engl, 2005. 87(3): p. 191-5.

138. Simillis, C., et al., A meta-analysis comparing conservative treatment versus acute appendectomy for complicated appendicitis (abscess or phlegmon). Surgery, 2010. 147(6): p. 818-29.

10 SPECIAL TOPIC: ZERTIFIZIERUNG IN DER ONKOLOGISCHEN CHIRURGIE: MEHRWERT ODER NUR AUFWAND?

10.1 Mindestmengen und Zentralisierung
10.1.1 Mindestanzahl an medizinischen Eingriffen und Qualität der Behandlungsergebnisse
10.1.2 Mindestmengen Ösophaguschirurgie
10.1.3 NRW-Krankenhausplanung 2022
10.1.4 Mindestmengen bei anderen operativen Eingriffen
10.1.5 DKG-Mindestmengen in der Chirurgie des kolorektalen Karzinom

10.2 Qualitätsindikatoren
10.2.1 Qualitätsindikator „failure-to-cure“
10.2.2 Risikostandardisierte Sterblichkeitsrate (RSMR)
10.2.3 Fallzahl-assoziierte Sterblichkeitsrate beim kolorektalen Karzinom

10.3 Ergebnisse der Zertifizierung
10.3.1 Ergebnisse der Dutch Upper Gastrointestinal Cancer Audits (DUCA) zur Ösophaguschirurgie
10.3.2 Ergebnisse der Zertifizierung von Darmkrebszentren in Deutschland

10.4 Literatur

Interessenkonflikte

Die Autorin erklärt, dass sie sich bei der Erstellung des Beitrages nicht von wirtschaftlichen Interessen leiten ließ. Sie legt die folgenden potenziellen Interessenkonflikte offen:

Forschungsunterstützung: Intuitive, Medtronic, Sirtex

Vortragstätigkeit: Sirtex, Medtronic, med publico

Beratungstätigkeit: Medtronic

10.1 Mindestmengen und Zentralisierung

10.1.1 Mindestanzahl an medizinischen Eingriffen und Qualität der Behandlungsergebnisse

Schon über die letzten 10 Jahre wurde immer wieder die Frage gestellt, ob die jeweilige Anzahl durchgeführter medizinischer Eingriff die Qualität des Behandlungsergebnisses mit einer hinreichenden Wahrscheinlichkeit verbessert? Der Frage nach Verbesserung der Ergebnisqualität durch Festlegung von Mindestmengen hat sich der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) angesichts der gesetzlichen Maßgabe nach § 136b Abs. 1 Satz 1 Nr. 2 SGB V intensiv gewidmet. Entsprechend dieser gesetzlichen Maßgabe sollte für ausgewählte planbare stationäre Leistungen die Höhe einer jährlichen Mindestmenge je Ärztin und Arzt und/oder je Krankenhausstandort festgelegt werden. Leistungserbringer und Einrichtungen dürfen gemäß der Mindestmengenregelung entsprechende Leistungen nur dann erbringen und abrechnen, wenn sie die geforderte Mindestanzahl an Eingriffen und Behandlungen im folgenden Jahr voraussichtlich erreichen werden (1). Um diese Mindestmengen neu festzulegen und dann regelmäßig zu überprüfen, wird der G-BA vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit systematischen literaturgestützten Recherchen in bibliographischen Datenbanken wie MEDLINE, Embase und Cochrane Central Register of Controlled Trials zum Zusammenhang zwischen Leistungsaufkommen und Qualität für verschiedene Leistungsbereiche unterstützt.

Kommentar: Das IQWiG unterstützt den G-BA durch unabhängige literaturgestützte Analysen und Bewertungen bei Entscheidungen im Gesundheitswesen.

Mindestmengen wurden bereits bei einigen unterschiedlichen medizinischen Verfahren vom G-BA nach IQWiG-Analyse festgelegt, beispielsweise:

1. 2018, Stammzelltransplantation n = 25/Jahr (2)
2. 2018, Lebertransplantation n = 20/Jahr **(3)**
3. 2019, Komplexe Eingriffe am Pankreas n = 10/Jahr **(4)**
4. 2019, Komplexe Eingriffe am Ösophagus n = 26/Jahr **(5)**

Berücksichtigt wurden zur Analyse eines Zusammenhangs zwischen Leistungsmenge und Qualität des Behandlungsergebnisses kontrollierte Interventions- oder Beobachtungsstudien mit geeigneter statistischer Methodik und Kontrolle von relevanten Störfaktoren (Risikoadjustierung), die neben der Leistungsmenge die Qualität des Behandlungsergebnisses beeinflussen können. Dazu gehören individuelle Patient-bezogene Risikofaktoren wie Komorbiditäten, unterschiedliche Therapiestandards sowie Strukturfaktoren wie Ausbildungsstandards des medizinischen Personals. Bei den oben beispielhaft genannten medizinischen Verfahren mit hinterlegten Mindestmengen war die Anzahl der eingeschlossenen Studien sehr heterogen und lag zwischen 4 und 42 Beobachtungsstudien mit Patientendaten aus Deutschland, Belgien, UK, Frankreich, den Niederlanden, Schweden sowie USA, Kanada und Australien, wobei die überwiegenden Patientendaten aus den USA kamen **(6).** Zudem handelte es sich bei allen eingeschlossenen Studien um retrospektive Beobachtungsstudien

basierend auf Register- oder administrativen Abrechnungsdaten oder einer Kombination aus beiden. Schließlich wurden die eingeschlossenen Beobachtungsstudien noch hinsichtlich der Aussagekraft ihrer Ergebnisse auf der Basis von Qualitätskriterien (u. a. Qualität der Datenbasis, Wertigkeit der Statistik, Ausmaß der Risikoadjustierung), die speziell für Studien zur Bewertung von Mengen-Ergebnis-Beziehungen entwickelt wurden (7–9) eingeschätzt und anschließend eine Qualitätseinstufung (niedrige oder hohe Aussagekraft) der jeweiligen Studien vorgenommen.

Viele der eingeschlossenen Studien entsprachen allerdings nicht den Qualitätskriterien und wurden entsprechend niedrig hinsichtlich ihrer Aussagekraft zur Bewertung von Mengen-Ergebnisbeziehung eingestuft. Dies beruhte häufig auf unzureichender Berücksichtigung von relevanten Risikofaktoren, was sich wiederum ergibt aus der jeweiligen Struktur der verwendeten Datenbanken und dem zu Grunde liegenden Gesundheitssystem. Zum Beispiel bildet das DRG-System in Deutschland in erster Linie das Leistungsgeschehen, dafür weniger die Diagnose-bezogenen Konstellationen ab und fast gar nicht relevante Risikofaktoren wie bei malignen Erkrankungen das jeweilige Tumorstadium (10).

Kommentar: Die zur Festlegung der Mindestmengen einzelner medizinischer Verfahren eingeschlossenen Studien waren sehr heterogen und nur wenige kamen aus Deutschland. Es handelte sich vornehmlich um Datensätze aus klinischen Registern und administrativen Datenbanken und nicht um kontrollierte klinische Studien mit breiter, valider Datenbasis, entsprechend damit eher mit geringer Aussagekraft der Ergebnisse der Studien.

In allen eingeschlossenen Studien wurden die Leistungsmengen auf der Ebene des jeweiligen Krankenhausstandorts und/oder der Ebene der Ärztinnen und Ärzte bestimmt, anschließend für die Analyse der Assoziation zwischen Leistungsmenge und Qualität des Behandlungsergebnisses unterschiedliche Kategorien entsprechend der Anzahl der durchgeführten Eingriffe gebildet, wobei die Leistungsmengenkategorien in den Studien sehr unterschiedlich und zudem völlig arbiträr festgelegt waren, so dass sich kaum Vergleichbarkeit ergab **(6).**

Kommentar: Für die Analyse der Assoziation zwischen Leistungsmenge und Qualität des Behandlungsergebnisses wurden unterschiedliche Leistungsmengenkategorien verwendet.

In allen IQWiG-Berichten konnte der Zusammenhang zwischen Leistungsmenge und Qualität des Behandlungsergebnisses für Zielgrößen der Mortalität analysiert werden. Die Sterblichkeit nahm ab mit höherer Leistungsmenge pro Krankenhausstandort oder pro Ebene der Ärztinnen/Ärzte. Auch für Zielgrößen der Morbidität konnten Ergebnisse generiert werden, allerdings nicht für die gesundheitsbezogene Lebensqualität **(6)** (Abb. 1 + 2).

Thema / Zielgröße	Stammzelltransplantation allogen	Stammzelltransplantation autolog	Chirurgie Lungenkarzinom	Lebertransplantation	Chirurgie Mammakarzinom	Komplexe Eingriffe Pankreas	Komplexe Eingriffe Ösophagus
Gesamtüberleben / Gesamtmortalität	✔ 🚑 🧍	✔ 🚑 🧍	✔ 🚑 🧍	✔ 🚑	✔ 🚑 🧍	✔ 🚑 🧍	✔ 🚑 ✘ 🧍
Ereignisfreies Überleben	✔ 🚑	–	–	–	–	–	–
Therapieassoziierte Mortalität	–	–	✔ 🚑 🧍	–	–	–	–
Intra- oder perioperative Mortalität	–	–	–	–	–	✔ 🚑	✔ 🚑
Nicht rezidivbedingt	✔ 🚑	✘	–	–	–	–	–
30- und 90-Tage Mortalität	–	–	✘	–	–	–	–
Versterben im Krankenhaus	–	–	✔ 🚑	–	–	✔ 🚑 🧍	✔ 🚑 🧍
Krankheitsbezogene Mortalität	–	–	–	–	✔ 🚑 ✘ 🧍	–	–
Nicht krankheitsbezogene Mortalität	–	–	–	–	✘ 🚑 ✔ 🧍	–	–

✔: Zusammenhang zugunsten höherer Leistungsmengen
✘: Aus den berichteten Daten war kein Zusammenhang ableitbar.
🚑: auf Ebene des Krankenhausstandorts
🧍: auf Ebene der Ärztin / des Arztes
–: keine Daten berichtet

Abb. 1: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse zum Zusammenhang zwischen Leistungsmenge und Qualität des Behandlungsergebnisses für die Zielgrößen der Mortalität. Höfer E et al., Onkologe. 2021; 27:980–991 **(6)**.

Thema / Zielgröße	Stammzelltransplantation allogen	Stammzelltransplantation autolog	Chirurgie Lungenkarzinom	Lebertransplantation	Chirurgie Mammakarzinom	Komplexe Eingriffe Pankreas	Komplexe Eingriffe Ösophagus
Krankheitsfreies / rezidivfreies Überleben	✔ 🚑	✔ 🚑	–	–	–	– / ✘	–
Durchführung einer Re-Operation	–	–	–	–	✔ 🚑 🧍	–	✘
Therapiebedingte Komplikationen	–	–	–	–	–	✔ 🚑 🧍	✔ 🚑 🧍
Tödliche Komplikationen	–	–	–	–	–	✔ 🚑	✔ 🚑
Tumorfreier Resektionsrand	–	–	–	–	–	✔ 🚑 ✘ 🧍	–
Transplantatversagen	–	–	–	• 🚑	–	–	–

✔: Zusammenhang zugunsten höherer Leistungsmengen
✘: Aus den berichteten Daten war kein Zusammenhang ableitbar.
•: nicht linearer Zusammenhang – die Richtung des Zusammenhangs ist abhängig von der jeweiligen Leistungsmenge
🚑: auf Ebene des Krankenhausstandorts
🧍: auf Ebene der Ärztin / des Arztes
–: keine Daten berichtet

Abb. 2: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse zum Zusammenhang zwischen Leistungsmenge und Qualität des Behandlungsergebnisses für die Zielgrößen der Morbidität. Höfer E et al., Onkologe. 2021; 27:980–991 **(6)**.

Kommentar: Für ausgewählte Eingriffe bei Malignomerkrankung wurde für die Zielgrößen Mortalität und Morbidität ein Zusammenhang zwischen Leistungsmenge und Behandlungsqualität zugunsten einer höheren Leistungsmenge aufgezeigt. Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität als Indikator der Behandlungsqualität gibt es keine Daten.

10.1.2 Mindestmengen Ösophaguschirurgie

Für die komplexen Eingriffe am Ösophagus wurde für die Gesamtmortalität ein Zusammenhang zugunsten einer höheren Leistungsmenge nicht für die Ebene der Ärztinnen und Ärzte, wohl aber auf der Ebene des Krankenhausstandorts ermittelt.

Für die Zielgröße Krankenhausverweildauer und Wiedereinweisung in ein Krankenhaus wurde bei komplexen Eingriffen am Ösophagus basierend auf einer Studie sogar ein Zusammenhang zuungunsten der Krankenhäuser mit hoher Leistungsmenge identifiziert werden konnte (11).

Nimptsch U et al. haben im Deutschen Ärzteblatt für komplexe Eingriffe an der Speiseröhre anhand der deutschlandweiten Krankenhausabrechnungsdaten (DRG-Statistik) von 2010 bis 2015 die Mengen-Ergebnis-Beziehung in Bezug auf die Krankenhaussterblichkeit, die Häufigkeit von Komplikationen und die Sterblichkeit von 22.700 Behandlungsfällen, bei denen Komplikationen aufgetreten sind, analysiert **(12)**. In Krankenhäusern mit sehr hoher Fallzahl (im Median 62 Behandlungsfälle pro Jahr) bestand im Vergleich zu Krankenhäusern mit sehr geringer Fallzahl (im Median zwei Behandlungsfälle pro Jahr) eine deutlich geringere Wahrscheinlichkeit, infolge eines Eingriffs an der Speiseröhre zu versterben (Odds Ratio [OR]: 0,50; 95 %-Konfidenzintervall: [0,42; 0,60]). Obwohl mehr als 50 % der Patienten eine Komplikation erlitten, ergab sich dennoch kein Zusammenhang zwischen der Komplikationshäufigkeit und der Krankenhausfallzahl. Die Krankenhaussterblichkeit der Patienten mit Komplikation lag in Krankenhäusern mit sehr hoher Fallzahl bei 12,3 %, mit sehr geringer Fallzahl bei 20,0 % **(12)** (Abb. 3).

Ebenfalls von Nimptsch U et al. wurde der Mengen-Ergebnis-Zusammenhang komplexer Ösophaguseingriffe bei Diagnose eines Speiseröhrenkarzinoms untersucht, welches mit über 80 % die häufigste Indikation für einen Speiseröhreneingriff ist **(13)**. Die Ergebnisse der beiden Analysen sind in Bezug auf die Stärke des Mengen-Ergebnis-Zusammenhangs annähernd gleich.

Die gesetzliche Mindestmenge liegt derzeit bei zehn Fällen pro Jahr und Krankenhaus, selbst diese Anzahl wurde von einem Großteil der Krankenhäuser in Deutschland nicht eingehalten **(14,15)**. Die G-BA-Mindestmenge für komplexe Eingriffe am Ösophagus von 26 gilt nun ab 2023, für 2021 und 2022 gilt übergangsweise nach wie vor eine Mindestmenge von 10 Fällen pro Jahr und Krankenhaus. Dagegen gilt in den Niederlanden bereits seit 2011 für Ösophaguseingriffe bei Karzinom eine Mindestmenge von 20 Eingriffen (16) einhergehend mit einer eindeutig festgelegten, landesweiten Zentralisierung. Im internationalen Vergleich ist die Krankenhaussterblichkeit nach komplexen Ösophaguseingriffen in Deutschland höher als in den Niederlanden, Großbritannien oder Kanada, die systematisch Zentralisierungsmaßnahmen für die Ösophaguschirurgie umgesetzt haben (17–19).

Die Analyse von Nimptsch U et al. 2018 ergab nun, dass die Komplikationshäufigkeit nicht mit der Leistungsmenge der Krankenhäuser zusammenhängt, was in sich in internationalen Studien bestätigen ließ **(20,21)**. Da Ösophagus-eingriffe aufgrund ihrer Komplexität mit vielfältigen perioperativen Risiken verbunden sind, lassen sich nicht alle Komplikationen vermeiden (22). Das unterschiedliche Überleben von Patienten korreliert eindeutig mit dem Erfolg des Komplikationsmanagements bzw. dem „failure-to-rescue“ wie bei einigen anderen komplexen chirurgischen Prozeduren (23,24). Auch für die Ösophaguschirurgie ist das Überleben der Patienten maßgeblich vom Komplikationsmanagement abhängig, was den Mengen-Ergebnis-Zusammenhang bei komplexen Ösophaguseingriffen erklärt.

Die Versorgungsqualität bei Ösophaguseingriffen in Deutschland ist zu verbessern, wenn mehr Patienten in Krankenhäusern mit hohen Fallzahlen behandelt werden. Der in der Analyse von Nimptsch U et al. 2018 beobachtete Mengen-Ergebnis-Zusammenhang ist wesentlich vom Komplikationsmanagement abhängig. Das wiederum ist nachvollziehbar: Eine größere Erfahrung mit hochkomplexen Eingriffen führt unter anderem dazu, dass Ärztinnen und Ärzte, Pflegekräfte und andere Mitglieder des Behandlungsteams Komplikationen frühzeitig erkennen und entsprechend entwickelter Standards bis hin zu individuellen Therapien optimal behandeln. Zudem verfügen Krankenhäuser mit hohen Fallzahlen in der Regel über entsprechende Ausstattungen und Strukturen, die es ermöglichen, auf jedwede Komplikationen kompetent zeitnah zu reagieren.

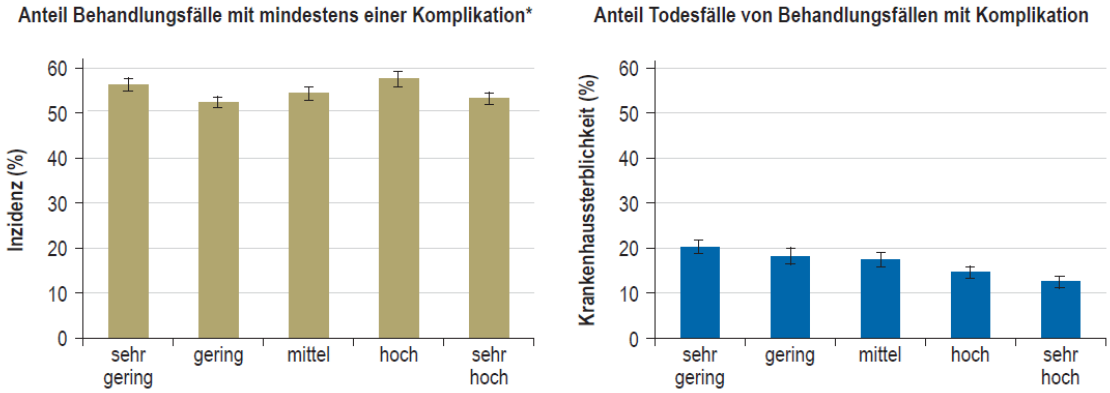


Abb. 3: Inzidenz von Komplikationen und Krankenhaussterblichkeit bei Patienten mit Komplikationen („failure to rescue"), nach Fallzahlquintilen mit 95 %-KI. Das Fallzahlquintil kategorisiert die relative Leistungsmenge des behandelnden Krankenhauses im Behandlungsjahr. Mediane Leistungsmenge pro Jahr und Krankenhaus: sehr gering: 2; gering: 10; mittel: 15; hoch: 26; sehr hoch: 62. Varghese TK Jr dt al., Ann Thorac Surg. 2011; 91:1003–1009 **(12)**.

Kommentar: Da Ösophaguseingriffe aufgrund ihrer Komplexität mit vielfältigen perioperativen Risiken verbunden sind, treten unterschiedlich schwere Komplikationen auf. Die Unterschiede im Überleben von Patienten mit Komplikationen in der Ösophaguschirurgie zeigen jedoch, dass das Komplikationsmanagement ein wesentlicher Faktor ist, der den Mengen-Ergebnis-Zusammenhang bei komplexen Ösophaguseingriffen erklärt.

Die Diagnose des Ösophaguskarzinoms, das dazugehörige Staging mit Tumorboardvorstellung, die Risikoevaluation, die interventionelle Resektion von Frühkarzinomen oder die multimodale Behandlung bis hin zur Prähabilitation vor der kurativ geplanten chirurgischen Resektion könnte flächendeckend durch leistungsfähige, in der Zusammenarbeit erprobte Kooperationspartner erfolgen. Über diese Netzwerke könnten auch die heimatnahe Nachsorge sowie das Management von funktionellen postoperativen Komplikationen stattfinden. Bislang existieren allerdings diese Netzwerkstrukturen nur vereinzelt. Würde man 4.000 Ösophagus-Eingriffe auf 69 Kliniken in Deutschland – dies entspricht der Prognose des IQTIG bei Anhebung der Mindestmenge auf 26 pro Klinik und Jahr – so bedeutete dies etwa 60 Eingriffe pro Jahr und Klinik. Dies ist kapazitiv und personell anspruchsvoll unter den gegebenen Rahmenbedingungen und bedeutet eine signifikante Leistungsausdehnung (2-4-fache Steigerung der Eingriffszahlen) der jeweiligen Klinik, die durch Investition von Mitteln durch Land und Träger finanziert werden müssen (25).

10.1.3 NRW-Krankenhausplanung 2022

Ab 2022 soll die Krankenhausplanung (KHP) in NRW fundamental verändert werden. Ziel ist es, spezialisierte Leistungen auf weniger Krankenhausstandorte zu konzentrieren und damit die Versorgungsqualität zu verbessern. Planungsinstrument hierzu sind 32 Leistungsbereiche (LB) mit 64 allgemeinen und spezifischen Leistungsgruppen (LG), für deren Erbringung die Erfüllung von Struktur- und Prozessqualitätskriterien am Krankenhausstandort gefordert wird. Die allgemeinen LG basieren auf der Weiterbildungsordnung (WBO) der Ärztekammern, während die spezifischen LG über OPS-Prozeduren- und ICD-Diagnosekodes definiert werden und sich auf ausgewählte Leistungen des Fachgebietes beschränken. Ein wesentlicher Grundsatz der neuen KHP ist, dass die den jeweiligen LG zugehörigen Leistungen nur erbracht werden dürfen, wenn die LG dem Krankenhausstandort zugewiesen wurden. Dann darf das gesamte Leistungsspektrum des betreffenden Gebietes der WBO erbracht werden, soweit diese Leistungen nicht einer anderen spezifischen LG zugewiesen sind. Der planungsrelevante Versorgungsbedarf wird also zukünftig nicht mehr in Form von Betten, sondern Fällen je LG und Planungsebene (Kreis, Versorgungsgebiet, Regierungsbezirk oder Landesteil) ermittelt und ausgewiesen (26).

Für die Intensivmedizin wurde die allgemeine LG „Intensivmedizin“ geschaffen mit drei unterschiedlichen Qualitätsanforderungen (Basis, komplex und hochkomplex), die für die jeweiligen chirurgischen LG relevant sind (26). So wird für die chirurgischen LG „Herzchirurgie“, „Thoraxchirurgie“, „Lebereingriffe“, „Ösophaguseingriffe“, „Pankreaseingriffe“ sowie die Organtransplantationen (Darm, Herz, Leber, Lungen, Nieren, Pankreas) die hochkomplexe Intensivmedizin gefordert.

In der Gesamtschau beginnt das Land NRW mit einer völlig neuen Form der Krankenhausplanung mit der Konsequenz, dass zukünftig nicht mehr alle Krankenhausstandorte ihre chirurgischen Leistungsinhalte wie bisher weiter erbringen können. Insbesondere bei den komplexen viszeralchirurgischen Eingriffen und in der Thoraxchirurgie, aber auch in der Gefäßchirurgie werden einige Häuser die FA-Anforderungen zur Beantragung der entsprechenden LG nicht erfüllen können. In der Pankreas- und Ösophaguschirurgie wirken darüber hinaus die vom G-BA festgelegten Mindestmengen (MM), die für die Ösophaguseingriffe bis 2023 erhöht werden und für die Pankreaschirurgie bereits beraten werden (26–28).

10.1.4 Mindestmengen bei anderen operativen Eingriffen

Die Komplexität der Operation von retroperitonealen Weichteilsarkomen (RPS) hat nach internationalem Konsensus in den USA veranlasst, diese Operationen an Krankenhäuser mit hohem Operationsvolumen zu verlagern. Eine Mindestschwelle für das Operationsvolumen bei RPS ist noch nicht definiert, wodurch eine Zentralisierung dieser Operationen erschwert wird. In einer landesweiten Studie wurde versucht, auf der Grundlage nationaler Daten und internationaler Expertenmeinungen einen „High-volume-hospital“-Schwellenwert festzulegen.

Zugrunde gelegt ist die nationale Krebsdatenbank 2004–2015 mit 8.721 chirurgisch behandelten RPS-Patienten. Multivariable statistische Modelle ermittelten jährliche Volumenschwellenwerte, die die Gesamt- und 90-Tage-Mortalität vorhersagen. Das Gesamtmortalitätsrisiko verringerte sich um 4 % pro

zusätzlichem Fall bis zu einem Schwellenwert von 13 Fällen/Jahr; bei mehr als 13 Fällen wurde keine weitere Verringerung beobachtet (HR 0,99, 95 %-KI: 0,97–1,01). Die mediane Überlebensdauer in Krankenhäusern mit < 13 bzw. > 13 Fällen/Jahr betrug 94 bzw. 139 Monate (p < 0,001).

Es handelt sich hierbei um die erste multizentrische Analyse, die datengestützte Schwellenwerte für das Operationsvolumen bei RPS mit klinisch aussagekräftigen Sarkom-Expertenmeinungen zusammenführt. Diese Ergebnisse werden sicher dazu beitragen, nationale/internationale Konsensempfehlungen zu erarbeiten, einen praktischen Schwellenwert für das Operationsvolumen festzulegen, Studien zu konzipieren und zu einer evidenzbasierten Krankenhausüberweisung zu motivieren (29).

In einer weiteren Arbeit – ebenfalls aus den USA – wurde die Ergebnisqualität der minimal-invasiven Chirurgie (MIC) bei Ovarialkarzinom im Frühstadium bei stationären Patienten von 2001 bis 2011 analysiert.

Das jährliche chirurgische Krankenhausvolumen wurde in einem ungewichteten Modell als durchschnittliche Anzahl der Eingriffe pro Jahr definiert, bei denen mindestens ein Fall durchgeführt wurde. Trends, Merkmale und Ergebnisse im Zusammenhang mit der Anwendung von MIS wurden im gewichteten Modell bewertet.

Unter den 73.707 Ovarektomie-Fällen waren 4.822 (6,5 %) MIS-Fälle. Der Einsatz von MIS stieg von 2001 bis 2011 von 3,9 % auf 13,5 %, und die Zahl der MIS anbietenden Zentren stieg ebenfalls von 10,6 % auf 36,2 %. Die MIS war im Vergleich zur Laparotomie mit einer geringeren Komplikationsrate (20,3 % gegenüber 35,4 %) und einem kürzeren Krankenhausaufenthalt (Median 2 gegenüber 4 Tagen) verbunden (beide, p < 0,001). Von den 472 Krankenhäusern, in denen minimal invasive Chirurgie durchgeführt wurde, waren die meisten Krankenhäuser mit minimalem Volumen und einer minimal-invasiven Ovarektomie pro Jahr (340 [72,0 %], n = 1.929 [40,0 %]), gefolgt von Krankenhäusern mit mittlerem Volumen (85 [18,0 %], n = 1.272 [26,4 %]) und Krankenhäusern mit höchstem Volumen (47 [10,0 %], n = 1.621 [33,6 %]).

Eine multivariable Analyse ergab, dass ein Anstieg des jährlichen chirurgischen Krankenhausvolumens um einen Schritt mit einem 11%igen Rückgang der multiplen Komplikationen verbunden war (bereinigte Odds Ratio 0,89, 95 %-KI: 0,82–0,97, p = 0,006).

Der Einsatz von minimal invasiver Chirurgie beim Ovarialkarzinom im Frühstadium hat in den Vereinigten Staaten in den 2000er Jahren deutlich zugenommen. Im Jahr 2011 wurde eine von acht Operationen bei Ovarialkarzinom im Frühstadium mittels minimal invasiver Chirurgie durchgeführt. MIS-Eingriffe, die in Krankenhäusern mit einem höheren Operationsvolumen durchgeführt werden, sind mit besseren perioperativen Kurzzeitergebnissen verbunden (30).

Es gibt bereits zahlreiche Belege für einen Zusammenhang zwischen dem Krankenhausvolumen und den Ergebnissen der Leberchirurgie. Die aktuelle niederländische Leitlinie fordert ein Mindestvolumen von 20 jährlichen Eingriffen pro Zentrum. Olthoff et al. haben in einer aktuellen Arbeit den Zusammenhang zwischen Krankenhausvolumen und den postoperativen Ergebnissen anhand der Daten aus dem landesweiten niederländischen Hepato-Biliary-Audit untersucht, wobei alle Leberresektionen, die zwischen 2014 und 2017 gemeldet

wurden, in die Analyse eingebracht wurden. Das jährliche Volumen der Zentren wurde berechnet und in Kategorien von 20 Eingriffen pro Jahr eingeteilt. Die Hauptergebnisse waren schwere Morbidität (Clavien-Dindo Grad IIIA oder höher) und 30-Tage- oder Krankenhausmortalität **(31)**.

In 34 Zentren wurden insgesamt 5.590 Leberresektionen durchgeführt, wobei der Median des jährlichen Zentrumsvolumens bei 35 (i. q. r. 20–69) Eingriffen lag. Die Gesamtmorbiditäts- und -mortalitätsrate lag bei 11,2 bzw. 2,0 %. Die Sterblichkeitsrate lag nach der Resektion von kolorektalen Lebermetastasen bei 1,9 %, bei Nicht-CRLMs bei 1,2 %, bei gutartigen Tumoren bei 0,4 %, bei hepatozellulären Karzinomen bei 4–9 % und bei Gallentumoren bei 10–3 %. In Zentren mit höherem Volumen wurden mehr größere Leberresektionen und mehr Resektionen bei Leberzellkarzinomen und Gallengangstumoren durchgeführt. In der multivariablen Analyse gab es keinen Zusammenhang zwischen dem Krankenhausvolumen und der schwerwiegenden Morbidität oder Mortalität, nachdem die bekannten Risikofaktoren für unerwünschte Ereignisse berücksichtigt wurden. Das Krankenhausvolumen und die postoperativen Ergebnisse waren entsprechend nicht miteinander verbunden **(31)**. Zu berücksichtigen ist, dass in den Niederlanden bereits eine gewachsene Struktur mit Zentralisierung für große viszeral-chirurgische Eingriffe vorliegt und entsprechende Zuweisernetzwerke entstanden sind.

Für die Lebertransplantation wurde interessanterweise für die Zielgröße Transplantatversagen ein nicht linearer Zusammenhang zwischen der Leistungsmenge des Krankenhauses pro Jahr und der Qualität des Behandlungsergebnisses abgeleitet mit sinkenden Raten an Transplantatversagen im Bereich von 1–50 Lebertransplantationen pro Jahr, steigenden Raten bis 90 Lebertransplantationen, um dann wieder signifikant abzunehmen **(6)**.

In einer aktuellen Publikation von Stanak M et al. wurde untersucht, ob und bei welchen Indikationen Mindestvolumenstandards (MVS) in der ambulanten Chirurgie angewendet werden und ob die Anwendung von MVS die patientenrelevanten Ergebnisse verbessert. In einer umfassenden systematischen Literaturrecherche beginnend ab 2019 wurden Studiendatensätze aus sieben verschiedenen Datenbanken extrahiert. Zwei unabhängige Forscher (MS, CS) bewerteten systematisch die Qualität der Evidenz anhand des Qualitätsbewertungsinstruments für einzelne Studien der International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR), der Task Force Checklist for Quality Assessment of Retrospective Database Studies. Die systematische Literaturrecherche ergab zusammen mit der Handsuche 595 Treffer. Es wurden keine prospektiven oder kontrollierten Studien gefunden. Daten aus acht retrospektiven Studien wurden für die Analyse der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit bei sieben Indikationen herangezogen: Rekonstruktion des vorderen Kreuzbandes, Kataraktoperation, Meniskektomie, Thyreoidektomie, primäre Hüftarthroskopie, offene Karpaltunnelentlastung und Reparatur der Rotatorenmanschette. Bei allen Eingriffen (mit Ausnahme der Karpaltunnelfreigabe und der Thyreoidektomie) bestätigte sich eine Volumen-Ergebnis-Beziehung in Bezug auf das Chirurgen-/Krankenhausvolumen, jedoch konnte keine Minimalvolumenstandards (MVS) für die jeweiligen Eingriffe festgestellt werden. Die vorliegenden Ergebnisse können keine eindeutigen MVS-Schwellenwerte für die ambulante Chirurgie liefern, so dass der einfache Übergang von stationären Ergebnissen (die die MVS unterstützen) auf die ambulante Chirurgie fraglich ist (32).

Auch die Ergebnisse nach bariatrischen Eingriffen hängen mit dem Operationsvolumen zusammen; dieser Zusammenhang ist jedoch nicht für jedes Verfahren eindeutig nachgewiesen. Bouchard P et al. untersuchten in Kanada den Einfluss des Chirurgen-/Krankenhausvolumens auf die Morbidität nach bariatrischen Eingriffen und versuchten in einer populations-basierten multizentrischen Kohortenstudie bei allen Patienten, die sich zwischen 2006 und 2012 in Quebec/Kanada einer bariatrischen Operation unterzogen haben, Mindestmengen für die am häufigsten durchgeführten Eingriffe wie Roux-en-Y-Magenbypass (RYGB) und Sleeve-Gastrektomie (SG) zu ermitteln.

Es wurden mehrstufige, kreuzklassifizierte logistische Regressionen verwendet, um die Auswirkungen des jährlichen Chirurgenvolumens (SV) und des Krankenhausvolumens (HV) auf ein zusammengesetztes postoperatives 90-Tage-Ergebnis zu testen. Insgesamt wurden 821 Patienten nach RYGB und 1.802 nach SG von 34 Chirurgen in 15 Zentren behandelt. Bei RYGB war ein Anstieg des Chirurgenvolumens um 10 Fälle mit einer bereinigten Odds Ratio von 0,82 (95 %-KI: 0,71–0,94) verbunden. Ein ähnlicher Anstieg des Hospitalvolumens führte zu einer Odds Ratio von 0,86 (95 %-KI: 0,77–0,96). Es wurden jährliche Chirurgenvolumen-Schwellenwerte von 21 RYGBs und Hospitalvolumen-Schwellenwerte von 25 Fällen ermittelt. Für das Chirurgenvolumen bedeutete die höhere Fallzahl eine absolute Risikoreduktion von 12,5 % für die 90-Tage-Morbidität. Bei der Sleeve-Gastrektomie war eine jährliche Erhöhung des Volumens um 10 Fälle im Chirurgen- und Hospitalvolumen nicht signifikant mit einem Rückgang der postoperativen 90-Tage-Morbidität verbunden.

Entsprechend sind in der Adipositaschirurgie Chirurgen- und Hospitalvolumen signifikante unabhängige Prädiktoren für die 90-Tage-Morbidität nach RYGB. Diese Studie unterstützt die Festlegung von Mindestanforderungen an das chirurgische Volumen für komplexere Anastomosenverfahren wie RYGB. Die Rolle von Volumenzielen bei der Sleeve-Gastrektomie bleibt eher unklar (33).

10.1.5 DKG-Mindestmengen in der Chirurgie des kolorektalen Karzinoms

Die Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) zertifiziert auf freiwilliger Basis Darmkrebszentren u. a. anhand von Mindestmengen (mindestens 30 onkologische Resektionen bei Kolonkarzinom und 20 onkologische Resektionen bei Rektumkarzinom pro Jahr). In dieser aktuellen Arbeit untersuchen Diers J et al. die bundesweite Krankenhaussterblichkeit und der Tod nach dokumentierten Komplikationen („Failure to Rescue“ = FtR) in Abhängigkeit von der Erfüllung der DKG-Mindestmengen in einer retrospektiven Analyse der bundesweiten Krankenhausabrechnungsdaten (DRG-Daten) von 2012–2017. Die Kategorisierung erfolgt anhand der DKG-Mindestmengen (vollständig, teilweise oder nicht erfüllt). Insgesamt wurden 287.227 analysierte Patienten zu 56,5 % in Zentren operiert, die die DKG-Mindestmengen erfüllten. Die Gesamtkrankenhaussterblichkeit lag bei 5 %. In Zentren, die die Mindestmengen erfüllten, war sie deutlich niedriger (4,3 %) als in Krankenhäusern, die die Mindestmengen teilweise (5,7 %) oder nicht (6,2 %) erfüllten. Die risikobereinigte Krankenhaussterblichkeit war bei Patienten in Krankenhäusern, die die Mindestmengen einhielten, um 20 % niedriger (OR 0,80; 95 %-KI: [0,74–0,87], $p < 0,001$). Für Komplikationen, sowohl chirurgische als auch nicht-chirurgische, gab es eine unbereinigte und bereinigte niedrigere FtR in Krankenhäusern, die die Mindestmengen erfüllten (z. B. Anastomoseninsuffizienz: 11,2 % vs. 15,6 %, $p < 0,001$;

Lungenarterienembolie 21,3 % vs. 28,2 %, p = 0,001). Entsprechend kann zusammengefasst werden, dass 1. in Zentren, die die DKG-Mindestmengen erfüllen, die Sterblichkeit und die FtR-Rate nach einer Operation eines Kolon- oder Rektumkarzinoms um 1/3 niedriger ist und 2. damit ein bundesweites Zentralisierungsprogramm dringend erforderlich sein sollte (34).

Kommentar: In Zentren, die die DKG-Mindestmengen erfüllen, ist die Sterblichkeit und die FtR-Rate nach einer Operation eines Kolon- oder Rektumkarzinoms um 1/3 niedriger.

10.2 Qualitätsindikatoren

10.2.1 Qualitätsindikator “failure-to-cure”

In dieser landesweiten Kohortenstudie wurde erstmals der zusammengesetzte Outcome-Parameter "failure to cure" für die Magenkrebs-Chirurgie untersucht. Dieser Parameter soll neben der Qualität der Operation auch die Qualität der diagnostischen Abklärung und der Patientenselektion, die für eine Operation in Frage kommen, widerspiegeln. Alle Patienten des niederländischen Upper Gastrointestinal Cancer Audits, bei denen eine kurativ intendierte Magenkrebsoperation in der Zeit von 2011–2019 vorgenommen wurde, wurden eingeschlossen. Etwa 3.862 Patienten aus 28 Krankenhäusern wurden eingeschlossen. Ein Heilungsversagen wurde bei 22,3 % festgestellt (Krankenhaus-Variation: 14,5–34,8 %). Heilungsversagen wurde definiert als (1) OP-Abbruch (2) nicht radikale Operation (R1/R2); oder (3) 30-Tage-/Krankenhausmortalität. Casemix-korrigierte Funnel Plots, basierend auf multivariablen logistischen Regressionsanalysen, untersuchten die Krankenhausvariabilität. Heilungsversagen wurde bei 22,3 % der Patienten mit Magenkrebs festgestellt, die unter Kurativer Intention operiert wurden, und schwankte zwischen 15 und 35 % zwischen den Krankenhäusern. Eine höhere Rate an Heilungsversagen wurde in Krankenhäusern mit einer geringeren Empfehlungsrate zur neoadjuvanten Chemotherapie festgestellt. Die Autoren kommen zu der Schlussfolgerung, dass „failure-to-cure“ ein anwendbarer Qualitätsparameter in chirurgischen Audits ist **(35)**.

10.2.2 Risikostandardisierte Sterblichkeitsrate (RSMR)

Trotz des seit langem bekannten Zusammenhangs zwischen dem jährlichen Krankenhausvolumen und den Ergebnissen wurden nur geringe Fortschritte hinsichtlich der Verlagerung von Hochrisikochirurgie in „sicherere“ Krankenhäuser gemacht. In einer aktuellen Studie von Baum P et al. wird untersucht, ob die risikostandardisierte Sterblichkeitsrate (RSMR) ein besserer Indikator für die Qualität chirurgischer Eingriffe sein könnte als das reine Krankenhausvolumen des jeweiligen Eingriffs. Risikostandardisierte Sterblichkeitsraten (RSMRs) sind ein Gesundheitsindikator, der zum Vergleich der Leistungsfähigkeit von Regionen, Gesundheitssystemen oder Krankenhäusern verwendet wird. RSMR ist definiert als das Verhältnis der gegebenen Sterblichkeitsrate eines bestimmten Krankenhauses zu seiner erwarteten Sterblichkeitsrate auf der Grundlage hierarchischer logistischer Regressionsanalysen **(36)**.

In einer retrospektiven Analyse wurden alle Patienten, bei denen zwischen 2010 und 2018 in Deutschland komplexe onkologische Eingriffe basierend auf den 5 Haupttumorarten (Ösophaguskarzinom, Bronchialkarzinom, Magenkarzinom, Pankreaskarzinom, kolorektales Karzinom) vorgenommen wurden, wobei die Daten in Trainings- (2010–2015) und Validierungssets (2016–2018) aufgeteilt wurden. Für jede chirurgische Gruppe wurden jährliche Volumen- und RSMR-Quintile im Trainingssatz berechnet, diese Schwellenwerte wurden dann auf den Validierungssatz angewendet. Zwischen 2016 und 2018 wurden 158.079 Patienten in 974 Krankenhäusern behandelt. Mindestens 50 % der Krankenhäuser mit hohem Aufkommen gehörten nach der RSMR-Gruppierung nicht zur Gruppe der Krankenhäuser mit niedriger Sterblichkeit. In einem RSMR-Zentralisierungs-Modell müssten durchschnittlich 32 Patienten, die eine komplexe onkologische Operation erhalten, in ein Krankenhaus mit geringer Sterblichkeit verlegt werden, um ein Leben zu retten, dagegen wären es durchschnittlich 47 Patienten, die in ein „High-Volume"-Krankenhaus verlegt werden müssten. Der durchschnittliche Unterschied in der Anfahrtszeit nach einem RSMR-basierten Zentralisierungsmodell zwischen dem nächstgelegenen Krankenhaus und dem Krankenhaus, in dem die Operation durchgeführt werden würde, reichte von 10 Minuten bei Dickdarmkrebs bis zu 24 Minuten bei Bauchspeicheldrüsenkrebs. Eine Zentralisierung auf der Grundlage der RSMR im Vergleich zum reinen Krankenhausvolumen würde damit für alle Krebsarten niedrigere mittlere Fahrtzeiten gewährleisten. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass RSMR ein vielversprechender Parameter zur Messung der chirurgischen Qualität darstellt und das reine Krankenhausvolumen als Parameter für die chirurgische Qualität in Wirksamkeit, Effizienz und Krankenhausverfügbarkeit für Patienten übertrifft **(37)** (Abb. 4 + 5).

Kommentar: Die risikostandardisierte Sterblichkeitsrate (RSMR) ist ein vielversprechender Parameter zur Messung der chirurgischen Qualität und übertrifft das reine Krankenhausvolumen in Wirksamkeit, Effizienz und Krankenhausverfügbarkeit für Patienten.

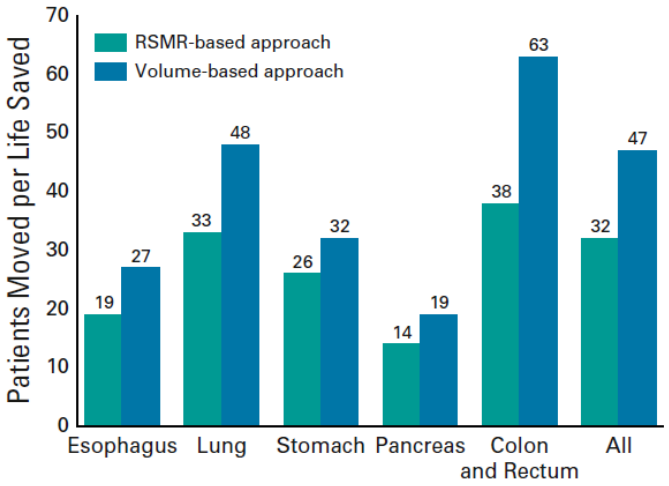


Abb. 4: Effizienz von Neuausrichtungsstrategien mit Darstellung der Anzahl der Patienten, die das Krankenhaus wechseln müssten, um ein einziges Leben für die jeweilige Tumorchirurgie zu retten. RSMR-basierte und Volumen-basierte Darstellung. RSMR, risikostandardisierte Sterblichkeitsrate. Baum P et al., JCO 1-11, 2022 **(37)**.

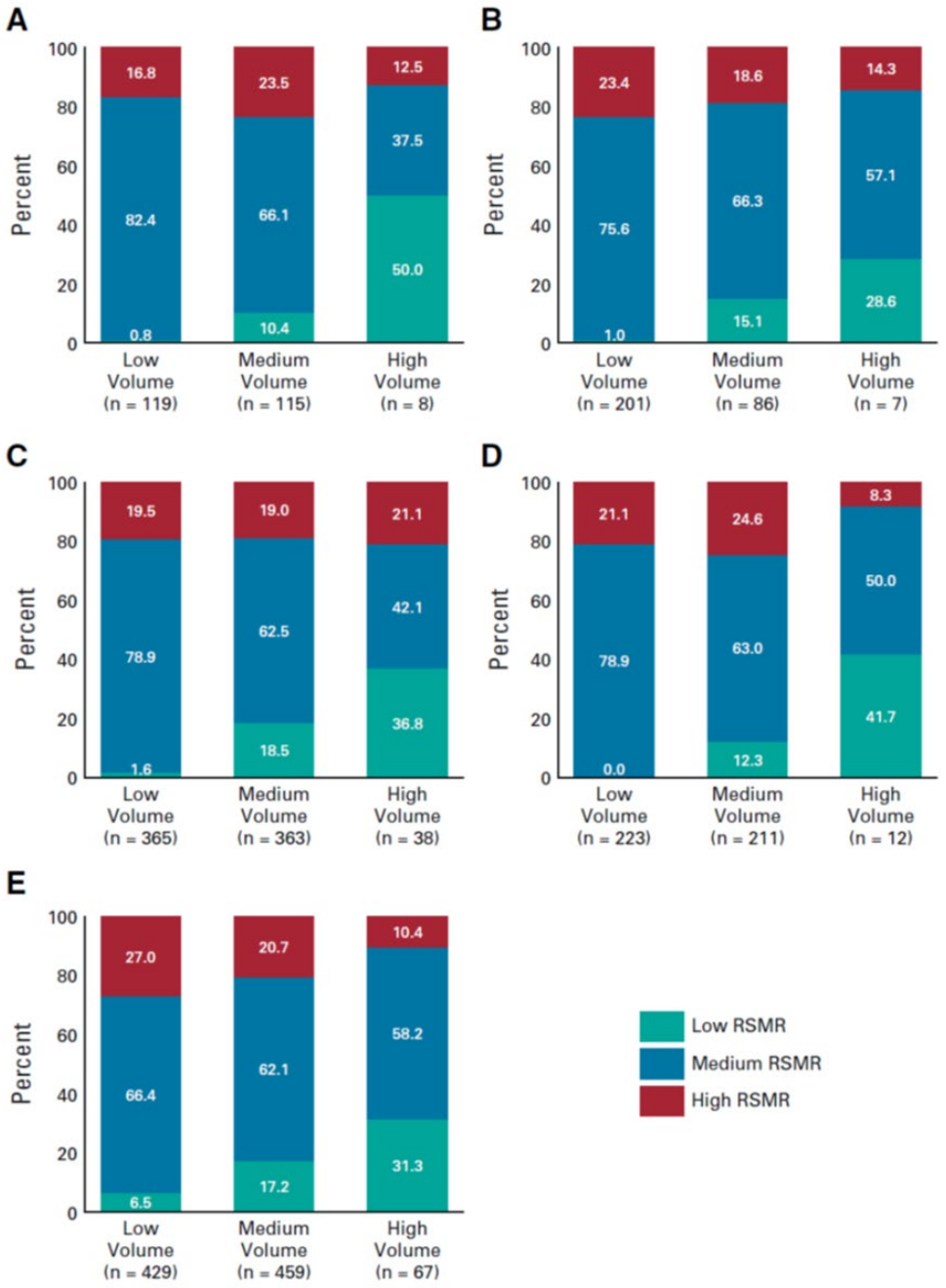


Abb. 5: Prozentuale Verteilung der RSMR-basierten Sterblichkeitsklassen der Krankenhäuser nach Krankenhaus-Volumen-basierten Klassen nach Ort der Tumoroperation in Deutschland, 2016–2018: (A) Speiseröhre, (B) Lunge, (C) Magen, (D) Bauchspeicheldrüse und (E) Kolon und Rektum. Die Klassen werden aus einem Quintil von krankenhausspezifischen RSMRs und durchschnittlichen jährlichen Fallzahlen abgeleitet. RSMR, risikostandardisierte Sterblichkeitsrate. Baum P et al., JCO 1–11, 2022 **(37)**.

10.2.3 Fallzahl-assoziierte Sterblichkeitsrate beim kolorektalen Karzinom

Darmkrebs ist die häufigste Krebserkrankung des Magen-Darm-Traktes und wird in Deutschland flächendeckend operiert. Das Ziel einer aktuellen Studie von Diers J et al. war es, die Sterblichkeitsraten nach einer Darmkrebsresektion und die Auswirkungen von Fallzahlen auf die Krankenhaussterblichkeit in

Deutschland zu untersuchen. Von 2012–2015 wurden aus einem bundesweiten Register etwa 129.196 Kolonkarzinomresektionen überprüft. Die Krankenhäuser wurden nach ihrer Fallzahl an Dickdarmresektionen eingestuft, die Patienten wurden auf der Grundlage des Krankenhausvolumens in fünf Untergruppen eingeteilt. Die Gesamtbetriebssterblichkeitsrate lag bei 5,8 %, von 6,9 % (1.775 von 25.657 Patienten) in Krankenhäusern mit sehr geringem Patientenaufkommen bis zu 4,8 % (1.239 von 25.825) in sehr hochvolumigen Zentren ($p < 0{,}001$) (Abb. 6). In einer multivariablen logistischen Regressionsanalyse betrug die risikoadjustierte Odds Ratio für die Krankenhaussterblichkeit 0,75 (95 %-KI: 0,66–0,84) in Krankenhäusern mit sehr hohem Volumen, durchschnittlich 85 Eingriffe pro Jahr, verglichen mit Krankenhäusern mit sehr geringem Volumen, im Durchschnitt nur 12,7 Eingriffe pro Jahr, nach Adjustierung für Geschlecht, Alter, Komorbidität, Notfalleingriff, verlängerte Beatmungszeit und Transfusion **(38)** (Abb. 6).

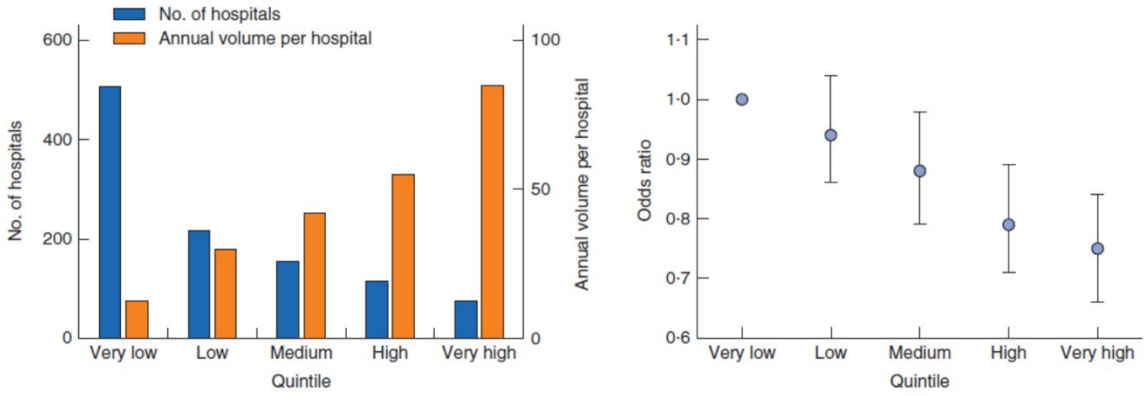


Abb. 6: Assoziation des jährlichen Krankenhausvolumens mit der Krankenhaussterblichkeit. Links: Zahl der Krankenhäuser und durchschnittliche jährliche Zahl der behandelten Patienten pro Krankenhaus nach Krankenhausvolumenquintilen. Rechts: Risikoadjustierte Odds Ratios mit 95 %-KI für Krankenhaussterblichkeit nach Krankenhausvolumenquintilen. Diers J et al., BJS Open. 2020; 4: 310–319 **(38)**.

In einer weiteren Studie von Diers J et al. wurde in ähnlicher Form der Einfluss des Krankenhausvolumens nach einer Rektumkarzinomoperation in Deutschland analysiert **(39)**. Ziel der Studie war es, den Einfluss der jährlichen Rektumkarzinom-Operationen pro Krankenhaus auf die postoperative Mortalität sowie „failure-to-rescue“ zu untersuchen. Von 2012 bis 2015 wurden aus landesweiten administrativen Krankenhausdaten 64.349 Patienten mit der Diagnose „Rektumkarzinom“ sowie dem Operationscode „Rektumresektion“ identifiziert. Die Krankenhäuser wurden je nach Fallzahl in fünf Quintile eingeteilt (Abb. 7). Die gesamte Krankenhausmortalitätsrate betrug 3,9 %. Die Sterblichkeitsrate im Krankenhaus reichte von 5,3 % in Krankenhäusern mit sehr geringem Volumen bis 2,6 % in sehr hochvolumigen Zentren, mit einem deutlichen Trend zwischen den Volumenkategorien ($p < 0{,}001$). In einer multivariablen logistischen Regressionsanalyse, bei der das Krankenhausvolumen als Zufallseffekt verwendet wurde, hatten Krankenhäuser mit sehr hohem Volumen (53 Interventionen/Jahr) eine risikobereinigte Odds Ratio von 0,58 (95 %-KI: 0,47–0,73), verglichen mit der Sterblichkeitsrate in Krankenhäusern mit sehr geringem Volumen (6 Eingriffe pro Jahr) ($p < 0{,}001$). Die Gesamtrate der postoperativen Komplikationen war zwischen den verschiedenen Volumenquintilen vergleichbar, „failure-to-rescue“

nahm aber mit zunehmender Fallzahl signifikant ab (15,6 % nach Lungenembolie im höchsten Volumenquintil gegenüber 38 % im niedrigsten Quintil; p = 0,010) (Abb. 7 + 8).

In Zusammenfassung zeigt sich, dass Patienten, die in Krankenhäusern mit hohem Volumen an Rektumkarzinomen operiert wurden, bessere Ergebnisse und geringere Raten an „failure-to-rescue“ bei schweren Komplikationen aufwiesen als Patienten, die in Krankenhäusern mit geringem Aufkommen behandelt wurden **(39)**.

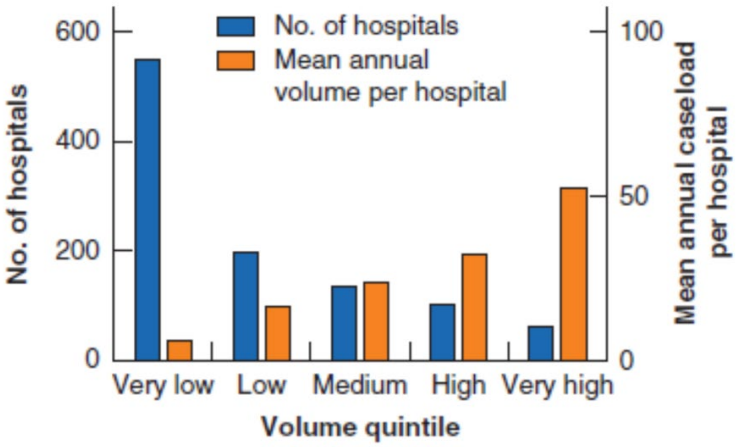


Abb. 7: Krankenhäuser und jährliche Anzahl an Rektumresektionen bei Rektumkarzinom. Diers J et al., BJS Open. 2020; 4: 310–319 **(39)**.

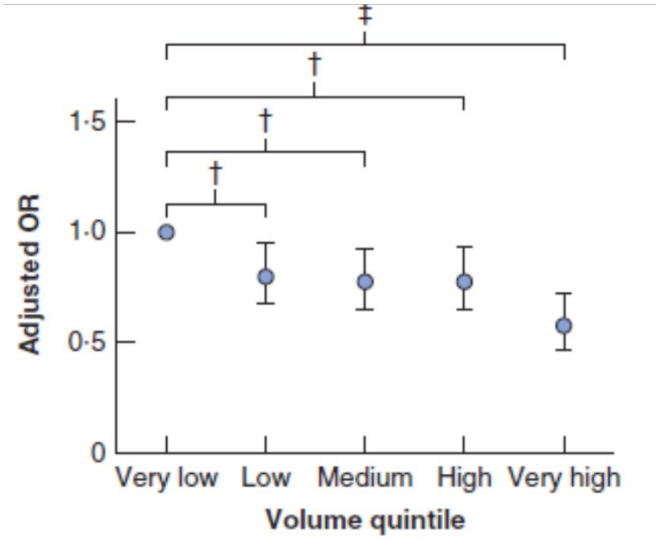


Abb. 8: Odds-Ratio für Krankensterblichkeit nach Rektumresektion bei Rektumkarzinom. Diers J et al., BJS Open. 2020; 4: 310–319 **(39)**.

10.3 Ergebnisse der Zertifizierung

10.3.1 Ergebnisse der Dutch Upper Gastrointestinal Cancer Audits (DUCA) zur Ösophaguschirurgie

In den Niederlanden wurde bereits vor mindestens 10 Jahren das klinische Auditing als wichtiges Instrument zur Qualitätsverbesserung in der Chirurgie angesehen und entsprechend durchgeführt. Sowohl in den USA als auch in den skandinavischen Ländern finden sich vergleichbare Programme und Register mit entsprechenden Analysen, die einerseits der transparenten Darstellung andererseits der potenziellen Verbesserung der Ergebnisqualität in der Chirurgie insbesondere Tumorchirurgie dienen sollen (40–42).

Der nachhaltige Langzeiteffekt einer konsequenten Auditierung und damit in gewisser Hinsicht einer Form der „Zertifizierung“ wurde bislang auch in den Niederlanden wenig untersucht. Darüber hinaus behaupten Kritiker, dass Ergebnisverbesserungen eher aus der Risikoscheu der Chirurgen resultieren, als auf die positiven Effekte des Auditings zurückzuführen sind. In einer aktuellen Arbeit von Voeten DM et al. wurde nun die Ergebnisse der Ösophaguschirurgie nach acht Jahren chirurgisches Auditing durch das Dutch Upper Gastrointestinal Cancer Audit (DUCA) analysiert. Dazu wurden DUCA-Daten von Registrierungsbeginn 01.01.2011 bis zum 31.12.2018 verwendet. Diese Studie wurden 6.172 Patienten mit Speiseröhrenkrebs und 3.690 mit Magenkrebs, bei denen eine Operation vorgenommen wurde, analysiert. Die pathologischen Ergebnisse wie Ausmaß der Lymphknotenentfernung sowie Radikalität verbesserte über die Jahre, während Operationsabbrüche abnahmen. Die Krankenhaus-30-Tage-Sterblichkeit verringert sich sowohl für die Ösophagektomie (4,2 % auf 2,5 %) als auch für die Gastrektomie (7,1 % bis 4,3 %), wohingegen Reinterventionen, geringgradige Komplikationen und stationäre Wiederaufnahmen anstiegen. Zwischen 2011–2018 stieg das jährliche mittlere Krankenhausvolumen von 38 auf 53 für die Ösophagektomie und von 14 bis 29 für die Gastrektomie. Höhere Krankenhausvolumina waren eindeutig mit einigen verbesserten Outcome-Parametern. Die Autor:innen kamen zu der Schlussfolgerung, dass sich über die 8 Jahren Auditing die Ergebnisse in der Ösophagus- und Magenchirurgie deutlich verbessert haben ohne Anzeichen auf ein Risiko-vermeidendes chirurgisches Verhalten. Diese Verbesserungen erfolgten parallel zu Zentralisierung. Feedback zu postoperativen Komplikationen bleibt im Fokus der DUCA.

Während 8 Jahren der nationalen Auditierung von Speiseröhrenkrebs-Operation haben sich die postoperative Mortalität, „failure-to-rescue“, die Lymphknotenausbeute, die chirurgische Radikalität, die Dauer des Krankenhausaufenthalts und das so genannte „Textbook outcome“ deutlich verbessert. Dies ist sicher zum Teil auf die fortschreitende Zentralisierung in den Niederlanden zurückzuführen. Die DUCA-Audits führten eher nicht zu Risiko-vermeidendem chirurgischen Verhalten, da der Anteil der neu diagnostizierten Patienten, die sich einer Operation unterzogen, stabil blieb.

Die postoperative Komplikationsrate blieb hoch; dies zu verbessern bleibt ein wichtiges Ziel des Registers. Die DUCA sowie ähnliche Instrumente mit klinischem Audit sind leistungsstarke Tools zum Benchmarking von Krankenhäusern, Identifizierung von Verbesserungszielen, Überwachung von Behandlungstrends, Monitoring von Leitlinienimplementierung und Feststellung der

flächendeckenden Übertragbarkeit von RCT-Ergebnissen in die klinische Routine **(43)**.

Im Rahmen der weiteren Qualitätsverbesserung untersuchte nun eine aktuell aus der DUCA-Gruppe kommende Studie Volumen-Outcome-Trends nach onkologischer Ösophagektomie nach Einführung der institutionellen Mindestzahl von 20 Resektionen/Jahr und der daraus folgenden Zentralisierung. Diese landesweite Kohortenstudie umfasste alle Ösophagektomie-Patienten, die im niederländischen Upper Gastrointestinal Cancer Audit in den Jahren 2016–2019 registriert wurden aus Krankenhäusern, die entsprechend der eingeführten Mindestmengen zu der Zeit noch Ösophagektomien durchführen konnten. Das jährliche Ösophagektomie-Krankenhausvolumen wurde jedem Patienten zugeordnet und in Quartilen kategorisiert. Eine multivariable logistische Regression untersuchte die kurzfristigen chirurgischen Ergebnisse.

In 16 Krankenhäusern wurden 3.135 Ösophagektomien durchgeführt. Krankenhäuser mit 24–39 Resektionen/Jahr stellten das erste Volumen-Quartil dar; im zweiten, dritten und vierten Volumen-Quartil-Krankenhaus wurden 40–53, 54–69 bzw. 70–101 Resektionen/Jahr durchgeführt. Im Vergleich zu Quartil 1 traten in den Quartilen 2 bis 4 mehr allgemeine/schwere/technische Komplikationen auf. Anastomosenleckage und verlängerter Krankenhaus-/Intensivstationsaufenthalt war dagegen signifikant niedriger und “Textbook-Outcome“ sowie die Anzahl resezierter Lymphknoten deutlich höher (Abb. 9).

Für die meisten Ergebnisse stagnierte der Trend zwischen Volumen und Ergebnis bei 50–60 jährlichen Resektionen, wohingegen sich der Lymphknotenertrag sowie das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz weiter verbesserten. Entsprechend zeigt diese retrospektive Studie, dass in Zentren mit größerem Volumen die Ergebnisraten und Lymphknotenausbeute höher und die Komplikationsraten niedriger waren **(44)**. Aus der bisherigen Literatur geht auch hervor, dass diese Ergebnisse mit einer verbesserten Überlebensrate und Prognose beim Ösophaguskarzinom einhergehen (45–47).

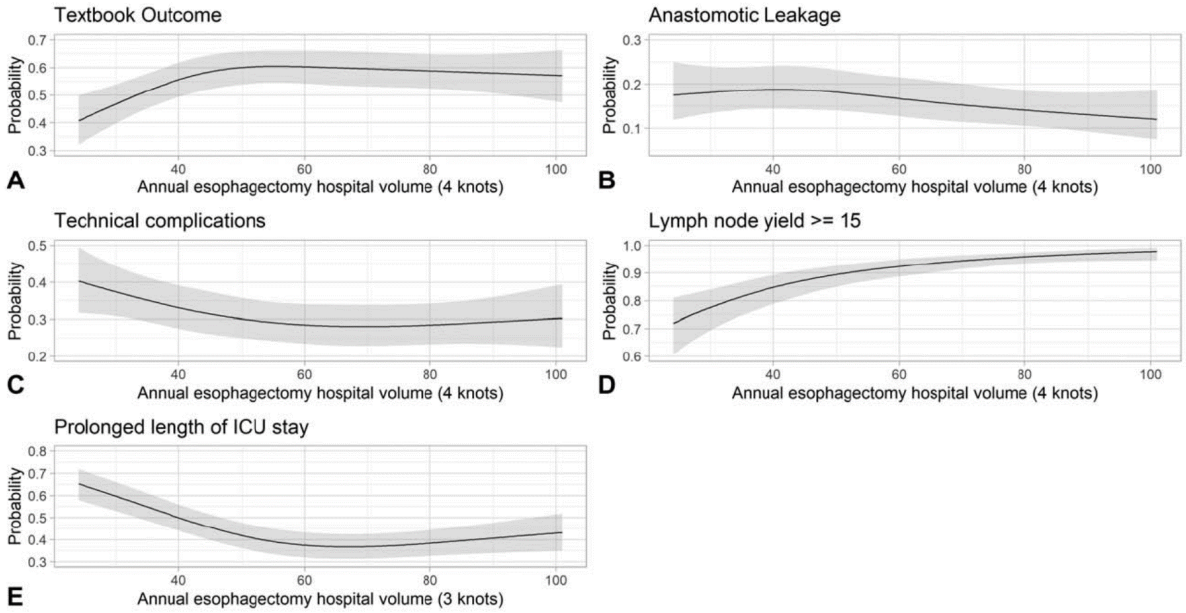


Abb. 9: Zusammenhang zwischen Krankenhausvolumen für die Ösophagektomie und klinischen Ergebnissen. Daan M et al., Ann Surg 2021; 274:449–458 **(44)**.

Kommentar: Während 8 Jahren der nationalen Auditierung von Speiseröhrenkrebs-Operationen in den Niederlanden (DUCA) haben sich die postoperative Mortalität, „failure-to-rescue“, die Lymphknotenausbeute, die chirurgische Radikalität, die Dauer des Krankenhausaufenthalts und das so genannte „Textbook outcome“ deutlich verbessert.

10.3.2 Ergebnisse der Zertifizierung von Darmkrebszentren in Deutschland

Zertifizierte Organkrebszentren sind mittlerweile ein fester Bestandteil in der Versorgungslandschaft des kolorektalen Karzinoms in Deutschland geworden. Bis Dezember 2014 waren in Deutschland insgesamt 267 Einheiten als Darmkrebszentren zertifiziert. Zu diesem Zeitpunkt wurden für das Jahr 2014 insgesamt 25.418 sog. Primärfälle, d. h. Patienten mit der Erstdiagnose eines kolorektalen Karzinoms, operativ in diesen Zentren behandelt. Im Laufe der Jahre hat es immer wieder Diskussionen darüber gegeben, ob der hohe organisatorische und dokumentatorische Aufwand, den die Zertifizierung dieser Behandlungseinheiten erfordert, durch eine Verbesserung der Qualität gerechtfertigt ist **(44)**. Ziel ist es, das Langzeitüberleben beim kolorektalen Karzinom zu verbessern durch interdisziplinäre evidenzbasierte Medizin. Die Hypothese dahinter ist, dass evidenzbasierte Medizin grundsätzlich das onkologische Ergebnis verbessert, das Leitlinienadhärenz die Umsetzung der evidenzbasierten Medizin gewährleistet und die Organkrebszentren die Instrumentalisierung dieser Leitlinienumsetzung in der gesamten Behandlerkette sind.

Eine dramatische Verbesserung der chirurgischen Ergebnisqualität konnte allerdings nach 9 Jahren Zertifizierung von Darmkrebszentren nicht nachvollzogen werden. Die postoperative 30-Tage-Mortalität nach elektiven Eingriffen schwankt über die Betrachtungsjahre um 3 % im Median ohne eine wesentliche Veränderung, genauso wie die Rate der Revisionsoperationen und klinisch manifesten Anastomoseninsuffizienzen. Im Vergleich liegt die 30-Tage-Mortalität bei den Krebsregistern für das Betrachtungsjahr 2011 im Median mit 3 % geringfügig höher als 2,6 % bei den Darmkrebszentren. Dagegen stieg die Qualität der „guten“ und „sehr guten“ TME-Präparate innerhalb des Betrachtungszeitraums von 85,71 % auf 94,12 %, wobei vor allem der Anteil der negativen „Ausreißer“ deutlich reduziert wurde **(44)**.

Grundsätzliches Konzept der Zertifizierung war es allerdings, über die anfangs überwiegend chirurgisch determinierten Qualitätsindikatoren strukturelle Veränderungen zu schaffen, die im Rahmen eines allgemeinen gesellschaftlichen Konsenses als eine positive Entwicklung bewertet werden. So ist durch das Zertifizierungssystem die systematische Verankerung der Psychoonkologie und die hierbei stetig wachsende Inanspruchnahme eindrucksvoll nachzuweisen. Ähnliches gilt für die Vorgabe einer definitiv durchzuführenden Mortalitäts- & Morbiditätskonferenz innerhalb der Darmkrebszentren. Hier handelt es sich um allgemein akzeptierte gute klinische Praxis, die weiter ausbaubar ist, ähnlich wie die Anzahl der Patienten, die in klinische Studien eingebracht werden sollen.

Zudem weisen die Autoren darauf hin, dass der Nachweis einer unmittelbar besseren Ergebnisqualität gegenüber nicht zertifizierten Zentren mit der Zeit eher schwieriger wird. Geht man davon aus, dass mit Beginn des Zertifizierungsprozesses die Gesamtqualität der zertifizierten Zentren durch die neu geschaffenen Strukturen möglicherweise etwas besser war als die Qualität der

Nicht-Zentren, so mag sich in der ersten Phase nach der Zertifizierung hier noch einmal ein deutlicher Qualitätssprung und eine größere Differenz zu nicht zertifizierten Zentren entwickeln, der sich aber über die Zeit ausgleichen wird, da immer mehr Krankenhäuser und Versorgungsketten die Qualitätsanforderungen der zertifizierten Zentren für sich auch ohne das formale Zertifikat adaptieren **(48)**.

Kommentar: Die Einführung der zertifizierten Darmkrebszentren in Deutschland hat zu einem Kulturwandel in der Versorgung von Patienten mit kolorektalen Karzinomen in Deutschland geführt. Es wurden neue Strukturen geschaffen, die die klinische Leitlinienimplementierung und damit evidenzbasierte Medizin in der Fläche verankern hat. Nicht eingetreten ist eine wesentliche Veränderung der „harten“ Ergebnisparameter wie 30-Tage-Krankenhausletalität, Anastomoseninsuffizienzen oder Re-Operationen. Definitiv positiv und nachweisbar verändert hat sich die strukturierte Interdisziplinarität durch die dokumentierte und nachzuweisende Tumorkonferenzen und Mortalitäts-/Morbiditätskonferenzen.

10.4 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (2020) Regelungen des Gemeinsamen Bundesausschusses gemäß § 136b Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V für nach § 108 SGB V zugelassene Krankenhäuser (Mindestmengenregelung, Mm-R). https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2357/Mm-R_2020-12-17_iK-2021-01-01.pdf. Zugegriffen: 9. Apr. 2021

2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2019) Zusammenhang zwischen Leistungsmenge und Qualität des Behandlungsergebnisses bei Stammzelltransplantationen. https://www.iqwig.de/download/v18-02_zusammenhang-leistungsmenge-und-qualitaet-bei-stammzelltransplantationen_rapid-report_v1-0.pdf. Zugegriffen: 8. Apr. 2021

3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2019) Zusammenhang zwischen Leistungsmenge und Qualität des Behandlungsergebnisses bei Lebertransplantation (inklusive Teilleber-Lebendspende). https://www.iqwig.de/download/v18-04_zusammenhang-leistungsmenge-und-qualitaetbei-lebertransplantation_rapid-report_v1-0.pdf. Zugegriffen: 8. Apr. 2021

4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2021) Zusammenhang zwischen Leistungsmenge und Qualität des Behandlungsergebnisses bei komplexen Eingriffen am Organsystem Pankreas. https://www.iqwig.de/download/v19-03_zusammenhanglm-und-qualitaet-bei-komplexen-eingriffenam-pankreas_rapid-report_v1-1.pdf. Zugegriffen: 8. Apr. 2021

5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2020) Zusammenhang zwischen Leistungsmenge und Qualität des Behandlungsergebnisses bei komplexen Eingriffen am Organsystem Ösophagus. https://www.iqwig.de/download/v19-04_zusammenhangleistungsmenge-und-qualitaet-bei-oesophagus-chirurgie_rapid-report_v1-0.pdf. Zugegriffen: 8. Apr.2021

6. E. Höfer, F. Vosseber, M. Kromp, C. Bartel, W. Hoffmann-Eßer, D. Sow. L. Altenhofen. Behandlungsqualität und Leistungsmenge – Gibt es einen Zusammenhang? Onkologe 2021, 27:980–991

7. Bender R, Grouven U (2006) Möglichkeiten und Grenzen statistischer Regressionsmodelle zur Berechnung von Schwellenwerten für Mindestmengen. ZArztl FortbildQualitatssich., 100:93–98

8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2020) Version 6.0. https://www.iqwig.de/methoden/ allgemeine-methoden_version-6-0.pdf. Zugegriffen: 9. März 2021

9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2006) Entwicklung und Anwendung von Modellen zur Berechnung von Schwellenwerten bei Mindestmenge für die Koronarchirurgie. http://www.iqwig.de/download/B05-01B_Vorbericht_Entwicklung_und_Anwendung_von_Modellen_zur_Berechnung_von_Schwellenwerten_bei_Mindestmengen_fuer_die_Koronarchirurgie.pdf. Zugegriffen:9. Apr. 2021

10. Halm EA, Lee C, Chassin MR (2002) Is volume related to outcome in health care? A review and methodologic critique of the literature. AnnInternMed; 137:511–520

11. Varghese TK Jr,Wood DE, Farjah F, Oelschlager BK, Symons RG, MacLeod KE et al. (2011) Variation in esophagectomy outcomes in hospitals meeting Leapfrog volume outcome standards. Ann Thorac Surg; 91:1003–1009

12. Nimptsch U, Haist T, Krautz C, Grützmann R, Mansky T, Lorenz D: Hospital volume, inhospital mortality, and failure to rescue in esophageal surgery – an analysis of German hospital discharge data. Dtsch Arztebl Int 2018; 115: 793–800

13. Nimptsch U, Mansky T: Hospital volume and mortality for 25 types of inpatient treatment in German hospitals: observational study using complete national data from 2009 to 2014. BMJ Open 2017; 7: e016184

14. Nimptsch U, Peschke D, Mansky T: Minimum caseload requirements and in-hospital mortality: observational study using nationwide hospital discharge data from 2006 to 2013. Gesundheitswesen 2017; 79: 823–34

15. de Cruppé W, Geraedts M: Mindestmengen unterschreiten, Ausnahmetatbestände und ihre Konsequenzen ab 2018. Komplexe Eingriffe am Ösophagus und Pankreas in deutschen Krankenhäusern im Zeitverlauf von 2006 bis 2014. Zentralbl Chir 2018; 143: 250–8

16. Busweiler LA, Wijnhoven BP, van Berge Henegouwen MI, et al.: Early outcomes from the Dutch Upper Gastrointestinal Cancer Audit. Br J Surg 2016; 103: 1855–63

17. Wouters MW, Karim-Kos HE, le Cessie S, et al.: Centralization of esophageal cancer surgery: does it improve clinical outcome? Ann Surg Oncol 2009; 16: 1789–98

18. Finley CJ, Jacks L, Keshavjee S, Darling G: The effect of regionalization on outcome in esophagectomy: a Canadian national study. Ann Thorac Surg 2011; 92: 485–90

19. Munasinghe A, Markar SR, Mamidanna R, et al.: Is It time to centralize high-risk cancer care in the United States? Comparison of outcomes of esophagectomy between England and the United States. Ann Surg 2015; 262: 79–85

20. Weledji EP, Verla V: Failure to rescue patients from early critical complications of oesophagogastric cancer surgery. Ann Med Surg (Lond) 2016; 7: 34–41

21. Ghaferi AA, Birkmeyer JD, Dimick JB: Hospital volume and failure to rescue with high-risk surgery. Med Care 2011; 49: 1076–81

22. Gockel I, Ahlbrand CJ, Arras M, Schreiber EM, Lang H: Quality management and key performance indicators in oncologic esophageal surgery. Dig Dis Sci 2015; 60: 3536–44

23. Spolverato G, Ejaz A, Hyder O, Kim Y, Pawlik TM: Failure to rescue as a source of variation in hospital mortality after hepatic surgery. Br J Surg 2014; 101: 836–46

24. Johnston MJ, Arora S, King D, et al.: A systematic review to identify the factors that affect failure to rescue and escalation of care in surgery. Surgery 2015; 157: 752–63

25. Fetzner UK, Gerdes B: Anpassung der Mindestmenge Ösophagus: Jetzt Handeln der Zentren, Träger und Länder erforderlich. Passion Chirurgie. 2021 Dezember; 11(12): Artikel 04_07

26. Roeder N, Fiori W, Bunzemeier H: BDC-Praxistest: Bedeutung der Neuausrichtung der NRW-Krankenhausplanung für die chirurgischen Fachgebiete. Passion Chirurgie. 2021 Dezember; 11(12): Artikel 05_01

27. Roeder N, May P-J, Richard Kösters R, Fiori W. (2021) Neuausrichtung der NRW-Krankenhausplanung, das Krankenhaus, 10:873–892

28. Krankenhausplan 2021 NRW, steht nach Fertigstellung unter https://www.mags.nrw/ zur Verfügung

29. Anthony M Villano, Alexander Zeymo, Kitty S Chan, Nawar Shara, Waddah B Al-Refaie. Identifying the Minimum Volume Threshold for Retroperitoneal Soft Tissue Sarcoma Resection: Merging National Data with Consensus Expert Opinion J Am Coll Surg. 2020 Jan;230(1):151-160.e2

30. Koji Matsuo, Erica J Chang, Shinya Matsuzaki, Rachel S Mandelbaum, Kazuhide Matsushima, Brendan H Grubbs, Maximilian Klar, Lynda D Roman, Anil K Sood, Jason D Wright. Minimally invasive surgery for early-stage ovarian cancer: Association between hospital surgical volume and short-term perioperative outcomes Gynecol Oncol. 2020 Jul;158(1):59-65

31. P B Olthof, A K E Elfrink, E Marra, E J T Belt, P B van den Boezem, K Bosscha, E C J Consten, M den Dulk, P D Gobardhan, J Hagendoorn, T N T van Heek, J N M IJzermans, J M Klaase, K F D Kuhlmann, W K G Leclercq, M S L Liem, E R Manusama, H A Marsman, J S D Mieog, S J Oosterling, G A Patijn, W Te Riele, R-J Swijnenburg, H Torrenga, P van Duijvendijk, M Vermaas, N F M Kok, D J Grünhagen, Dutch Hepato Biliary Audit Group. Volume-outcome relationship of liver surgery: a nationwide analysis. Br J Surg. 2020 Jun;107(7):917-926

32. Michal Stanak, Christoph Strohmaier. Minimum volume standards in day surgery: a systematic review BMC Health Serv Res. 2020 Sep 18;20(1):886

33. Philippe Bouchard, Sebastian Demyttenaere, Olivier Court, Eduardo L Franco, Amin Andalib. Surgeon and hospital volume outcomes in bariatric surgery: a population-level study Surg Obes Relat Dis. 2020 May;16(5):674-681

34. Johannes Diers, Philip Baum, Harald Matthes, Christoph-Thomas Germer, Armin Wiegering. Mortality and complication management after surgery for colorectal cancer depending on the DKG minimum amounts for hospital volume Eur J Surg Oncol. 2021 Apr;47(4):850-857

35. Daan M. Voeten, Leonie R. van der Werf, Janneke A. Wilschut, MD, PhD2, Linde A. D. Busweiler, Johanna W. van Sandick, Richard van Hillegersberg, Mark I. van Berge Henegouwen, MD, PhD1, and on behalf of the Dutch Upper Gastrointestinal Cancer Audit Group. Failure to Cure in Patients Undergoing Surgery for Gastric Cancer: A Nationwide Cohort Study. Ann Surg Oncol (2021) 28:4484–4496

36. Lenzi J, Pildava S: Tips for calculating and displaying risk-standardized hospital outcomes in Stata. Stata J 19:477-496, 2019

37. Philip Baum Jacopo Lenzi, Johannes Diers, Christoph Rust, Martin E. Eichhorn, Samantha Taber, Christoph-Thomas Germer, Hauke Winter, and Armin Wiegering, Risk-Adjusted Mortality Rates as a Quality Proxy Outperform Volume in Surgical Oncology – A New Perspective on Hospital Centralization Using National Population-Based Data. JCO 1-11, 2022

38. J. Diers, J. Wagner, P. Baum, S. Lichthardt, C. Kastner, N. Matthes, H. Matthes, C.-T. Germer, S. Löb and A. Wiegering. Nationwide in-hospital mortality rate following rectal resection for rectal cancer according to annual hospital volume in Germany. BJS Open 2020; 4: 310–319

39. **J. Diers, J. Wagner, P. Baum, S. Lichthardt, C. Kastner, N. Matthes, H. Matthes, C.-T. Germer, S. Löb and A. Wiegering. Nationwide in-hospital mortality rate following rectal resection for rectal cancer according to annual hospital volume in Germany. BJS Open 2020; 4: 310–319**

40. Ingraham AM, Richards KE, Hall BL, Ko CY. Quality improvement in surgery: the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program approach. Adv Surg 2010; 44: 251–267

41. Cohen ME, Liu Y, Ko CY, Hall BL. Improved surgical outcomes for ACS NSQIP hospitals over time: evaluation of hospital cohorts with up to 8 years of participation. Ann Surg 2016; 263: 267–273

42. Van Leersum NJ, Snijders HS, Henneman D, Kolfschoten NE, Gooiker GA, ten Berge MG et al. The Dutch surgical colorectal audit. Eur J Surg Oncol 2013; 39: 1063–1070

43. **Daan M. Voeten, Linde A. D. Busweiler, Leonie R. van der Werf, Bas P. L.Wijnhoven, Rob H. A. Verhoeven, MD, Johanna W. van Sandick, Richard van Hillegersberg, and Mark I. van Berge Henegouwen, on behalf of the Dutch Upper Gastrointestinal Cancer Audit (DUCA) Group Outcomes of Esophagogastric Cancer Surgery During Eight Years of Surgical Auditing by the Dutch Upper Gastrointestinal Cancer Audit (DUCA). Ann Surg 2021; 274:866–873**

44. **Daan M. Voeten, MD, Suzanne S. Gisbertz, Jelle P. Ruurda, Janneke A. Wilschut, Lorenzo E. Ferri, Richard van Hillegersberg, and Mark I. van Berge Henegouwen, on behalf of the Dutch Upper Gastrointestinal Cancer Audit (DUCA) Group Overall Volume Trends in Esophageal Cancer Surgery Results From the Dutch Upper Gastrointestinal Cancer Audit. Ann Surg 2021; 274:449–458**

45. Visser E, Markar SR, Ruurda JP, et al. Prognostic value of lymph node yield on overall survival in esophageal cancer patients: a systematic review and metaanalysis. Ann Surg. 2019; 269:261–268

46. Kataoka K, Takeuchi H, Mizusawa J, et al. Prognostic impact of postoperative morbidity after esophagectomy for esophageal cancer: exploratory analysis of JCOG9907. Ann Surg. 2017; 265:1152–1157

47. van der Werf LR, Marra E, Gisbertz SS, et al. A propensity score-matched cohort study to evaluate the association of lymph node retrieval with long-term overall survival in patients with esophageal cancer. Ann Surg Oncol.2020; 28:133–141

48. **Stinner B., Benz S., Klinkhammer-Schalke M. Darmkrebszentren in Deutschland: Was wurde nach neun Jahren erreicht? 2015 November, 5(11): Artikel 02_03. Passion Chirurgie**

11 HPB-CHIRURGIE

11.1 Pankreas
11.1.1 Pankreaschirurgie
11.1.2 Akute Pankreatitis
11.1.3 Chronische Pankreatitis
11.1.4 Das Pankreaskarzinom
11.1.5 Zystische Tumoren des Pankreas

11.2 Leber/Galle
11.2.1 Benigne Gallenblasenerkrankungen
11.2.2 Cholangiokarzinom
11.2.3 Hepatozelluläres Karzinom
11.2.4 Kolorektale Lebermetastasen
11.2.5 Fortschritte in der Leberchirurgie

11.3 Literatur

Interessenkonflikte

Der Autor erklärt, dass er sich bei der Erstellung des Beitrages nicht von wirtschaftlichen Interessen leiten ließ. Er legt die folgenden potenziellen Interessenkonflikte offen:

Vortragstätigkeit: Mylan

Beratungstätigkeit: Mylan

11.1 Pankreas

11.1.1 Pankreaschirurgie

Einreihige fortlaufende Nahttechnik bei robotischer Pankreasanastomose (1)

Für das Outcome nach Pankreatikoduodenektomie ist das Auftreten einer postoperativen Pankreasfistel (POPF) prägend. Insbesondere bei robotisch durchgeführten Whipple-OPs stellt dies eine zusätzliche Herausforderung dar. Hier zeigten Vorstudien, dass es nach einer fortlaufenden einreihigen Naht zur vielversprechenden Ergebnissen nach Pankreatikoduodenektomie kam. Dies wurde nun in einer randomisierten kontrollierten Studie überprüft. Hierbei war das Auftreten einer klinisch relevanten Pankreasfistel (Grad B und C) der primäre Endpunkt und die modifizierte Blumgart-Anastomose diente als Vergleichsgruppe. Zwischen Januar und September 2019 wurden insgesamt 186 Patienten in die Studie rekrutiert. Vier der Patienten wurden für die finale Analyse ausgeschlossen, da keine Anastomose durchgeführt wurde. Somit wurden die verbleibenden 182 in die beiden Gruppen randomisiert. Für die Auswertung wurde ein Nichtunterlegenheitsmodel mit einem Grenzwert von 10 % gewählt. Hierbei zeigte sich gemessen am Auftreten einer klinisch relevanten Pankreasfistel (CR-POPF) keine Unterlegenheit, sondern ein Vorteil, nach fortlaufender einreihiger Naht im Vergleich zur modifizierten Blumgart-Anastomose [fortlaufende einreihige Naht: 6,7 %, modifizierte Blumgart-Anastomose: 11,8 %; 95 %-KI: (-0,76–0,06); p = 0,0002]. Diese Reduktion einer CR-POPF war auch bei weichem Pankreasgewebe zu beobachten (p = 0,04). Außerdem war die Dauer für die Anlage einer fortlaufenden einreihigen Naht im Vergleich zu einer modifizierten Blumgart-Anastomose signifikant kürzer [14,1 ± 4,1 min vs. 18,2 ± 4,5 min; p < 0,01]. Dies zeigte sich auch bei weichem Pankreasgewebe (p < 0,01) sowie bei engem Pankreashauptgang (< 3 mm) (p < 0,01). Bei den weiteren sekundären Endpunkten wie OP-Zeit, Blutverlust, Krankenhausaufenthaltsdauer, Konversionsrate, Morbidität und Mortalität sowie der Re-Laparotomierate gab es keinen Unterschied zwischen den Gruppen.

Kommentar: Die fortlaufende einreihige Pankreasanastomosennaht zeigt sich bei robotischen Whipple-OPs vorteilhaft im Vergleich zur modifizierten Blumgart-Anastomose. Es kommt zu einem reduzierten Auftreten einer CR-POPF. Außerdem ist die Dauer der Anastomosenanlage reduziert, wobei dies bei nur kleinem Unterschied kaum Relevanz haben dürfte.

Absetzten mit Stapler und Netzverstärkung bei Pankreaslinksresektion (2)

Auch nach einer Pankreaslinksresektion wird der klinische Verlauf maßgeblich durch das Auftreten einer postoperativen Pankreasfistel (POPF) beeinflusst. Hierbei wurden bereits zahlreiche Versuche unternommen, die Raten an POPF nach Pankreaslinksresektion zu reduzieren, wobei ein durchschlagender Erfolg bis dato noch ausgeblieben ist. Nun konnte in Studien ein möglicher Vorteil einer durch ein synthetisches Netz verstärkte Staplerabsetzung des Pankreas gezeigt werden. Dies wurde nun in einer randomisierten Studie überprüft. In die Studie wurden Patienten mit geplanter Pankreaslinksresektion eingeschlossen, bei denen das Absetzten der Pankreas entweder mit Stapler und Netzverstärkung sowie nur mit Stapler erfolgte. Das Entwickeln einer POPF stellte hierbei den primären Endpunkt der Analyse dar. In die Intention-to-treat (ITT)-Analyse

wurden 106 Patienten eingeschlossen. Hierbei zeigte sich kein Unterschied zwischen der Gruppe mit und ohne Netzverstärkung im Hinblick auf eine klinisch relevante POPF (11 % vs. 16 %; p = 0,332). Ebenso zeigte sich kein Unterschied bei den postoperativen Komplikationen (80 % vs. 78 %, p = 0,765) oder bei der Krankenhausaufenthaltsdauer (8 Tage vs. 9 Tage, p = 0,541).

Kommentar: Durch die Verstärkung mittels Netzes an der Stapler-Absetzungslinie konnte keine Reduktion einer postoperativen Pankreasfistel erzielt werden. Somit bleibt auch nach dieser randomisierten Studie die Frage nach einer effektiven Strategie zur Reduktion der postoperativen Pankreasfistelrate nach Linksresektion offen.

Perkutane Drainagetechnik bei malignem Ikterus (3)

Ein häufiges Symptom eines Pankreaskopftumors ist ein maligner Stauungsikterus. Bei Karzinomen im Pankreaskopf, die einer primären Resektion zugänglich sind, sollte hier zeitnah eine Pankreatikoduodenektomie erfolgen. Beim Vorliegen von Komplikationen durch die Stauung, wie einer Cholangitis, einer Beeinträchtigung der Leberfunktion oder einer geplanten neoadjuvanten Therapie, sollte der Ikterus durch Drainage der Gallenwege entlastet werden. Hierbei stellt das endoskopische Setzen eines Stents (Plastik oder Metall) in den Ductus choledochus die am meisten verbreitete Methode dar. Jedoch zeigen Studien hiernach eine durchaus erhöhte Rate an infektiösen Komplikationen (4). Die perkutane Drainage stellt eine Alternative zum endoskopischen Verfahren dar. Zum Vergleich der beiden Verfahren wurde nun eine randomisierte Studie veröffentlicht **(3)**. Hierbei wurden 60 Patienten mit resektablem Pankreaskopftumor und erhöhten Cholestaseparametern (Serum-Bilirubin ca. 20 mg/dl) in eine Gruppe mit endoskopischer Drainage und eine Gruppe mit perkutaner Drainage randomisiert. Als primärer Endpunkt wurde der OP-Verlauf sowie die postoperative Morbidität analysiert. Sekundäre Endpunkte waren Drainage assoziierte Komplikationen. Beim Vergleich der Gruppen zeigte sich kein Unterschied beim Auftreten von Drainage assoziierten Komplikationen (13,3 % vs. 20,0 %; p = 0,4) oder der Zeit bis zur Resektion (15 ± 6,1 Tage vs. 16,6 ± 5,8 Tage; p = 0,56) bei endoskopischer vs. perkutaner Technik. Nach endoskopischer Drainage kam es häufiger zu einer erschwerten Dissektion intraoperativ (60 % vs. 30 %; p = 0,02), einem höheren Blutverlust (1.705 ± 405 ml vs. 1.158 ± 190 ml; p < 0,001), einer längeren OP-Zeit (217 ± 38,5 min vs. 161 ± 24,4 min; p < 0,0001), einer höheren Rate an postoperativen Gallefisteln (16,7 % vs. 3,3 %; p = 0,04) und einem längeren Krankenhausaufenthalt (28,3 ± 13,4 Tage vs. 19,9 ± 6,4 Tage; p < 0,0001). Die Raten an postoperativen infektiösen Komplikationen (36,7 % vs. 23,3 %; p = 0,78) sowie POPF (30 % vs. 20 %; p = 0,16) zeigten keinen signifikanten Unterschied.

Kommentar: Nach perkutaner Drainage zeigten sich in dieser RCT Vorteile im Vergleich zum endoskopischen Verfahren, was derzeit deutlich häufiger eingesetzt wird. Diese interessanten Ergebnisse gilt es in weiteren gut konzipierten Studien zu verifizieren. Eine perkutane Drainage könnte hierbei eine gute Alternative zum endoskopischen Verfahren darstellen, wobei das Evidenzniveau für eine abschließende Beurteilung noch nicht ausreichend erscheint.

Deckung der Pankreatikojejunostomie mittels Omentum-Patch (5)

Um das Auftreten einer postoperativen Pankreasfistel zu reduzieren, kann die Pankreatikojejunostomie mittels Omentum gedeckt werden. Hierzu gab es

bereits Vordaten aus nicht-randomisierten Studien, die nun in einer randomisierten Studien verifiziert werden sollten. Hierzu wurden zwischen Februar 2017 und Februar 2019 insgesamt 68 Patienten rekrutiert und in eine Gruppe mit und ohne Omentumdeckung der Pankreatikojejunostomie randomisiert. Den primären Endpunkt stellte hierbei das Auftreten einer CR-POPF dar. Die demographischen Daten der beiden Gruppen waren vergleichbar, jedoch zeigte sich in der Gruppe mit Omentumdeckung ein höherer Anteil an Patienten mit Karzinomen (44,1 % vs. 26,4 %; p = 0,042). Das Auftreten einer klinisch relevanten POPF in der Gruppe mit und ohne Omentumdeckung (14,7 % vs. 20,6 %; p = 0,525) zeigte keinen signifikanten Unterschied. Ebenso ergab sich kein Unterschied in Bezug auf das Auftreten einer postoperativen Blutung (2,9 % vs. 2,9 %; p = 1), einer Gallenfistel (2,9 % vs. 14,7 %; p = 0,197) sowie einer verzögerten Magenentleerung (11,8 % vs. 8,8 %; p = 0,690).

Kommentar: In dieser RCT, mit kleiner Patientenfallzahl, konnte kein Vorteil einer Omentumdeckung der Pankreasanastomose im Hinblick auf das Auftreten einer POPF sowie weiterer postoperativer Komplikationen gezeigt werden.

Vakuum-Verband nach Pankreaseingriffen (6)

Wundinfektionen nach Pankreaseingriffen stellen einen wichtigen Faktor für den klinischen Verlauf nach der Operation sowie auch für den Fortgang der weiteren adjuvanten Therapie dar. Hierbei wurde nun in einer randomisierten Studie der Einfluss eines Vakuums (VAC)-Verbands im Vergleich zum konventionellen sterilen Wundverband auf das Auftreten von oberflächlichen und tiefen Wundinfektionen nach CDC-Leitlinie untersucht. Hierfür wurden zwischen Juli 2018 und Oktober 2019 Patienten mit einer geplanten Operation bei periampullären Tumoren eingeschlossen. Im Speziellen wurden hier nur Patienten mit einem erhöhten Risiko für Wundinfektionen eingeschlossen (erhöhter BMI, Diabetes mellitus, Steroidtherapie, neoadjuvante Therapie, ASA Score, Charlson Comorbidity-Index, OP-Zeit und Blutverlust). Von den 351 gescreenten Patienten wurden letztendlich 100 eingeschlossen und 1:1 randomisiert. Hierbei zeigte sich kein Unterscheid im Hinblick auf das Auftreten einer postoperativen Wundinfektion bei VAC-Verband vs. konventionellem Verband (10,9 % vs. 12,2 %; risk ratio [RR] 1,144, 95 %-KI: 0,324–4,040; p = 1,000). Auch bei Hämatomen (p = 0,609) und tiefer greifenden Infektionen (Organinfektionen; p = 0,836) gab es keine Unterschiede. Es zeigte sich jedoch eine Reduktion von Wundseromen nach VAC-Verband (0 vs. 12,2 %; RR 0,483, 95 %-KI: 0,390–0,599; p = 0,027).

Kommentar: Auch in einer Hochrisikogruppe für postoperative Wundinfektionen nach Whipple-OP zeigte sich in dieser Studie keine Reduktion von Wundinfektionen durch die Applikation eines VAC-Verbandes. Auch wenn eine frühere Studie eine signifikante Reduktion von oberflächlichen und tiefen Wundinfekten in der VAC-Verbandgruppe zeigte, ist derzeit eine routinemäßige Applikation nicht indiziert (7).

Komplikationen und deren Auswirkung (8)

Die Pankreaschirurgie ist in den letzten Dekaden zweifelsohne sicherer geworden, d. h. die Komplikationsraten konnten gesenkt werden. Nichtsdestotrotz zeigen aber Datenanalysen aus Krankenkassendatenbanken und DRG-Analysen hohe Mortalitätsraten v. a. nach Whipple-OP, die fast 10 % in Deutschland erreichen (9). Aus diesem Grund ist es essentiell, die Faktoren zu beleuchten, die zu hoher Mortalität v. a. nach Pankreaskopfresektion führen. Gleeson et al.

haben ein Pooling von Registerdaten aus Nordamerika (USA und Kanada) und Nordeuropa (Niederlande, Schweden, Deutschland) unternommen, um die Patienten und deren Risikofaktoren zu identifizieren, die nach einer Pankreaskopfresektion bei Eintreten von Komplikationen nicht gerettet werden konnten („failure to rescue/FTR“) (8). In den hierdurch generierten Datensatz (GAPASURG-dataset) konnten 22.983 Patienten aus dem Zeitraum 2014–2017 eingeschlossen werden (8). Eine Major Komplikation (Clavien-Dindo Grad ≥ 3) trat bei 6.188 Patienten (26,9 %) auf. Interessanterweise war der Anteil der nicht geretteten Patienten (FTR) in Nordeuropa deutlich höher als der in Nordamerika (12 % vs. 5,4 %, $p < 0,001$). Die Gesamtmortalität war mit 4,1 % auch höher als in Nordamerika (1,3 %, $p < 0,001$). In der multivariaten Analyse unter Einschluss von 14 unterschiedlichen Kriterien zeigten sich das Alter, ASA-Score ≥ 3, Nordeuropa, Grad B/C Pankreasfistel, lebensbedrohliche Komplikationen, nicht radiologische Interventionen und Re-Operation als Faktoren, die signifikant mit einer Failure-to-Rescue-Rate, d. h. Tod der Patienten, assoziiert waren (8).

Kommentar: Diese Studie weist darauf hin, dass ältere Patienten mit systemischen Erkrankungen ein höheres Mortalitätsrisiko nach Whipple-Operation beherbergen. Kardiopulmonal stabile Patienten mit postoperativen Komplikationen sollten bevorzugt mit interventionellen Verfahren behandelt werden.

11.1.2 Akute Pankreatitis

Durch Fortschritte und die kontinuierliche Weiterentwicklung der Intensivmedizin hat sich die Behandlung der akuten Pankreatitis in den letzten Dekaden von einem chirurgischen Krankheitsbild zu einer primär konservativ zu behandelnden Erkrankung gewandelt. Die Behandlungspfeiler sind neben einer Alkoholkarenz bei der alkoholisch-induzierten Pankreatitis bzw. der Beseitigung der Ursache bei der biliären Pankreatitis, eine patientenorientierte Nahrungskarenz und Flüssigkeitssubstitution sowie eine adäquate Schmerztherapie. Erst wenn gravierende Komplikationen wie bspw. superinfizierte oder walled-off-Nekrosen auftreten, ergeben sich Indikationen für eine invasive Therapie. Hier sollte eine stufenweise Eskalation der Therapie bei therapierefraktären Komplikationen und bei Versagen der einzelnen Therapieschritte von konservativ über minimalinvasiv bis hin zu offenen chirurgischen Therapieansätzen erfolgen. Neuere Daten zur Behandlung der Komplikationen der akuten Pankreatitis deuten darauf hin, dass endoskopische und laparoskopische Verfahren zur Drainage und zur Nekrosektomie ebenbürtig sind und die Wahl der Behandlung interdisziplinär in Abhängigkeit von der Expertise des behandelnden Zentrums gestellt werden sollte (10,11). Exemplarisch an der stufenweisen Eskalation der Behandlungsmöglichkeiten – dem so genannten „Step-up-approach“, welcher erstmalig von van Santvoort et al. 2010 (12) vorgestellt und von van Brunshot et al. (11) 2018 bzgl. der Ebenbürtigkeit von endoskopischen und laparoskopischen Verfahren ergänzt wurde, sei dargestellt, dass sich in den letzten Jahren nur wenig an der Behandlung geändert und entsprechende Neuerungen in der Behandlung spärlich sind.

Von der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen erfolgte 2021 die Veröffentlichung der ersten deutschen Leitlinie zur Behandlung von Patienten mit akuter Pankreatitis (https://www.dgvs.de/wp-content/uploads/2021/09/Leitlinie-LL-Pankreatitis_final_07.09.21.pdf) **(13)**. Diese wollen wir im Folgenden vorstellen und um aktuelle Kenntnisse ergänzen.

Ätiologie der akuten Pankreatitis (13)

Wie bereits in den Vorjahren vorgestellt, beschreibt auch die aktuelle Leitlinie der DGVS die biliäre und die durch Alkohol induzierte Pankreatitis mit einer Inzidenz von jeweils ca. 30–50 % als die häufigsten Formen der akuten Pankreatitis. Eine Hypertriglyceridämie (ca. 10 %) oder eine durch eine Endoskopische-Retrograde Cholangio-Pankreatikographie (ERCP) verursachte Pankreatitis (ca. 3–5 %) spielen eine untergeordnete Rolle. Zwar konnten auch zahlreiche Medikamente mit dem Auftreten einer akuten Pankreatitis in Verbindung gebracht werden, jedoch stellt auch diese Form der akuten Pankreatitis mit 0,1-2 % eine sehr seltene Unterform dar. Der Konsum von Tabak oder eine Diabetes mellitus Typ II Erkrankung werden zwar nicht als direkte Auslöser für eine akute Pankreatitis angesehen, sind jedoch mit einem deutlich erhöhten Risiko für die Entstehung einer nicht-biliären Pankreatitis vergesellschaftet.

Kommentar: Die akute biliäre und die alkohol-induzierte Pankreatitis stellen in Deutschland die Hauptformen der akuten Pankreatitis dar. Eine Hypertriglyceridämie-assoziierte Pankreatitis, eine post-ERCP-Pankreatitis oder eine durch Medikamente hervorgerufene Pankreatitis sind dagegen seltene Formen. Zwar lösen Diabetes mellitus Typ II und ein florider Tabakkonsum selbst keine akute Pankreatitis aus, sind jedoch mit einem deutlich erhöhten Risiko für die Entstehung der nicht-biliären Pankreatitis assoziiert.

Diagnose der akuten Pankreatitis (13)

Zur Diagnose der akuten Pankreatitis empfiehlt die aktuelle Leitlinie die Kriterien der revidierten Atlanta-Klassifikation. Demnach sollten zwei der folgenden drei Kriterien erfüllt sein, um die Diagnose der akuten Pankreatitis stellen zu können: 1. Typische Abdominalschmerzen, 2. Eine Erhöhung der Serum-Lipase um das Dreifache der Norm, 3. Charakteristische, bildmorphologische Befunde. Aufgrund der zu geringen Spezifität wird in der Leitlinie explizit kein Bezug auf die Serum-Amylase genommen, sondern die Lipase als bevorzugter Parameter genannt. Zwar dient die Serum-Lipase zur Diagnostik der akuten Pankreatitis, jedoch wird auch explizit in der Leitlinie betont, dass die Höhe der Serum-Lipase keinen Stellenwert in der Abschätzung des Schweregrads einnimmt.

Darüber hinaus betont die Leitlinie ebenfalls, dass die durchgeführte Bildgebung lediglich der Diagnosestellung der akuten Pankreatitis und/oder der Ursachenfindung dient und unterstreicht die Limitationen der CT-Diagnostik innerhalb der ersten 48-Stunden nach Pankreatitisbeginn.

Neben der Serum-Lipase sollten gemäß der aktuellen Leitlinie auch die Cholestaseparameter, die Transaminasen, Triglyceride und das Albumin-korrigierte Kalzium bestimmt werden, um frühzeitig eine biliäre sowie eine Hypertriglyceridämie- und Hyperkalziämie-induzierte Pankreatitis zu diagnostizieren. Zudem sollte bei Aufnahme frühzeitig eine Oberbauchsonografie erfolgen, um eine biliäre Genese festzustellen. Um diese sicher auszuschließen bzw. zu bestätigen wird vom Expertengremium empfohlen, diese im weiteren Verlauf durch eine Endosonographie zu ergänzen. Diese dient auch der Abklärung einer möglichen Pankreaskopfraumforderung wie bspw. Tumoren oder einem Pankreas divisum. Die MRT mit MRCP-Sequenz kann alternativ oder ergänzend bei unklaren Befunden der Endosonographie durchgeführt werden.

Kommentar: Die Diagnose der akuten Pankreatitis richtet sich strikt nach den Kriterien der revidierten Atlanta-Klassifikation. Demnach reichen zwei von drei Kriterien: a) Oberbauchschmerzen, b) Erhöhung der Serum-Lipase, c) charakteristische Befunde in der durchgeführten Bildgebung. Eine additive Bildgebung sollte nur mit dem Ziel erfolgen, die Diagnose zu sichern oder die Ätiologie der akuten Pankreatitis zu verifizierten. Das optimale Aufnahmelabor bei Verdacht auf eine akute Pankreatitis sollte auch die Cholestaseparameter, die Transaminasen, Triglyceride und das Albumin-korrigierte Kalzium enthalten. Der Abdomen-Ultraschall besitzt wegen seiner schnellen und breiten Verfügbarkeit nicht nur bei der Diagnostik, sondern auch bei der Feststellung einer akuten biliären Pankreatitis einen gesonderten Stellenwert.

Abschätzung des Schweregrads der akuten Pankreatitis (13)

In der aktuellen Leitlinie der DGVS wird betont, dass das Auftreten von Organversagen das maßgebliche Kriterium zur Unterscheidung einer milden (kein Organversagen), einer moderaten (Organversagen < 48 Stunden) oder einer schweren Verlaufsform (Organversagen > 48 Stunden) darstellt. Zur Abschätzung des Risikoprofils zur Ausbildung einer schweren Verlaufsform der akuten Pankreatitis sollten der Leitlinie nach patientenindividuellen Risikofaktoren wie Alter, Komorbiditäten, der klinische Zustand mit dem Schwerpunkt auf der Ausbildung eines systemic inflammatory response syndrome (SIRS) und laborchemische Parameter zur Ableitung von Scoring-Systemen herangezogen werden. Der klinische Zustand sowie die Laborwerte sollten 48 Stunden nach Aufnahme erneut validiert werden. Gleichzeitig wird in der Leitlinie betont, dass die aktuellen Scoring-Systeme nur eine mäßige Genauigkeit in der Vorhersage des Krankheitsverlaufes zeigen. Einen klinisch relevanten Vorteil der Scoring-Systeme gegenüber der Ausbildung eines SIRS besteht jedoch gegenwärtig laut Leitlinie nicht, sodass aufgrund der einfachen Erhebung des SIRS-Score dieser herangezogen werden sollte. Darüber hinaus sind der Leitlinie nach neben dem SIRS-Score auch einzelne Serumparameter (u. a. Hämatokrit, Serumharnstoff, CRP, Serumkalzium), die bei Aufnahme und nach 48 Stunden erhoben werden, geeignet, um den Verlauf einer akuten Pankreatitis hervorzusagen.

Kommentar: Die akute Pankreatitis kann anhand des Vorhandenseins und der Länge eines Multiorganversagens in eine milde, moderate und schwere Verlaufsform eingeteilt werden. Zur Prognoseeinschätzung scheint dem SIRS-Score sowie einzelnen Laborwerten bei Aufnahme und nach 48 Stunden eine Bedeutung zuzukommen.

Volumentherapie (13)

In der Leitlinie der DGVS wird von einer aggressiven, unkontrollierten und nicht-adaptierten Flüssigkeitsgabe abgeraten. Stattdessen wird zu einer kontrollierten und adaptierten Flüssigkeitstherapie geraten. Als Ziel der Flüssigkeitstherapie sollen u. a. der Serum-Harnstoff, Hämatokrit und Parameter des erweiterten hämodynamischen Monitorings dienen, wohingegen der zentrale Venendruck als Zielparameter explizit verneint wird. Sind die Voraussetzungen einer zielgerichteten Flüssigkeitstherapie nicht gegeben, so kann eine Volumengabe von 200–250 ml/h initial erfolgen, wobei eine Bolus-Gabe bei Therapiebeginn und angenommenem Flüssigkeitsdefizit sinnvoll zu sein erscheint. Prinzipiell ist hierbei die Gabe von Ringer-Laktat-Lösung gegenüber anderen Flüssigkeiten zu bevorzugen. Zur Beurteilung des Erfolgs der Flüssigkeitstherapie sollen die

Persistenz und Rückbildung von Organversagen sowie der SIRS-Score herangezogen werden.

Kommentar: Eine aggressive Flüssigkeitsgabe ist bei der akuten Pankreatitis obsolet. Stattdessen sollte eine an klinischen Parametern orientierte Gabe von Ringer-Laktat-Lösung erfolgen. Zielparameter sollten hierbei neben dem Status des Organversagens und dem SIRS, Harnstoff und Hämatokrit sein.

Schmerztherapie (13)

In der aktuellen Fassung der Leitlinie zur Behandlung der akuten Pankreatitis wird bei starken Schmerzen eine Analgesie mit Opioiden angeraten. Hier sind vorzugsweise Buprenorphin und Pethidin zu verwenden. Aufgrund der kreislaufwirksamen Nebenwirkungen kann auch eine Periduralanästhesie angewendet werden, sofern eine intensivmedizinische Überwachung möglich ist. Zwar unterstreicht die Leitlinie, dass das theoretische Risiko eines Sphinkter-Oddi-Spasmus unter Buprenorphin und Pethidin deutlich geringer ist, jedoch wird gleichzeitig betont, dass die in Deutschland verbreiteten Analgetika Piritramid, Morphin, Fentanyl und Sufentanil die Prognose nicht zu verschlechtern scheinen.

Kommentar: Eine adäquate Schmerztherapie ist wichtig und sollte frühzeitig bei Patienten mit akuter Pankreatitis eingeleitet werden. Unter intensivmedizinischen Bedingungen kann eine zusätzliche Periduralanästhesie angewendet werden. Zwar sollten Buprenorphin und Pethidin bevorzugt werden, die Gefahr einer Prognoseverschlechterung durch Piritramid, Morphin und Fentanyl und Sufentanil scheint jedoch nicht zu bestehen. Dennoch sollte bei der Anwendung von (Hochdosis-)Opiaten mögliche Nebenwirkungen wie Darmparalyse bedacht werden. Eine Empfehlung bzgl. bestimmter Analgetika-Kombinationen kann aufgrund von fehlenden Daten nicht ausgesprochen werden.

Prophylaktische und therapeutische Gabe von Antibiotika (13)

Gemäß Leitlinie zur Behandlung von Patienten mit akuter Pankreatitis der DGVS sollte keine prophylaktische Antibiotika-Gabe bei milder oder mild-prognostizierter akuter Pankreatitis erfolgen, da diese weder die Rate an Komplikationen noch die Krankenhausverweildauer günstig beeinflussen. Auch bei einer prognostizierten schweren Pankreatitis kann eine prophylaktische Antibiotikatherapie nicht prinzipiell empfohlen werden. Wenn eine Antibiotikagabe aufgrund eines septischen Krankheitsbildes begonnen wird, kann bis zum Vorliegen der Erregerbestimmung und des dazu gehörigen Antibiogramms ein Carbapenem gewählt werden. Eine prophylaktische Antibiotikatherapie zur Prävention einer Cholangitis erscheint nicht empfehlenswert.

Kommentar: Eine prophylaktische Antibiotikatherapie sollte nicht bei milden und moderaten Formen der akuten Pankreatitis erfolgen, da diese dem Patienten keinen Vorteil bringen. Dies scheint auch bei schweren Verlaufsformen zuzutreffen, wobei hier die Empfehlung der DGVS deutlich schwächer ausfällt. Falls anderweitige Indikationen zur Antibiotikatherapie bei infektiösen Begleiterkrankungen (Cholangitis, HWI etc.) vorliegen, sollten diese logischerweise bei jeglicher Verlaufsform antibiotisch therapiert werden.

Ernährung der Patienten mit akuter Pankreatitis (13)

Auch von dem Paradigma einer Nahrungskarenz wird in der aktuellen Leitlinie abgeraten. Bei der milden Verlaufsform sollte Patienten eine orale Kost innerhalb des ersten Tages nach Aufnahme angeboten und eine total parenterale Ernährung vermieden werden. Auch bei schweren bzw. schwer prognostiziertem Verlauf soll so früh wie möglich eine enterale Ernährung begonnen werden, um eine total parenterale Ernährung zu vermeiden bzw. die Therapiezeit der total parenteralen Ernährung zu reduzieren. Der Zugangsweg (nasogastral, nasojejunal) scheint hierbei keinen Einfluss auf den Verlauf zu nehmen. Eine zusätzliche parenterale Ernährung kann und sollte dagegen bei insuffizienter enteraler Ernährung begonnen werden.

Kommentar: Eine frühzeitige enterale Ernährung ist bei Patienten mit akuter Pankreatitis anzustreben, um eine total parenterale Ernährung zu vermeiden bzw. die Zeit einer total parenteralen Ernährung zu reduzieren. Erst bei ungenügender Kalorienzufuhr über eine enterale Ernährung sollte über den Nutzen einer parenteralen Ernährung nachgedacht werden.

Interventionen bei der akuten Pankreatitis (13)

Prinzipiell unterscheidet die Leitlinie der DGVS in Interventionen von mutmaßlich sterilen und superinfizierten Nekrosen bzw. Komplikationen der akuten Pankreatitis. Bei mutmaßlich sterilen Komplikationen sollte eine Intervention erst bei großen, symptomatischen Verhalten bzw. hierdurch bedingtem Kompressions-Syndrom und/oder bei beginnendem Multiorganversagen erfolgen. Dem gegenüber ist bei infizierten Pankreasnekrosen bzw. Komplikationen eine Intervention bei klinischer Notwendigkeit – bspw. der Entwicklung bzw. Progression eines Organversagens oder bei septischen Verläufen – notwendig. Ein endoskopischer Zugangsweg erscheint hier dem perkutanen Zugangsweg als ebenbürtig. Allerdings empfiehlt das Expertengremium aufgrund der niedrigeren Fistelrate den endoskopischen Zugangsweg. Die Art der Intervention sollte dabei den Begleitumständen bzw. dem Erscheinungsbild angepasst werden: alleinige Drainage der Komplikation mit oder ohne Spülung bis hin bis zur Nekrosektomie. Prinzipiell empfiehlt die Leitlinie die Ausreizung der jeweils minimalst-invasiven Therapieform und bei fehlendem Therapieerfolg die Eskalation auf die nächsthöhere Therapieform.

Kommentar: Eine invasive Therapie der akuten Pankreatitis sollte nur in ausgewählten Patienten erfolgen. Bei nicht infizierten Verlaufsformen sollte eine Intervention nur bei entsprechender Symptomatik durch Kompression erfolgen. Falls superinfizierte Komplikationen vorliegen, sollte eine stufenweise Eskalation der Therapieformen beginnend von konservativ über minimal-invasiv bis zu offenen Verfahren erfolgen. Ein endoskopischer Ansatz ist einem perkutanen zu bevorzugen, da hier deutlich geringere Pankreas-Fistelraten auftreten. Eine Laparotomie sollte nur in Ausnahmefällen und nach Ausreizung sämtlicher anderer Therapiemöglichkeiten eingesetzt werden.

11.1.3 Chronische Pankreatitis (13)

Im Gegensatz zur akuten Pankreatitis ist die chronische Pankreatitis durch rezidivierende Entzündungsschübe mit einem Umbau des Drüsengewebes zu fibrotischem Bindegewebe charakterisiert. Sowohl die rezidivierenden Ent-

zündungsschübe als auch die fundamentalen Änderungen des Pankreasparenchyms mit dem fortschreitenden Verlust von funktionsfähigem Gewebe mögen die Überlegenheit der Chirurgie mit der Entfernung von erkranktem Gewebe gegenüber lokalen, symptomatisch-orientierten Maßnahmen erklären. Entsprechend ist es wenig überraschend, dass die Chirurgie einen zunehmenden Stellenwert in aktuellen Leitlinien wie beispielweise die der European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) (14) oder der von Löhr et al. publizierten evidenz-basierten Leitlinie der United European Gastroenterology zur Diagnostik und Therapie der chronischen Pankreatitis (HaPanEU) (15) einnimmt. Von dem ursprünglichen Paradigma, Chirurgie erst nach Ausreizung aller konservativen und minimal-invasiven Therapiemöglichkeiten, wurde aufgrund der besseren Kurz- und Langzeitergebnisse in Bezug auf Schmerzfreiheit und der Vermeidung einer endokrinen und exokrinen Pankreasinsuffizienz Abstand zugunsten einer frühzeitigen chirurgischen Therapie genommen. Konservative und endoskopische Therapien sollten demnach nur noch in limitierter Anzahl bei Erstdiagnose oder bei einem zu hohen perioperativen Risikoprofil erfolgen (14,15). Neben radikalen Resektionen wie bspw. einer partiellen, pyloruserhaltenden Pankreatikoduodenektomie (ppWhipple) kommen hierbei drainierende und duodenum-erhaltende Operationsverfahren zum Einsatz. Dies erscheint unter Berücksichtigung des Verlaufs der Erkrankung mit seinen chronischen Entzündungsschüben, dem hierdurch verursachten Umbau des Pankreasgewebes mit zunehmender Fibrosierung mit gleichzeitiger Zunahme der Nervenfasern und der Nervendurchmesser sowie der Invasion von Entzündungszellen um und in Nervenfasern (16,17) in Bezug auf die guten postoperativen Ergebnisse nur als folgerichtig. Damit kann man behaupten, dass sich die Behandlung der chronischen Pankreatitis im kompletten Gegensatz zur Behandlung von Patienten mit akuter Pankreatitis befindet, wo eine chirurgische Therapie nur in Ausnahmefällen, bei therapierefraktären Erkrankungen oder zur Behandlung von schweren Komplikationen indiziert ist. 2021 wurde zusammen mit der S3-Leitlinie zur Behandlung von Patienten mit akuter Pankreatitis auch die S3-Leitlinie zur chronischen Pankreatitis publiziert **(13)**: Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) (https://www.dgvs.de/wp-content/uploads/2021/09/Leitlinie-LL-Pankreatitis_final_07.09.21.pdf). Diese wollen wir im Folgenden kurz vorstellen:

Ursachen der chronischen Pankreatitis (13)

Eine der bekanntesten Ursachen zur Entwicklung einer chronischen Pankreatitis stellt der Konsum von Alkohol dar. So wird in der Leitlinie der DGVS mit 50–84 % der Fälle ein übermäßiger Alkoholkonsum als der Hauptfaktor für die Entstehung der chronischen Pankreatitis genannt. Jedoch führt die Leitlinie aus, dass neben dem Alkoholmissbrauch auch das Tabakrauchen ein unabhängiger Faktor darstellt, welcher in epidemiologischen Studien bereits den Alkoholmissbrauch als Hauptfaktor abzulösen scheint. Andere Ursachen sind dagegen laut Leitlinie selten, wobei eine Cholezystolithiasis bzw. Choledocholithiasis oder Mikrolithiasis bzw. Sludge keine Risikofaktoren für die Ausbildung einer chronischen Pankreatitis sind.

Kommentar: Ein florider Alkoholmissbrauch sowie Tabakkonsum stellen die Hauptrisikofaktoren für die Ausbildung einer chronischen Pankreatitis dar. Hierbei scheint insbesondere ein florider Alkohol- und Nikotinmissbrauch das Risiko zu erhöhen, an einer chronischen Pankreatitis zu erkranken. Gallensteine oder -sludge sind dagegen keine Risikofaktoren.

Diagnostik der chronischen Pankreatitis (13)

Bei der Diagnostik der chronischen Pankreatitis empfiehlt die Leitlinie die Durchführung einer Endosonographie oder eine CT- oder MRT-Bildgebung, da diese zur Diagnose der chronischen Pankreatitis die höchste Sensitivität und Spezifität haben. Insbesondere für die erste Abklärung wird eine Oberbauchsonographie empfohlen, da diese wenig invasiv und überall verfügbar ist.

Für die Beurteilung des Parenchyms sowie des Gangsystems und der Pankreassaft-Sekretion empfiehlt die Leitlinie die Durchführung einer MRT mit MRCP-Sequenz. In Kombination mit der Gabe von Sekretin verweist das Expertengremium darauf, dass dadurch neben der Morphologie des Pankreasgang mit Darstellung von möglichen Engstellen und Stenosen auch eine Beurteilung von Zysten, ein Ganganschluss von Zysten sowie durch die Quantifizierung der duodenalen Flüssigkeitsmengen auch Rückschlüsse auf die exokrine Pankreasfunktion getroffen werden können. Bei Verkalkungen empfiehlt die Leitlinie die Durchführung einer CT-Bildgebung.

Zudem verweist die Leitlinie auf den gesonderten Stellenwert des Abdomenultraschalls. Zwar wird hier auf die Limitationen – insbesondere auf die Abhängigkeit des Abdomenultraschalls von der Expertise des Untersuchers sowie der geringen Sensitivität und Spezifität insbesondere bei kleineren Pathologien – eingegangen, jedoch wird zugleich auf die Vorteile in Bezug auf Invasivität, Verfügbarkeit und Kosten eingegangen, sodass gerade für die Erstabklärung bei Komplikationen oder zur Verlaufsbeurteilung die Vorteile der Abdomensonographie zu überwiegen scheinen. Jedoch sollte auch an dieser Stelle erwähnt sein, dass gerade bei kleineren Befunden oder in Anfangsstadien der Abdomenultraschall der Ergänzung durch andere Bildgebungen bedarf.

Die ERCP als reines diagnostisches Verfahren wird indes als obsolet abgelehnt. Die damit verbundene potentielle Morbidität wiegt die hieraus erzielten klinisch relevanten Mehrinformationen nicht auf.

Kommentar: Eine Abdomensonographie kann zwar bereits erste Hinweise für das Vorliegen einer chronischen Pankreatitis liefern, sollte jedoch aufgrund der niedrigen Sensitivität und Spezifität durch andere Bildgebungen ergänzt werden. Die Endosonographie, die MRT-Bildgebung und die CT-Bildgebung ergänzen sich besonders im Frühstadium der chronischen Pankreatitis, sodass hier eine Kombination erwogen werden kann. Eine diagnostische ERCP sollte dagegen aufgrund der Komplikationsraten sowie dem fehlenden Mehrgewinn an Informationen nicht mehr angeboten und durchgeführt werden.

Nicht-invasive Therapie der chronischen Pankreatitis (13)

Da eine nicht-operative Therapie der chronischen Pankreatitis oft nur einer kurzzeitigen Symptomkontrolle dient und eine effektivere Therapie der chronischen Pankreatitis mit Entfernung des erkrankten Gewebes nur durch die Chirurgie erfolgen kann, hat die nicht-operative Therapie von Patienten mit chronischer Pankreatitis in den letzten Jahren deutlich an Bedeutung eingebüßt.

Zur primären Schmerztherapie empfiehlt das Expertengremium eine Schmerztherapie nach dem WHO-Stufenschema sowie einen Therapieversuch mit Pregabalin. Antioxidantien oder Pankreasenzyme sollten dagegen nicht zur Schmerzbehandlung der chronischen Pankreatitis eingesetzt werden. Einen

gesonderten Stellenwert nimmt jedoch die Gabe von Pankreasenzymen ein, da diese zwar nicht generell bei Abdominalschmerzen gegeben werden sollten, jedoch durchaus indiziert sind, wenn die Schmerzen durch eine exokrine Pankreasinsuffizienz verursacht werden.

Bei Anzeichen einer exokrinen Pankreasinsuffizienz bei erhöhten Stuhlfetten von > 15 g/d, pathologischer Stuhlfettausscheidung oder pathologischen Pankreasfunktionstests und dem Vorhandensein von Zeichen einer Malabsorption wird die frühzeitige Gabe von Pankreasenzymen empfohlen. Diese wird auch bereits bei geringen Stuhlfettausscheidungen und klinischen Anzeichen einer exokrinen Pankreasinsuffizienz empfohlen, wobei regelmäßige Kontrollen durchgeführt werden sollten, da eine Normalisierung meist nicht erreicht werden kann. Als Parameter für einen Therapieerfolg der konservativen Behandlung sollten neben dem Körpergewicht die Normalisierung des Vitaminstatus und das Sistieren von abdominalen Schmerzen herangezogen werden. Auf eine adäquate Schulung des Patienten mit Einnahme der Enzyme während der Mahlzeiten sowie der Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren sollte geachtet werden, um die Wirksamkeit der Pankreasenzympräparate zur optimieren. Als Einstiegsdosis wird eine Lipaseaktivität von 40.000 bis 50.000 Ph. Eur. mit Erhöhung der Enzymdosis bei Therapieversagen empfohlen.

Neben der Gabe von Pankreasenzymen empfiehlt die Leitlinie eine adäquate Substitution von Vitaminen und Spurenelementen, die entsprechend kontrolliert werden sollten. Eine fettarme Diät kann laut Leitlinie prinzipiell nicht empfohlen werden. Erst bei Fortschreiten der Erkrankung und belastenden Zeichen einer Fettmaldigestion sollte die oral zugeführte Fettmenge in Abhängigkeit von der Verträglichkeit reduziert werden.

Kommentar: Die Schmerztherapie richtet sich nach dem WHO-Stufenschema. Durch die neuropathische Schmerzkomponente kann zudem frühzeitig die Gabe von Pregabalin erwogen werden. Die Substitution von Pankreasenzymen sollte frühzeitig bei pathologischen Fettstühlen ggf. bei Anzeichen einer Maldigestion begonnen werden. Die Anfangsdosis richtet sich hierbei nach den Pankreaslipaseeinheiten, wobei zur Optimierung der Wirkung die Einnahme von Säureblocker empfohlen werde kann. Die Einnahme der Enzyme muss zu der Mahlzeit erfolgen. Da Patienten mit chronischer Pankreatitis neben der Maldigestion auch eine Malabsorption entwickeln, ist auf eine adäquate Gabe von Vitaminen und Spurenelementen zu achten, die regelmäßig kontrolliert werden sollten.

Invasive Therapie bei Patienten mit schmerzhafter chronischer Pankreatitis (13)

Wie bereits oben beschrieben, empfiehlt die Leitlinie der DGVS bei schmerzhafter chronischer Pankreatitis eine primär konservative Therapie nach dem WHO-Stufenschema. Dennoch wird in der Leitlinie hervorhoben, dass bei Therapieversagen frühzeitig eine chirurgische Therapie geplant werden soll. Insbesondere bei der Notwendigkeit zur Verabreichung von Opioiden und einem dilatierten Pankreasgang sollte nach sechs Monaten eine operative Therapie erwogen werden. Alternativ kann auch eine endoskopische Therapie durchgeführt werden. Diese sollte allerdings nicht länger als drei Monate durchgeführt und bei einem Therapieversagen durch eine Operation ergänzt werden. Hintergrund der Empfehlung stellt die Erfahrung dar, dass Patienten mit chronischer Pankreatitis und langwierigen Schmerzen schlechter auf eine

chirurgische Therapie ansprechen, sodass hier die Rate an schmerzfreien Patienten geringer und gleichzeitig die Rate an exokrinen und endokrinen Pankreasinsuffizienzen steigt. Bei Verdacht auf ein malignes Geschehen sollte eine primäre chirurgische Therapie erfolgen, wobei suspekte Raumforderungen im Pankreas vorher endosonographisch punktiert werden können.

Das alleine Vorliegen einer exokrinen und/oder endokrinen Insuffizienz rechtfertigt weder eine interventionelle noch eine chirurgische Therapie. Bei Vorliegen einer klinisch relevanten Magenausgangs- oder Duodenalstenose, welche durch eine chronische Pankreatitis verursacht wird, empfiehlt die Leitlinie eine chirurgische Therapie und bei Kontraindikationen für eine Operation eine endoskopische Intervention.

Therapie von Pseudozysten (13)

Bei Pankreaspseudozysten mit Komplikationen, definiert als Schmerzen, Kompression von Magen, Duodenum, Gallengang, Pankreasgang oder bei Infektionen, Blutungen, Ausbildungen von Fisteln oder rezidivierender Schübe einer chronischen Pankreatitis sollte der Leitlinie nach entweder eine chirurgische oder eine interventionelle Therapie erfolgen, wobei eine endoskopische Therapie bei symptomatischen Pseudozysten zu bevorzugen ist. Hierbei sollte die Wahl zwischen endoskopischer Intervention und operativer Pseudozystendrainage unter Abwägung der Lokalisation sowie zusätzlicher pathomorphologischer Veränderungen erfolgen, da bei Anzeichen einer malignen Raumforderung primär eine chirurgische Resektion durchgeführt werden sollte. Zystische Pankreasläsionen sollen nach der Leitlinie nicht isoliert, sondern als Teil eines therapeutischen Gesamtkonzeptes angegangen werden. Die Art und Weise einer endoskopischen Drainage von Pseudozysten (transgastral oder transduodenal) wird in der Leitlinie als gleichwertig angesehen, wobei eine perkutane Drainage ebenfalls erfolgen kann, wobei hierbei betont wird, dass das Risiko für die Ausbildung einer Pankreasfistel erhöht ist. Eine diagnostische Punktion von zystischen Pankreasläsionen bei Patienten mit chronischer Pankreatitis wird nur empfohlen, um Verdachtsfälle von prämalignen Neoplasien zu sichern bzw. auszuschließen.

Therapie von Pankreasgangveränderungen bei Patienten mit chronischer Pankreatitis (13)

Als therapiewürdig erachtet die Leitlinie alle Pankreasgangsteine, die eine Komplikation verursachen oder eine Komplikation unterhalten. Dies beinhaltet neben Schmerzen, Obstruktionen des Pankreasganges mit konsekutiver Pankreasgangdilatation und Pankreassekretaufstau, welcher wiederum zu Pseudozysten und Fisteln führen oder diese unterhalten kann bis hin zu rezidivierenden Pankreatitisschüben. Eine operative Therapie ist bei der Behandlung von Pankreasgangobstruktionen in Bezug auf Schmerzfreiheit endoskopischen Verfahren überlegen. Bei proximalen, papillennahen Stenosen bzw. solitären Steinen scheinen endoskopische Therapiemöglichkeiten überlegen, wohingegen bei distalen Stenosen die chirurgische Therapie erfolgsversprechender erscheint.

Ähnliches gilt für die Behandlung von Gallengangsstenosen. Diese sollen nur bei klinischer Relevanz – wie bspw. Schmerzen, rezidivierende Cholangitiden, Pseudozysten oder Fisteln – therapiert werden. Hierbei kann initial eine endoskopische Dilatation mit Stenteinlage erwogen werden. Bei Patienten mit

chronischer Pankreatitis und Schmerzen ohne vorherige Opiattherapie, einem Pankreasgang mit einem Durchmesser von mehr als 5 mm empfiehlt die Leitlinie der DGVS dagegen primär eine operative Therapie. Dagegen wird eine endoskopische Stentimplantation in den Pankreasgang bei symptomatischen Pankreasgangsteinen oder bei papillennahen Stenosen mit Abflussbehinderung empfohlen.

Indikation zur Operation (13)

Aufgrund der Relevanz sowie dem Wissenszuwachs der letzten Jahre hat die Leitlinie der DGVS die Indikationsstellung zur chirurgischen Therapie in einem separaten Kapitel vertieft.

Mittlerweile wird eine operative Therapie generell bei analgetikapflichtigen Schmerzen empfohlen. Hierbei gilt, dass eine Operation bei Patienten frühzeitig innerhalb weniger Monate nach Beginn einer Schmerztherapie mit Opiaten erfolgen sollte. Als Zeitrahmen für eine frühzeitige Einleitung einer operativen Therapie benennt die Leitlinie einen Zeitraum von < 2–6 Monaten.

Eine zusätzliche innere Drainage des intrapankreatischen Anteils des Gallengangs wird laut Leitlinie bei bestehender laborchemischer und/oder durch Bildgebungen gesicherter Cholestase empfohlen.

Bezüglich der Operationstechnik wird in der Leitlinie die Möglichkeit angesprochen, bei Patienten mit chronischer Pankreatitis ohne Malignitätszeichen eine duodenum-erhaltende Pankreaskopfresektion durchzuführen. Die Möglichkeit zu duodenum-erhaltenden Pankreaskopfresektionen soll gemäß Leitlinie auch bei Patienten mit entzündlichen Pseudotumore evaluiert werden. Diese sollte insbesondere bei Patienten mit Pfortaderverschluss bzw. portaler Hypertension und Ausbildung von venösen Kollateralkreisläufen durchgeführt werden. Dabei sind Operationstechniken ohne Durchtrennung des Pankreas auf der mesenterico-portalen Achse (duodenum-erhaltende Pankreaskopfresektion nach Frey oder Berner Modifikation) zu bevorzugen. Ein intraoperativ durchgeführter Schnellschnitt ist bei der duodenumerhaltenden Resektion zu empfehlen, da bei Malignitätsverdacht oder -nachweis eine radikale, onkologische Resektion erfolgen sollte.

Bei Cholestase mit Dilatation des Gallengangs sollte eine primäre endoskopische Therapie erfolgen, wenn keine weiteren Operationsindikationen bestehen. Falls eine Operation durchgeführt werden soll, sollte eine Stenteinlage in den Gallengang nur erfolgen, wenn eine Operation nicht zeitnah durchgeführt werden kann oder wenn eine Cholangitis vorliegt.

Kommentar: Gerade bei Patienten mit schmerzhafter chronischer Pankreatitis sollte frühzeitig die Möglichkeit einer Operation evaluiert werden. Spätestens bei Einnahme von Opiaten und ausbleibender klinischer Verbesserung sollte diese frühzeitig < 2–6 Monaten erfolgen. Ein endoskopischer Therapieversuch kann initial auch durchgeführt werden. Dieser sollte jedoch bei fehlender Beschwerdebesserung frühzeitig beendet werden, da eine Verzögerung der chirurgischen Therapie das Ergebnis – insbesondere in Bezug auf Schmerzfreiheit – verschlechtert. Bezüglich Operationstechniken können Patienten mit chronischer Pankreatitis in Abhängigkeit vom Erkrankungsfokus drainierende oder resezierende Verfahren angeboten werden. Bei fehlenden Anzeichen auf ein malignes Geschehen oder bei Präsenz einer portalen Hypertension oder bei

Pfortaderverschluss mit konsekutiven Umgehungskreisläufen kann eine duodenum-erhaltende Pankreaskopfresektion erfolgen. Bei chronischer Pankreatitis mit V. a. ein Pankreaskarzinom sollte dagegen primär eine radikal-onkologische Therapie ausgeführt werden.

11.1.4 Das Pankreaskarzinom

State-of-the-Art

Das Pankreaskarzinom (PankCa) stellt trotz aller Fortschritte in der klinischen Versorgung und den Grundlagenwissenschaften eine große Herausforderung in der Onkologie dar. Die Therapie des PankCa ist derzeit im Wandel, denn hier greift zunehmend die personalisierte Medizin in die Behandlungskonzepte ein, und es wird zunehmend versucht, eine personalisierte Therapie anhand der genetischen und biologischen Merkmale jedes individuellen Patienten anzubieten. Diese Bestrebungen haben zu einer zwar noch kleinen, dennoch sichtbaren Verbesserung in der Prognose geführt. So ist die 5-Jahresüberlebensrate (5-JÜR) aller Patienten mit PankCa, einschl. aller Stadien, von 5 % bis vor 10 Jahren auf nun 10 % gestiegen (https://www.krebsdaten.de/). Zudem weisen Patienten, die in Zentren für Pankreaschirurgie am PankCa operiert werden mit einer R0-(CRM-)Resektion und eine moderne adjuvante Chemotherapie mit mFOLFIRINOX erhalten, eine 5-Jahresüberlebensdauer von ca. 50 Monaten und eine 5-JÜR von fast 50 % auf **(18)**. Es wird in Zeiten von effektiveren onkologischen Therapien damit zunehmend wichtiger, die Indikationsstellung und die Qualität der onkologischen Chirurgie fürs PankCa zu perfektionieren, denn nur durch optimale, radikale Chirurgie bei den richtigen Patienten lassen sich die besten Überlebenschancen generieren.

Einen wesentlichen Beitrag zur Optimierung der chirurgischen Therapie leisteten die Entwicklungen in der chirurgischen Technik, v. a. bei Gefäßresektionen nach **neoadjuvanter Therapie**, und die Identifikation von Patientengruppen, die von **Rezidivresektionen**, oder aber **minimal-invasiven OP-Verfahren** profitieren können. Im Jahr 2021 standen v. a. diese Themen im Fokus der klinischen Forschung beim PankCa.

Neoadjuvante Therapie

Die neoadjuvante Chemotherapie wird für PankCa-Patienten mit einem Borderline resektablen oder lokal fortgeschrittenen Tumor empfohlen. Dabei ist entscheidend, anhand der präoperativen Bildgebung festzustellen, wie genau das Ausmaß der venösen Infiltration (um Vena mesenterica superior und Vena portae) und der arteriellen Infiltration (um A. hepatica communis, Truncus coelicus bzw. A. mesenterica superior) ist. Es existieren mehrere Klassifikationen zur Definition des Borderline resektablen oder lokal fortgeschrittenen PankCas. Diese Klassifikationen sind z. T. komplex in der Anwendung. Darüber hinaus gibt es auch zahlreiche PankCa-Patienten, bei denen bei resektablem Tumor sich intraoperativ der V. a. eine Veneninfiltration ergibt und eine Venenresektion erforderlich wird. Jedoch wird bei diesen Patienten nicht selten nur eine CRM+ Situation erreicht, so dass im Nachhinein für diese Fälle die Wertigkeit einer neoadjuvanten Therapie diskutiert wird.

Um die Entscheidung für eine neoadjuvante Therapie beim PankCa etwas zu vereinfachen, haben Macharias et al. eine internationale, retrospektive

Kohortenstudie mit 1.192 PankCa-Patienten durchgeführt, bei der sie die Überlebensraten von Patienten mit primär resektablem bzw. Borderline-resektablem PankCa mit vs. ohne neoadjuvante Therapie verglichen haben (19). Die Studiendauer war eine 10-jährige Zeitspanne zwischen 2009 und 2018, und es wurden Patienten aus drei Kontinenten (Asien, Europa, Amerika) eingeschlossen. 15,6 % aller Patienten erhielten eine neoadjuvante Chemotherapie, und 10,9 % eine neoadjuvante Radiochemotherapie. Die R0/R1/R2-Resektionsraten waren 57 %, 39,3 %, bzw. 3,2 % bei Patienten nach neoadjuvanter Therapie vs. 46,6 %, 49,9 %, bzw. 3,5 % bei Patienten ohne Vorbehandlung (p = 0,004). Die 1-, 3-, und 5-JÜR der neoadjuvant behandelten Patienten betrug 79 %, 41 %, bzw. 29 % und 73 %, 29 %, und 18 % für nicht vorbehandelte Patienten (p < 0,001). Die multivariate Analyse zeigte u. a. die Durchführung einer neoadjuvanten Therapie und eine Venenresektion als unabhängige prognostische Faktoren für diese Patientengruppe auf. Die Autoren schlussfolgerten, dass bei erwarteter Venenresektion, unabhängig vom Ausmaß des Venenbefalls, eine neoadjuvante Therapie indiziert werden soll, da dies die Überlebensprognose dieser Patienten verbessert (19).

Kommentar: Obwohl die Studie durch ihr retrospektives Design, und durch die Heterogenität der Patientengruppen, der behandelnden Zentren und der Therapieschemata eine limitierte Aussagekraft hat, liefert sie einen wichtigen und sehr praktikablen Hinweis, um höhere R0-Resektionsraten und bessere Überlebensraten beim primär resektablen und Borderline-resektablen PankCa-Fällen zu erreichen.

In einer angrenzenden Studie haben Birrer et al. die Überlebensraten von drei randomisiert kontrollierten Studien über die Wertigkeit der neoadjuvanten Therapie beim primär resektablen PankCa gepoolt **(20)**. Sie haben dabei ausschließlich Patienten eingeschlossen, die pT1-3 Nx M0-Tumore aufwiesen und eine Whipple-Operation erhielten. Es qualifizierten daher hierfür 3 Studien (Casadei et al., J Gastrointest Surg. 2015 (21); Golcher et al. Strahlenther Onkol. 2015 (22) und eine noch nicht publizierte Studie aus der Schweiz (NCT 01314027) mit insgesamt 130 Patienten (56 neoadjuvant behandelte vs. 74 primär resezierte Patienten). Die krankheitsfreie Überlebensrate war bei allen neoadjuvant behandelten Patienten (p = 0,01), aber auch spezifisch bei R0-resezierten Patienten, signifikant länger (p = 0,045). Interessanterweise wiesen Patienten nach neoadjuvanter Therapie eine niedrige Komplikationsrate auf (geringeren Comprehensive-Complication-Index/CCI)(p = 0,008), obwohl sie mehr Nebenwirkungen durch die Chemotherapie erlitten. Auf diesen Daten basierend postulierten die Autoren, dass eine neoadjuvante Therapie auch beim primär resektablen PankCa als ein neuer Standard berücksichtig werden sollte (20). Die Studie liefert zur Beantwortung einer interessanten Frage leider nur gepoolte Daten, und die eingeschlossenen Studien weisen insgesamt niedrige Fallzahlen auf. Aus diesem Grund muss die Wertigkeit der neoadjuvanten Therapie bei resektablem Pankreakarzinom im Rahmen größerer Studien validiert werden. Laut den Ergebnissen, der auf dem ESMO 2021 vorgestellten NEONAX-Studie, scheint eine neoadjuvante plus adjuvante Chemotherapie (hier mit Gemcitabine + nab - Paclitaxel) bei Patienten mit resektablem PankCa höhere R0-Resektionsraten und längere krankheitsfreie Überlebensraten zu ermöglichen als bei solchen, die primär reseziert werden und eine adjuvante Behandlung erhalten (https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/kongresse/esmo/neoadjuvante-therapie-beim-resektablen-pankreaskrebs-esmo-2021.html).

Kommentar: Diese Studien generieren eine wichtige Grundlage für die Erweiterung der Indikation zu einer neoadjuvanten Therapie auch in der Behandlung des resektablen Pankreaskarzinoms.

Eine bisher unzureichend therapierbare Patientengruppe ist die der Patienten, die nach neoadjuvanter Therapie zwar exploriert, aber nicht reseziert werden können. So wird in einigen großen Zentren, z. B. in den USA, PankCa-Patienten mit persistierendem Befall der Arterien (z. B. A. mesentrica superior, A. hepatica communis) oder Venen (Vena mesenterica superior, Vena portae) als Alternative zur chirurgischen Exploration eine lokal-ablative Strahlentherapie angeboten. In einer interessanten Analyse solcher Patienten aus dem Memorial Sloan Kettering Center in den USA haben Jolissaint et al. die Überlebensrate solcher lokal ablativ (LA)-behandelten Patienten mit resezierten Patienten nach neoadjuvanter Therapie verglichen (23). Es wurden 104 Patienten nach neoadjuvanter Therapie und anschließender lokal ablativer Radiotherapie [75 Gy in 25 Fraktionen (biologisch effektive Dosis/BED10 = 97,5 Gy; oder 67,5 Gy in 15 Fraktionen (BED10 = 97,88 Gy))] mit 105 resezierten Patienten verglichen. Die Autoren konnten zeigen, dass die LA-Patienten im Median größere Tumore und häufiger einen Truncus coelicus- oder A. hepatica communis-Befall aufwiesen. Die Wahrscheinlichkeit für Lokalprogress war 16 % in der LA-Gruppe vs. 21 % in der Resektionsgruppe und damit nicht unterschiedlich. Interessanterweise hatten LA-Patienten eine 58%ige Rate an Fernmetastasen/-progress vs. 30 % Fernmetastasenrate bei resezierten Patienten. Die mediane Gesamtüberlebensrate war 20,1 Monate bei LA-Patienten und 32,9 Monate bei resezierten Patienten ($p < 0,001$) (23).

Kommentar: Diese interessante Studie weist darauf hin, dass die Resektion nach neoadjuvanter Therapie sich nicht primär auf die lokale Tumorkontrolle, sondern auf die Kontrolle der Fermetastasierung günstig auswirkt. Eine logische Erklärung dieser Beobachtung wird von den Autoren nicht gegeben.

Minimal-invasive Resektion

Die minimal-invasive Operationstechnik stellt eine Alternative zur offenen Resektion in der Pankreaschirurgie dar. Jedoch ist die onkologische Wertigkeit der minimal-invasiven Verfahren derzeit noch umstritten. So konnte in der LEOPARD-1-Studie gezeigt werden **(24)**, dass in einem präzise definierten Patientengut (Einschlusskriterien) die minimal-invasive Pankreaslinksresektion mit einer kürzeren Krankenhausaufenthaltsdauer als offene Pankreaslinksresektion assoziiert ist, aber mehrere Komplikationen (wie beispielsweise die klinisch relevante (Grad-B/C-) Pankreasfistelrate mit 39 % nach minimal-invasiver vs. 23 % nach offener Resektion) nicht signifikant unterschiedlich häufiger auftreten **(24)**. Dahingegen wurde in der LEOPARD-2-Studie eine höhere Komplikationsrate und komplikations-assoziierte Mortalität nach minimal-invasiver vs. offener Whipple-OP beobachtet **(25)**. Für beide OP-Arten fehlen jedoch Langzeitergebnisse zur onkologischen Wertigkeit, so dass für PankCa-Resektionen eine minimal-invasive Vorgehensweise derzeit nicht routinemäßig empfohlen werden kann.

Bisher fehlen auch beispielsweise Daten zur Machbarkeit von minimal-invasiver totaler Pankreatektomie (MITP) bei selektionierten Patienten. In einer multizentrischen, Propensity-Match-Analyse aus 16 europäischen Zentren in 7 Ländern konnten Scholten et al. 70 Patienten mit minimal-invasiver totaler Pankreatektomie zu 70 Patienten mit offener totaler Pankreatektomie (OTP)

matchen **(26)**. Hierbei war die MITP mit einer niedrigeren Major-Morbidität (17 % MITP vs. 31 % OTP, p = 0,022) vergesellschaftet. Die 90-Tage-Mortalität (1,4 % MITP vs. 7,1 % OTP, p = 0,209) und die mediane Krankenhausaufenthaltsdauer waren nicht signifikant unterschiedlich (17 [IQR 11–24] MITP vs. 12 [10–23] Tage OTP, p = 0,876). Unter 81 Patienten mit PankCa war die Gesamtüberlebensrate 3,7 Jahre für MITP vs. 0,9 Jahre für OTP, welche nach Stratifizierung nach T-Stadium nicht signifikant unterschiedlich war **(26)**.

Kommentar: Trotz der relativ geringen Fallzahl weist diese retrospektive Studie darauf hin, dass bei selektionierten Patienten die minimal-invasive totale Pankreatektomie auch hinsichtlich des onkologischen Ergebnisses, gerechtfertigt sein kann. Die Studie hat jedoch eine hohe Selektionsbias.

11.1.5 Zystische Tumoren des Pankreas

In 2021 wurden auffällig wenige IPMN-Studien publiziert, was sicherlich auch der Pandemie geschuldet ist. In einigen Publikationen wurden keine wesentlich neuen Erkenntnisse, sondern eine Bestätigung der Aussagen und die Ergebnisse der letzten Jahre getätigt. Dies gilt insbesondere für drei Themenbereiche: a) der 5 mm Cut-Off-Wert bei Hauptgang-IPMN, b) bei den Seitengangs-IPMN die Bedeutung der Befundverschlechterung innerhalb der ersten 5 Beobachtungsjahre sowie c) die Feststellung, dass nur eine noch ausstehende prospektive randomisierte Studie die Wirksamkeit einer adjuvanten Chemotherapie beim invasiven IPMN beurteilen könnte.

Resektionskriterien und Beobachtung beim Hauptgang-IPMN

Eine Metaanalyse von Wu und Kollegen fasst die Diskussionen der aktuellen Studien der letzten Jahre zur Dilatation des Hauptgangs als eines der wichtigsten Resektionskriterien zusammen (27). Insgesamt 20 retrospektive Studien mit 3982 resezierten IPMNs wurden eingeschlossen. Sie kommen zu dem Ergebnis, dass ein Cut-Off-Wert von ≥ 5 mm sensitiver maligne Hauptgangs-IPMNs erfassen kann als der als absoluter Resektionsindikator geltende ≥ 10 mm Cut-Off-Wert. Die Sensitivität für maligne Prozesse (hochgradige Dysplasien bzw. invasive IPMNs) liegt mit 74,8 % sehr viel höher als bei einer 10-mm-Dilatation mit 33,8 %, freilich zu Lasten einer deutlich schlechteren Spezifität von 58,6 % vs. 86,4 %. Auch die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen von (prä)-malignen IPMNs ist beim Cut-Off-Wert von ≥ 5 mm größer, die Odds Ratios liegen bei 5,6 vs. 4,3 für hochgradige Dysplasien und 7,4 vs. 4,7 für invasive IPMN. Den Autoren zufolge belegen die Daten, dass bereits ab einem 5 mm erweiterten Gang ein zu hohes Malignitätsrisiko vorliegt, als dass auf eine operative Klärung verzichtet werden sollte. Auch wenn sich in der finalen Resektionshistologie nur eine niedrig-gradige Dysplasie finden sollte, halten die Autoren dies nicht unbedingt für eine unnötige Resektion, sondern verweisen auf die mögliche maligne Progression über die Zeit. Das gilt insbesondere für jüngere Patienten. Hinsichtlich einer Absenkung des Cut-Off-Wertes auf 3 mm, wie von einigen Studien gefordert (siehe letztes Update), sind sie skeptisch aufgrund der dann doch zu vielen unnötigen Eingriffe.

Kommentar: Viele große aktuelle Studien belegen die Bedeutung auch schon geringerer Hauptgang-Dilatationen für die Einschätzung des Entartungsrisikos. Ein Cut-Off-Wert von 5 mm scheint geeignet, um maligne Entartungen sicher vorzubeugen. Unnötige Operationen können durch eine sorgfältige Patientenselektion verhindert werden.

Seitengang-IPMN

Eine weitere Meta-Analyse von Balduzzi et al. untersuchte das Malignitätspotential von Seitengang-IPMN anhand von 24 eingeschlossenen Studien mit 8.941 Patienten (28).

Die Progressionsrate (die Autoren definieren Progression als die Entstehung eines worrisome features oder eines Hochrisikozeichens) lag bei 20,2 %. 11,8 % der Patienten wurden schließlich operiert und unter jenen hatten fast ein Drittel (29,5 %) einen malignen histologischen Befund, davon 78 % ein malignes IPMN und 22 % ein Pankreaskarzinom. Bei 0,5 % der Patienten lagen bereits Fernmetastasen vor. Der wichtigste präoperative prädiktive Parameter für ein malignes Geschehen war das Vorhandensein von muralen Knoten. Das relative Risiko lag bei 5,4 (Knoten ≥ 5 mm) bzw. 5,2 (Knoten < 5 mm).

Neben dieser zusammenfassenden Bestandsaufnahme des Entartungsrisikos von Seitengangs-IPMN wurden zwei weitere Studien publiziert, die diese Daten ergänzen und erweitern. Lee und Kollegen greifen die immer wieder kontrovers diskutierte Fragestellung der letzten Jahre um die notwendige Dauer bzw. die Beendigung der Beobachtung von IPMN-Läsionen nach 5 Jahren auf (29). Bekanntlich ist dies einer der wichtigsten Unterschiede zwischen der amerikanischen und europäischen IPMN-Leitlinie. Anhand einer multizentrischen Studie mit insgesamt 982 Patienten ohne Befundverschlechterung in den ersten 5 Jahren kommen sie zu dem Ergebnis, dass in der weiteren Beobachtungsperiode von wiederum 5 Jahren bei 5 (0,5 %) der Patienten ein Pankreaskarzinom, bei 7 Beobachteten (0,7 %) ein High-Risk-Zeichen, bei 99 (10,1 %) ein worrisome feature und bei 4 (0,4 %) ein auffälliger Endosono-Befund festgestellt wurde. Nach weiteren 12 Jahren Nachbeobachtungszeit lag die Rate für ein Pankreaskarzinom bei 1 % und für eine Befundverschlechterung bei insgesamt 29 %. Ein erhöhtes Risiko für eine Befundänderung war assoziiert mit einer initialen Zystengröße (16 vs. 12 mm, $p < 0{,}001$), was den bekannten Cut-Off-Wert der initialen Zystengröße von 15 mm bestätigt. Die Autoren interpretieren, vor allem die im Vergleich zu anderen Studien geringe allgemeine Karzinomrate von nur 1 % vorsichtig, weil nur Fälle ohne Befundänderung in den ersten 5 Beobachtungsjahren eingeschlossen wurden. Zudem verweisen sie auf die 29 % der Fälle mit Befundänderungen, bei denen auch diverse Progressionen stattfinden, die aber nicht im zeitlichen Rahmen der Studie beobachtet werden konnten. Schließlich verweisen sie auf einen zentralen Punkt, nämlich das Alter bzw. den Gesundheitszustand der Patienten. Um letzteren zu erfassen gibt es mit dem altersadjustierten Charlson-Comorbidity-Index (ACCI) ein nützliches Tool in der klinischen Arbeit. In ihrer Studie konnten sie zeigen, dass die allgemeine Mortalitätsrate von 3,5 % bei einem ACCI von ≤ 3 auf 57,6 % Mortalität bei einem ACCI von ≥ 7 ansteigt, während die Pankreaskarzinom-Mortalität bei nur 0,8 % lag und die Gesamtmortalität bei 32 %, was dem langen Follow-up-Zeitraum geschuldet ist. Vergegenwärtigt man zudem, dass die Operationsmorbidität bei einem ACCI ≥ 7 um ein 3-faches erhöht ist, dann ist eine abgestufte Beobachtungsempfehlung sicher anzuraten, da Patienten mit einem Index ≥ 7 sehr wahrscheinlich nicht von einem langen Beobachtungszeitraum profitieren. Allen anderen Beobachteten, vor allem solche, bei denen eine Befundänderung erfolgt, sollte eine Operation angeraten werden.

Auch Marchegiani und Kollegen aus 5 großen internationalen Zentren bestätigen den Befund, dass IPMN-Befund-Veränderungen innerhalb der Beobachtungszeit wichtige Signale für eine mögliche Entartung geben (30). So ist ein

unverändertes „worrisome feature“ mit einem deutlich geringeren Entartungspotential assoziiert als das Auftreten eines neu aufgetretenen Hochrisiko-Zeichens, v. a. eines Ikterus, der als wichtigster prädiktiver Parameter auf ein malignes Geschehen hinweist.

Auch in 2021 wurde, wie die Jahre schon zuvor, in einer Studie die Patientenperspektive der Behandlung beleuchtet, unter Berücksichtigung der Zufriedenheit mit der Resektionsentscheidung (31) sowie der psychologischen Belastung während einer Beobachtungsstrategie (32). Wundsam und Kollegen haben 50 Patienten, die reseziert wurden, nach der Lebensqualität befragt, und zwar mittels standardisierten Lebensqualitäts-Fragebogen (EORTC QLQ – PAN26) (33). Die Befragung wurde im Median 5,5 Jahre nach der Operation durchgeführt. Tatsächlich sank die Lebensqualität von 92,1 Punkten auf 88, allerdings interpretieren die Autoren die Daten so, dass die Patienten ihre Lebensqualität auf einem guten Niveau bewerteten, zudem blieb auch der ECOG-Status gleich. Auch wenn die Fallzahl recht klein ist, ergibt sich zusammen mit den anderen beiden bisher publizierten Studien eine positive Gesamt-Bewertung einer Resektionsentscheidung bei IPMN-Patienten.

Kommentar: Die Beobachtungsdauer bei kleinen Zysten < 15 mm und Nicht-IPMN Zysten kann nach 5 Jahren beendet werden. Größere Seitengang-IPMN müssen länger nachbeobachtet werden, denn auch nach 5 Jahren treten noch Progressionen und Entartungen auf. Insbesondere bei Befundverschlechterungen muss eine Operation in Erwägung gezogen werden, natürlich immer in Absprache mit den Patienten und mit Blick auf das Alter, das das Progressionsrisiko maßgeblich beeinflusst, sowie dem allgemeinen Gesundheitszustand. Dieser kann mit dem altersadjustierten Charlson-Comorbidity-Index (ACCI) valide abgeschätzt werden. Das Alter selbst ist keine Kontraindikation für eine Operation.

Muzinöse Zystische Tumore (MZN)

Muzinös zystische Tumore (MZN) gelten neben den IPMNs als wichtige potentiell maligne Zysten, die aber deutlich seltener vorkommen. Ahmad und Kollegen aus El Paso geben durch den Zugriff auf die National-Cancer-Database in ihrer Studie einen Überblick mit der bisher größten Fallserie mit 707 Patienten mit malignen MZNs, davon 492 Patienten mit operativen Eingriffen (34). Fast die Hälfte der nicht operierten Patienten (n = 215) hatten bereits Fernmetastasen und somit auch ein sehr schlechtes medianes Überleben von 6,6 Monaten. Operierte Patienten mit einem In-Situ-Karzinom (n = 124) wiesen ein deutlich besseres Überleben als solche mit einem invasiven Adenokarzinom (n = 368) auf. Die 5-Jahres-Überlebenrate betrug 77 % (In-Situ-Karzinom) vs. 35,4 % (Adenokarzinom). Das mediane Überleben wurde noch gar nicht erreicht in der nicht-invasiven Kohorte (mediane Follow-up-Zeit: 49,2 Monate) vs. 50,2 Monate bei vorab invasiven Karzinomen ($p < 0,001$). Verglichen mit duktalen Adenokarzinomen haben MZN-Karzinome eine sehr viel bessere Prognose und auch die Rate an positivem Lymphknotenbefall ist mit 18,5 % deutlich geringer als beim duktalen Adenokarzinom. Lymphknotenbefall ist der wichtigste Prädiktor für das Gesamtüberleben (HR 2,2; $p < 0,001$) mit 81,4 Monaten (N-) vs. 16 Monaten (N+).

Patienten mit invasivem Adenokarzinom sind signifikant älter und eher männlich, obwohl insgesamt MZNs eindeutig eine weiblich dominierte Entität sind (76,3 %). Während bei den zwei anderen publizierten großen Studien (35,36)

der letzten Jahre die Zystengröße ein wichtiger Faktor für Malignität war, blieb der Unterschied in dieser Kohorte unter dem Signifikanzlevel (7 cm vs. 5,5 cm, p = 0,14).

Kommentar: Größere muzinöse zystische Neoplasien vor allem bei Männern, sollten operiert werden. Wenn hierdurch eine invasive Entartung verhindert werden kann, ist das Gesamtüberleben deutlich verbessert als bei einem fortgeschrittenen invasiven Stadium.

Invasive IPMN

Hinsichtlich der Therapie von langstreckigen Hauptgang-IPMNs untersuchten Blair und Kollegen, ob eine parenchymsparende Resektion der totalen Pankreatektomie gleichwertig ist **(37)**. Sie kommen bei der Analyse von 127 Patienten mit Resektion eines nicht-invasiven, diffusen Hauptgang-IPMN zu dem Schluss, dass eine partielle Resektion nicht zu einer erhöhten Rezidivrate im Vergleich zu einer partiellen Resektion bei unifokalen IPMNs führt.

Das Rezidiv-Risiko im verbliebenen Pankreas nach IPMN-Resektionen untersuchten auch Tagikawa et al. in einer großen japanweiten Analyse **(38)**. Relaparotomien bei Rezidiv-IPMN sind selten und die vorliegende Studie ist mit 88 Rezidivoperationen die mit Abstand größte Fallserie. Immerhin 15 Pankreaskarzinome, 37 invasive IPMNs, 32 nicht-invasive und 4 andere Entitäten wurden histologisch detektiert. Es zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen dem initialen und dem Rezidivbefund: so waren 51 % primär und sekundär nicht-invasive IPMNs und 67,7 % primär und sekundär invasive IPMNs (Odds Ratio 5,3; p < 0,001). Jedoch beschränkt sich diese Korrelation nur darauf, denn unter den Rezidiven von initial nicht-invasiven IPMNs waren immerhin 9 Pankreaskarzinome (17,6 %) und 12 invasive IPMNs (23,5 %) sowie 6 Pankreaskarzinome (16,2 %) aus einem ursprünglich invasiven IPMN entstanden. Den Autoren zufolge begründet sich durch diese Ergebnisse eine systematische Follow-up-Untersuchung nach IPMN-Resektionen.

Ein Paper ist zum Stellenwert einer adjuvanten Chemotherapie nach Resektion von IPMN-Karzinomen erschienen. Choi et al. konnten in ihrer Kohorte keinen Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie nach einer invasiven IPMN-Resektion finden (39). Wie auch bei Studien, über die im letztjährigen Update berichtet wurde, irritiert das Ergebnis, dass eine Resektion ohne adjuvante Therapie mit einem besseren Überleben assoziiert sei. Hier scheint die höhere Rate an adjuvanten Therapien bei Patienten mit positivem Lymphknotenbefall, die per se ein schlechteres Überleben haben, die Erklärung zu sein.

Kommentar: Eine parenchymsparende Operation, bei nicht-invasiven IPMNs, ist bei nicht erhöhtem Rezidivrisiko im Vergleich mit unifokalen IPMNs möglich. Die möglichen Vorteile einer adjuvanten Chemotherapie bei Patienten mit einem resezierten invasiven IPMN lässt sich nur durch eine randomisiert kontrollierte Studie klären. Alle bisher publizierten Fallserien hatten nur kleine Fallzahlen und waren durch einen zu hohen Anteil an Lymphknoten-positiven Patienten nicht repräsentativ. Die Ergebnisse dieser Studien sind kontrovers.

11.2 Leber/Galle

11.2.1 Benigne Gallenblasenerkrankungen

Schmerzreduktion nach Cholezystektomie

Die Indikationsstellung zur Cholezystektomie variiert in Details, wenn man Einblick in verschiedene internationale Leitlinien nimmt (40,41). In der deutschen S3-Leitlinie stellt die symptomatische Cholezystolithiasis eine eindeutige Operationsindikation dar **(42)**. So können zwar biliäre Komplikationen verhindert werden, jedoch leiden bis zu 40 % der cholezystektomierten Patienten nach wie vor an Schmerzen (43). Eine weitere Präzisierung der Patientenselektion für die Cholezystektomie ist demnach erforderlich, wenn man bei den Patienten auch Schmerzfreiheit erreichen möchte. Niederländische Chirurginnen und Chirurgen haben dieses Jahr im JAMA Surgery Ergebnisse zu genau diesem Thema veröffentlicht und Prädiktoren für die Schmerzfreiheit herausgearbeitet (44). Es wurden Daten aus zwei multizentrischen prospektiven Studien ausgewertet (SECURE-Studie und Success-Studie), die zwischen April 2014 und Juni 2019 in 25 niederländischen Krankenhäusern erhoben wurden. Insgesamt 1.561 Patienten mit symptomatischer unkomplizierter Cholezystolithiasis, definiert als Gallensteinerkrankung ohne Anzeichen einer komplizierten Cholezystolithiasis (biliäre Pankreatitis, Cholangitis, Steine des Hauptgallengangs oder Cholezystitis etc.), wurden eingeschlossen. Anhand der erhobenen Daten (Geschlecht, Alter, BMI, abdominelle Voroperationen, präoperativer VAS-Score, biliäre Symptomatik, und funktionelle gastrointestinale Symptome wie Übelkeit etc.) erfolgte die Erstellung eines multivariablen Regressionsmodells zur Vorhersage eines schmerzfreien Zustands oder einer klinisch relevanten Reduktion der Schmerzen nach der Operation. Der Prädiktoren-Algorithmus wurde anhand der 494 Patienten aus der Success-Studie entwickelt (1.067 Patienten zur Validierung des Algorithmus entstammten der SECURE-Studie). In dieser Kohorte erhielten 395 Patienten (80,0 %) eine Cholezystektomie. Nach der Operation gaben 225 Patienten (57,0 %) an, schmerzfrei zu sein, und 295 (74,7 %) berichteten über eine klinisch relevante Schmerzreduktion. Biliäre Koliken traten nur noch in ca. 5 % der Patienten auf. Der entwickelte Algorithmus zeigte, dass ein höheres Alter, keine abdominelle Voroperation und ein höherer präoperativer Schmerz-Score auf der visuellen Analogskala, eine Schmerzausstrahlung in den Rücken, eine Schmerzreduktion unter Analgetika, Übelkeit während der Koliken und die Abwesenheit von Sodbrennen unabhängige Prädiktoren für eine klinisch relevante Schmerzreduktion nach Cholezystektomie waren. Nach interner Validierung wurde eine gute Diskriminierung (C-Statistik, 0,80; 95 %-KI: 0,74–0,84) zwischen Patienten mit und ohne klinisch relevante Schmerzreduktion festgestellt. Auch die externe Validierung ergab eine gute Unterscheidung zwischen Patienten mit und ohne klinisch relevanter Schmerzreduktion (C-Statistik, 0,74; 95 %-KI: 0,70–0,78).

Kommentar: Das in dieser Studie validierte Modell kann insbesondere im Arzt-Patientengespräch helfen, die Indikation für die Cholezystektomie besser herauszuarbeiten und auf die Wahrscheinlichkeit einer Schmerzreduktion nach einer Cholezystektomie genauer eingehen zu können. Der erarbeitete Algorithmus kann als Eingabemaske online abgerufen werden und bietet so eine Visualisierung für das Arzt-Patientengespräch (https://gallbladder-research.shinyapps.io/SUCCESS/). Die Nutzung dieses Tools kann

Chirurginnen und Chirurgen bei der Entscheidung unterstützen, ob Patienten mit unkomplizierter Cholezystolithiasis von einer Cholezystektomie profitieren.

Prophylaktische Cholezystektomie nach Steinabgang

Für die prophylaktische Cholezystektomie nach Choledocholithiasis und erfolgter Steinextraktion sowie Papillotomie existiert hochgradige Evidenz (45,46). Auch der Zeitpunkt der Cholezystektomie ist in einer retrospektiven sowie randomisiert-kontrollierten Studie untersucht worden **(**47,**48)**. Darauf basierend empfiehlt die deutsche S3-Leitlinie, eine Cholezystektomie innerhalb von drei Tagen nach ERC und Steinextraktion durchzuführen (42). McCarty et al. haben in ihrer Meta-Analyse, die dieses Jahr in Annals of Surgery publiziert wurde, insgesamt 9 Studien mit 1.605 Patienten zu dieser Fragestellung ausgewertet, wovon 6 randomisiert kontrollierte Studien waren (49). Als primäre Endpunkte wurden die Mortalität, biliäre Komplikationen und die Notwendigkeit einer Cholezystektomie untersucht. 53,8 % (n = 864) der Patienten erhielten nach der Papillotomie zunächst keine Cholezystektomie. Sofern eine prophylaktische Cholezystektomie nicht durchgeführt wurde, zeigte sich ein statistisch signifikant erhöhtes Mortalitätsrisiko (Odds Ratio (OR) 2,56; 95 %-KI: 1,54–4,23; p < 0,0001). Patienten, die keine prophylaktische Cholezystektomie erhielten, entwickelten häufiger rezidivierende Gallenkoliken oder eine Cholezystitis (OR 5,10; 95 %-KI: 3,39–7,67; p < 0,0001). Das Risiko für eine biliäre Pankreatitis (OR 3,11; 95 %-KI: 0,99–9,83; p = 0,053) und Cholangitis (OR 1,49; 95 %-KI: 0,74–2,98; p = 0,264) unterschied sich nicht. Insgesamt benötigten 26 % (95 %-KI: 14–40) der Patienten, bei denen zunächst keine Cholezystektomie geplant war, im Verlauf eine Cholezystektomie.

Kommentar: Die randomisierten kontrollierten Studien, auf die sich die S3-Leitlinie hinsichtlich des Operationszeitpunktes bezieht, weisen recht kleine Fallzahlen auf. In dieser Meta-Analyse werden die Ergebnisse mit hoher Patientenzahl bestätigt. Somit sollte eine frühelektive Cholezystektomie nach Choledocholithiasis und endoskopischer Steinextraktion erfolgen.

11.2.2 Cholangiokarzinom

Postoperatives Leberversagen beim Cholangiokarzinom

Das postoperative Leberversagen (PHLF) bleibt nach großen Leberresektionen eine gefürchtete Komplikation, die mit hoher Morbidität und Mortalität einhergeht. Insbesondere Resektionen, die eine Gallengangsrekonstruktion erfordern, zeigen ein höheres Risiko für ein PHLF. In Deutschland liegt die Mortalitätsrate bei größeren Lebereingriffen bei ca. 10 % (50). Die Vorhersage eines PHLF für die optimierte Patientenselektion ist deshalb sehr wichtig. Hierfür kann die sogenannte zukünftige Plasma-Clearance-Rate von Indocyaningrün des verbleibenden Lebergewebes (ICGK-F) genutzt werden. Diese berechnet sich aus der Plasma-Clearance-Rate von Indocyaningrün multipliziert mit dem Anteil der verbleibenden Leber (berechnet via CT-Volumetrie). Dennoch ist der Wert allein unzureichend, um ein postoperatives Leberversagen sicher vorauszusagen (51). Die vorliegende Studie von Yamamoto et al. aus Japan hat in dieser Hinsicht den Nutzen des standardisierten Restlebervolumens beim Cholangiokarzinom und geplanten Major-Resektionen untersucht (52). Patienten, die sich zwischen 2002 und 2018 einer Major-Resektion mit extrahepatischer Gallengangsresektion unterzogen, wurden retrospektiv untersucht. Das Restlebervolumen wurde auf die Körperoberfläche (Berechnung mittels der DuBois-

Formel) normalisiert (53). Risikofaktoren für das klinisch relevante PHLF wurden mit besonderem Bezug auf das Restlebervolumen/Körperoberfläche ausgewertet. Es wurden insgesamt 289 Patienten eingeschlossen. 146 der 289 Patienten erhielten im Vorfeld der Operation eine Pfortaderembolisation. Die Pfortaderembolisation wurde durchgeführt, sofern der ICGK-F-Wert unter 0,05 oder das zukünftige Restvolumen der Leber auf unter 40 % volumetrisch geschätzt wurde. Zweiunddreißig Patienten (11,1 %) entwickelten ein PHLF, davon 25 mit einem PHLF Grad B und 7 Patienten mit Grad C. In der PHLF-Gruppe war das mediane Verhältnis aus Restlebervolumen/Körperoberfläche im Vergleich zu den Patienten ohne PHLF signifikant niedriger. Der optimale Grenzwert für das Verhältnis aus Restlebervolumen/Körperoberfläche zur Vorhersage eines PHLFs wurde in der ROC-Analyse auf 300 ml/m^2 festgelegt (AUC 0,699; Sensitivität 62,5 %; Spezifität 73,2 %). PHLF trat bei Patienten mit einem Restlebervolumen/Körperoberfläche-Verhältnis unter 300 ml/m^2 signifikant häufiger auf als bei denen mit einem Wert von 300 ml/m^2 oder mehr: 19/87 Patienten (22 %) vs. 13/202 (6,4 %) ($p < 0,001$). Die Mortalität war in der gesamten Studiengruppe niedrig (1,4 %). In der multivariablen Analyse wurden das Verhältnis aus Restlebervolumen zu Körperoberfläche unter 300 ml/m^2 ($p < 0,013$), eine zukünftige ICGK-F von weniger als 0,075 ($p = 0,031$) und ein Serumalbumin-Wert unter 3,5 g/dl ($p = 0,015$) als unabhängige Risikofaktoren für ein PHLF identifiziert. Anhand dieser Risikofaktoren wurden die Patienten in drei Untergruppen mit niedrigem (keine Faktoren), mittlerem (1–2 Faktoren) und hohem (3 Faktoren) Risiko für PHLF eingeteilt, mit PHLF-Raten von 1,8 %, 14,8 % bzw. 63 % ($p < 0,001$).

Kommentar: Bei der Planung einer Major-Resektion der Leber ist die Patientenselektion anhand von CT-Volumetrie und Bestimmung der Leberfunktion anhand der ICG-Clearance-Rate maßgeblich. Die Autoren stellen hier mit dem Verhältnis aus Restlebervolumen zur Körperoberfläche einen weiteren Prädiktor für das postoperative Leberversagen beim Cholangiokarzinom vor. Die Studie zeigt, dass zusammen mit dem Serum-Albumin und der modifizierten ICG-Messung (ICG Clearance-Rate der verbleibenden Leber) ein neues, starkes Tool in der Leberchirurgie zur Verfügung steht, um Patienten sinnvoll zu stratifizieren. Sicherlich bedarf der Risikoscore weiteren Evaluationen insbesondere mit einem europäischen Patientengut.

Sicherheitsabstände beim perihilären Cholangiokarzinom

Die R0-Resektion ist das angestrebte Ziel in der Tumorchirurgie. Vor allem beim perihilären Cholangiokarzinom ist aber die Resektion technisch meist äußert komplex und der Einfluss der R0-Resektion, insbesondere auf den radialen Absetzungsrand (RM) bezogen, wenig untersucht. Für den Absetzungsrand an den Gallenwegen (duktaler Absetzungsrand) liegen bereits einige Arbeiten vor **(54**,55**)**. Die Zentrumsstudie aus Nagoya, Japan hat an einem Patientenkollektiv den prognostischen Wert des radialen Absetzungsrandes (hepatisch und Lig. hepatoduodenale) retrospektiv analysiert und die Ergebnisse dieses Jahr in Annals of Surgery publiziert **(56)**. Patienten, die zwischen 2001 und 2014 eine Major-Resektion wegen eines perihilären Cholangiokarzinoms erhielten, wurden in die Studie eingeschlossen. Die Operationsresektate wurden in Formalin fixiert, axial feinschichtig (5 mm) lamelliert und mit H&E für die histologische Untersuchung gefärbt. Ein positiver Resektionsrand wurde bei Nachweis von Tumorzellen entweder im Bereich der hepatischen Transsektionsebene oder am Absetzungsrand zum Lig. hepatoduodenale hin festgelegt. Ein positiver duktaler Absetzungsrand mit Tumorzellen wurde als R1-Resektion definiert, ein

Carcinoma in situ an dieser Stelle wurde als R0 gewertet. Die Präparate wurden verblindet durch einen Pathologen untersucht. Insgesamt wurden 576 Patienten mit einer Major-Resektion und extrahepatischer Gallengangsresektion in die Analyse eingeschlossen. 98 Patienten wurden auf Grund von pM1-Status, R2-Resektion oder perioperativer Mortalität nicht weiter ausgewertet. Eine rechtsseitige Hemihepatektomie wurde am häufigsten durchgeführt (n = 161; 33,7 %), gefolgt von der Hemihepatektomie links (n = 153; 32,0 %), der erweiterten Hemihepatektomie links (n = 124; 25,9 %), der erweiterten Hemihepatektomie rechts (n = 31; 6,5 %), der zentralen Bisegmentresektion (n = 6; 1,3 %) sowie nicht weiter definierten Leberresektionen (n = 3; 0,6 %). Von den ausgewerteten 478 Patienten hatten 85 (17,8 %) eine R1-Resektion. Davon hatten 37 nur einen positiven radialen Absetzungsrand, 33 nur einen positiven duktalen Absetzungsrand und die restlichen 15 Patienten hatten sowohl einen positiven radialen als auch duktalen Absetzungsrand. Somit hatten insgesamt 52 (61,2 %) Patienten einen positiven radialen Absetzungsrand. Ein positiver radialer Absetzungsrand trat zum Ligamentum hepatoduodenale hin (n = 32) häufiger auf als im Bereich der hepatischen Transektionsebene (n = 20). Ein positiver radialer Absetzungsrand in der Lebertranssektionsebene war bei der Hemihepatektomie links häufiger als bei anderen Major-Resektionen (9,2 % vs. 1,9 %; p < 0,001). Ein positiver radialer Absetzungsrand zum Ligamentum hepatoduodenale war bei der Hemihepatektomie links häufiger als bei der rechtsseitigen Hemihepatektomie (8,7 % vs. 3,6 %; p = 0,031). Der mediane Nachbeobachtungszeitraum lag bei 9,4 Jahren. Das Gesamtüberleben der Kohorte betrug 58,1 % nach 3 Jahren und 44,1 % nach 5 Jahren mit einer medianen Überlebenszeit von 3,9 Jahren. Das mediane Überleben der Patienten mit positivem radialen Absetzungsrand war schlechter als das der R0-resezierten Patienten (2,1 vs. 4,9 Jahre, p < 0,001; HR 2,06; 95 %-KI: 1,49–2,84). Zwischen den Patienten, die entweder einen positiven radialen oder duktalen Absetzungsrand hatten, ergab sich kein Unterschied für das mediane Überleben (2,1 vs. 2,1 Jahre; p = 0,583; HR 1,14; 95 %-KI: 0,74–1,82). Auch für die Resektionsart ergab sich kein Unterschied hinsichtlich des Überlebens. In der multivariaten Analyse waren ein positiver Absetzungsrand (radial und duktal), N1-Status sowie eine Gefäßinvasion unabhängige Prognosefaktoren für das Überleben.

Kommentar: Ein negativer, radialer Absetzungsrand im Bereich der Leber sowie des Lig. hepatoduodenale ist ebenso wichtig für das Überleben der Patienten wie die R0-Resektion im Bereich der Gallengänge. Um die Identifikation der einzelnen Ebenen für den Pathologen zu erleichtern und um eine präzise Beurteilung des R-Status zu ermöglichen, ist eine gute Zusammenarbeit zwischen Chirurgen und Pathologen gefragt. Insbesondere bei der Hemihepatektomie links war häufig der radiale Absetzungsrand im Bereich der Leber positiv; anatomisch bedingt muss man hier sehr nahe am Hilus präparieren, da der rechte Gallengang erhalten werden muss. Dies sollte der Leberchirurg im Hinterkopf behalten und bei entsprechender Leberfunktion eine erweiterte Hemihepatektomie links erwägen. Auch trat bei der Hemihepatektomie links häufiger ein R1-Status im Bereich des Lig. hepatoduodenale auf; die Autoren weisen auf die anatomische Nähe der rechten Leberarterie zum Hilus und ein entsprechendes Risiko für eine Tumorinfiltration in diesem Bereich hin.

11.2.3 Hepatozelluläres Karzinom

Langzeitüberleben bei erneuter Resektion beim HCC

Für Patienten mit einem hepatozellulären Karzinom (HCC) ist die Leberresektion eine kurative Therapieoption mit einer signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens **(57)**. Allerdings ist mit einer hohen Rezidivrate zu rechnen (58). Je nach Rezidivmuster stehen hierbei bislang verschiedene Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung: ablative Therapien (Radiofrequenzablation, perkutane Ethanol-Injektion, Mikrowellenablation etc.), transarterielle Therapien (z. B. TACE), die systemische medikamentöse Therapie (z. B. Sorafenib) oder die Leberransplantation. Yoh et al. untersuchten nun beim HCC-Rezidiv das langfristige Outcome einer erneuten Operation nach einer bereits erfolgten R0/R1-Leberresektion (durchgeführt an 982 Patienten zwischen 1995 und 2014) **(59)**. Anhand von 128 eingeschlossenen Patienten wurde der prognostische Wert eines Wiederholungseingriffs mit der Gruppe ohne nochmalige chirurgische Intervention (548 Patienten) verglichen. In der direkten Gegenüberstellung führte eine erneute Operation zu einer signifikanten Verlängerung der medianen Gesamtüberlebenszeit (92,9 Monate vs. 47,8 Monate; $p < 0{,}001$). Darüber hinaus wurde für diese Gruppe ein signifikant längeres medianes 5-Jahres-Überleben nach Wiederauftreten der Erkrankung (55,1 % vs. 26,9 %, $p < 0{,}001$) erhoben. In den Subgruppenanalysen der verschiedenen Rezidivmuster zeigte sich auch ein Überlebensvorteil nach 5 Jahren Follow-up für die Nachresektion, sofern möglich (intrahepatisch: 73,8 % vs. 37,2 %; extrahepatisch: 30,0 % vs. 0,0 %, intrahepatisch plus extrahepatisch: 33,2 % vs. 11,1 %; jeweils $p < 0{,}001$). In der multivariaten Analyse wurde dabei eine erneute Resektion als unabhängiger prognostischer Faktor für ein besseres Überleben bei einem Rezidiv identifiziert ($p < 0{,}001$). Zusammenfassend führt somit bei ausgewählten Patienten mit rezidivierendem HCC die wiederholte Operation zu einem Vorteil im Gesamtüberleben.

Kommentar: Die chirurgische Re-Resektion stellt bei ausgewählten HCC Patienten eine gute Therapieoption dar, die mit einer deutlichen Überlebenszeitverlängerung assoziiert ist.

Leberresektion vs. ablative Verfahren beim HCC

Vor dem Hintergrund der vielfältigen Therapiemöglichkeiten beim HCC verglichen Shin et al. in ihrer Metaanalyse die onkologischen Ergebnisse der chirurgischen Leberresektion mit denen von lokalen Ablationstherapien wie der Radiofrequenzablation (RFA), der RFA plus transarterieller Chemoembolisation (TACE) und der Mikrowellenablation (MWA) beim HCC (innerhalb der Milan-Kriterien) (60). Hierbei sind insgesamt über 5.600 Patienten (Leberresektionen: $n = 2.865$; Ablationstherapien: $n = 2.764$) aus 7 randomisierten Kontrollstudien und 18 nicht-randomisierten Studien eingeschlossen worden. In Hinsicht auf das Gesamtüberleben (primärer Endpunkt) zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Leberesektion und der RFA. Der sekundäre Endpunkt, das 5-Jahre-rezidivfreie Überleben, war hingegen für die Leberresektion signifikant besser als für die RFA (HR 0,75; 95 %-KI: 0,62–0,92; $p = 0{,}006$). Die RFA-Gruppe zeigte zudem eine höhere Rate an Lokalrezidiven als die Leberresektionen, während die Komplikationen nach der Behandlung und die Länge des Krankenhausaufenthalts signifikant geringer waren. Des Weiteren ist in den randomisierten Kontrollstudien die Leberresektions-Gruppe mit einem besseren Gesamt- sowie rezidivfreien Überleben assoziiert verglichen mit der RFA plus

TACE. Bezüglich der Mikrowellenablation war diese in Bezug auf das Gesamt- und rezidivfreie Überleben mit der Leberresektion vergleichbar, allerdings einhergehend mit einer höheren Lokalrezidivrate. Abschließend zeigte sich in einer Metaanalyse der Mehrfachbehandlungsmodalitäten mit dem sogenannten P-Score die Leberresektion im Ranking mit der höchsten Hazard Ratio hinsichtlich des 5-Jahres-rezidivfreien-Überlebens (P-Score: 0,9040; HR: 0,64; 95 %-KI: 0,56–0,74). Zusammenfassend legt diese Übersichtsarbeit von Shin et al. dar, dass bei selektierten Patienten mit HCC die Leberresektion ein signifikant besseres Outcome bezüglich der Rezidivrate erzielt als lokale Ablationsverfahren.

Kommentar: Shin et al. versuchen mit ihrer Übersichtsarbeit die beste Evidenz für die optimale Behandlungsstrategie für das HCC darzulegen. Da randomisierte und nicht-randomisierte Studien gepoolt wurden, sind die Ergebnisse unter Vorbehalt zu betrachten, da ein hohes Potenzial für etwaige Bias und eine Heterogenität der Grunddaten vorliegt. Auch für die Ablationsverfahren liegen nur limitierte Ergebnisse vor (61). Die Studie zeigt, dass lokale Ablationstherapien hinsichtlich des Gesamtüberlebens mit der Leberresektion vergleichbare Ergebnisse erreichen, aber eine vollständige Tumorkontrolle nicht sicher gewährleisten. Trotz dem Nachteil einer höheren Invasivität und potenzieller Morbidität hat die Leberresektion langfristig betrachtet einen entscheidenden Vorteil im Hinblick auf die Rezidivrate.

Lobus caudatus-Resektion beim HCC

Aufgrund der besonderen anatomischen Lage des Lobus caudatus (Segment I) ist die chirurgische Resektion des HCC in diesem Bereich eine technisch anspruchsvolle Operation. Dabei mangelt es weiterhin an Standardisierungen der spezifischen operativen Verfahren, zumal die anatomische Nomenklatur dieses Leberlappens über die Jahre hinweg unterschiedlich definiert wurde (62). Takayama et al. schlagen daher einen Algorithmus zur Resektion des HCC mit Ursprung im Lobus caudatus vor, der auf der Sublokalisation und Größe des Tumors sowie der Leberfunktion basiert **(63)**. Hierfür wurde der Lobus caudatus nach Kumon et al. (64) in drei Abschnitte eingeteilt: der „Spiegel"-Anteil, der „process"-Anteil und der „cavale"-Anteil (Grenze zwischen dem „Spiegel"/ „cavalen"-Anteil ist das Arantiusligament, die zwischen „process"-/„cavalem"-Anteil der rechte Pfortaderstiel). Von den Autoren wurde als intrahepatische rechte Grenze des Lobus caudatus die hintere Fläche der rechten Lebervene in situ definiert, um eine Abgrenzung von den Segmenten VII und VI zu ermöglichen. Im Falle eines HCC im „Spiegel"- sowie „process"-Anteil wurde die Teilresektion priorisiert (n = 58), wohingegen die Totalresektion bei einem HCC im „cavalen"-Anteil vorgenommen wurde (n = 43). Die insgesamt neun Operationsmethoden wurden in Abhängigkeit von der Leberfunktion in der Kombination mit einer angrenzenden Segmentresektion bzw. Hemihepatektomie über einen dorsalen- oder ventralen-Approach durchgeführt (65). Die Totalresektion beinhaltete dabei die en-bloc-Entfernung aller drei Abschnitte, dementsprechend führte diese im direkten Vergleich zur Teilresektion zu einem signifikant höheren Blutverlust (590 ml vs. 356 ml; p = 0,002) und zu einer längeren Operationsdauer (504 min vs. 385 min; p < 0,001). Nach einem medianen Follow-up von 2,6 Jahren betrugen bei allen 201 Patienten die 5-Jahres-Gesamt- und rezidivfreie Überlebensrate 57,3 % bzw. 15,3 % und die mediane Überlebensdauer 6,3 Jahre (95 %-KI: 4,6–7,3) bzw. 1,8 Jahre (95 %-KI: 1,4–2,1). Das Ausmaß der Resektion (Teil- oder Totalresektion) führte zu keinem signifikanten Unterschied

im Gesamtüberleben (71,2 % vs. 54,0 % nach 5 Jahren; p = 0,213), im rezidivfreien Überleben (6,1 % vs. 17,1 %; p = 0,897) sowie in der Morbidität. In der Subgruppenanalyse zeigte der Resektionsrand (negativ vs. positiv) einen signifikanten Unterschied (58,0 % vs. 45,6 %; p = 0,034), während die Tumorlokalisation („Spiegel"-/„process"-Anteil vs. „caval"-Anteil) in dieser Hinsicht grenzwertig zu beurteilen ist (63,4 % vs. 49,1 %; p = 0,054). Bei der Cox-Analyse waren die wichtigsten Determinanten für das Überleben das Vorhandensein von Ösophagusvarizen (HR 2,0; 95 %-KI: 1,1–3,4; p = 0,008) und die Gefäßinvasion (HR 1,7; 95 %-KI: 1,0–3,1; p = 0,026). Für ein HCC-Rezidiv zeigten sich das Vorliegen multipler Tumore (HR 2,2; 95 %-KI: 1,4–3,4; p < 0,001) und Alkoholkonsum (HR 1,5; 95 %-KI: 1,0–2,2; p = 0,035) als unabhängige Einflussfaktoren.

Kommentar: Takayama et al. versuchen mit ihrem Algorithmus einen (internationalen) Standard für fundierte Leitlinien für die HCC-Resektion des Lobus caudatus zu etablieren. Aufgrund der schwer zugänglichen anatomischen Lage des Lobus caudatus (insb. „cavale"-Anteil) tief dorsal in direkter Nachbarschaft zu den Lebervenen ist die chirurgische Sicherheit ein wichtiger Aspekt. Mit Einhaltung der vorgestellten Strategie können niedrige perioperative Komplikationen mit akzeptablen Morbiditätsraten erreicht werden.

11.2.4 Kolorektale Lebermetastasen

No-touch-Technik bei kolorektalen Lebermetastasen

Die Resektion kolorektaler Lebermetastasen ist zwar ein kurativer Therapieansatz, er geht aber auch mit einer hohen Rezidivrate einher (66). Als eine mögliche Ursache hierfür wird die manuelle Mobilisation der Leber und die hierdurch induzierte Tumorzellaussaat als Ursache einer erhöhten hämatogenen Dissemination von Tumorzellen diskutiert (67). Insbesondere bei der Hemihepatektomie rechts erfolgt initial die Mobilisation des rechten Leberlappens aus dem Retroperitoneum. Im Gegensatz dazu erfolgt bei der anterioren Resektion vor der Parenchymdurchtrennung keine vorherige chirurgische Mobilisierung der Leberlappen. Durch die geringere mechanische Manipulation (No-Touch-Isolations-Technik) soll theoretisch eine hämatogene Aussaat von Tumorzellen verhindert werden. Für das HCC wurden bereits Studien publiziert, die einen Überlebensvorteil für die anteriore Resektion nachweisen konnten (68). Rahbari et al. untersuchten in ihrer Studie die Effektivität des anterioren Zugangs beim Vorhandensein von kolorektalen Lebermetastasen in einer randomisiert-kontrollierten Studie **(69)**. Prospektiv wurden 80 Patienten (60/40 % Männer/Frauen; mittleres Alter von 61 Jahren) zwischen Februar 2003 und März 2012 eingeschlossen, die eine (erweiterte) Hemihepatektomie rechts erhielten. Primärer Endpunkt war die Detektionsrate zirkulierender Tumorzellen aus Blut- und Knochenmarksproben. Als sekundäre Endpunkte waren die Operationszeit, die postoperative Morbidität bzw. Mortalität sowie das krankheitsfreie Überleben und das Gesamtüberleben erhoben worden. Die epidemiologischen und onkologischen Patientencharakteristika waren in beiden Kohorten miteinander vergleichbar. Hinsichtlich des primären Endpunkts, also der Detektionsrate zirkulierender Tumorzellen, ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten der beiden Studienarme. Das mediane Langzeitüberleben (73 Monate [95 %-KI: 42–104] vs. 55 Monate [95 %-KI: 35–75]; p = 0,43) sowie das mediane rezidivfreie Überleben (48 Monate [95 %-KI: 40–56] vs. 40 [95 %-KI: 28–52] Monate; p = 0,88) waren vergleichbar. Unabhängig vom Studienarm war das mediane Gesamtüberleben in Monaten aber bei Nachweis von CTCs signifikant

reduziert (46; 95 %-KI: 40–52 vs. 81; 95 %-KI: 54–107; p = 0,03). Gleiches gilt für das mediane krankheitsfreie Überleben in Monaten (40; 95 %-KI: 34–46 vs. 60; 95 %-KI: 46–74; p = 0,04). In der Cox-Regressionsanalyse war die Detektion von CTCs mit einem schlechteren Überleben assoziiert (HR 2,18; 95 %-KI: 1,09–4,37; p = 0,03). Im Studienarm mit anteriorer Resektion war eine durchschnittlich 50 Minuten längere Operationszeit beschrieben worden.

Kommentar: Mit der vorliegenden randomisiert-kontrollierten Studie wurde auf höchstem Evidenzniveau gezeigt, dass bei kolorektalen Lebermetastasen hinsichtlich dem Gesamtüberleben sowie rezidivfreien Überleben kein Unterschied bei der konventionellen Hemihepatektomie rechts im Vergleich zur anterioren Resektion besteht. Auf Grund einer Interimsanalyse, die eine frühere Beendigung der Studie erforderte, konnte statistisch nicht nachgewiesen werden, ob sich die Detektionsrate zirkulierender Tumorzellen bei der konventionellen vs. anterioren Hemihepatektomie rechts unterscheidet. Es wurde dennoch deutlich gezeigt, dass der Nachweis von zirkulierenden Tumorzellen mit einem schlechteren Überleben assoziiert ist. Somit besteht weiterhin die Notwendigkeit chirurgische Techniken sowie perioperative Therapien hinsichtlich des onkologischen Ergebnisses zu evaluieren und zu verbessern.

ALPPS verbessert das Überleben bei Patienten mit kolorektalen Metastasen

Im Jahr 2018 wurden die perioperativen Ergebnisse der skandinavischen LIGRO-RCT-Studie in Annals of Surgery publiziert. Patienten, die bei kolorektalen Lebermetastasen (CRLM) entweder eine ALPPS oder eine Zwei-Schritt-Operation erhielten, wurden hinsichtlich perioperativer Mortalität und Morbidität sowie Resektionsraten verglichen (70). Bei überlegener Resektionsrate und vergleichbarem perioperativen Outcome zeigte sich ein Vorteil für die ALPPS. Dieses Jahr wurden nun basierend auf der bereits publizierten Studienpopulation die Langzeitüberlebensdaten veröffentlicht (71). Gemäß Studienprotokoll wurden damals 100 Patienten mit CRLM und einem standardisierten Restlebervolumen von unter 30 %, die im Rahmen einer neoadjuvant intendierten Chemotherapie eine stabile Krankheit oder Regress hatten, in beide Studienarme ALPPS vs. zweizeitige Hepatektomie randomisiert. Sofern keine ausreichende Hypertrophie in der „zweizeitigen Hemihepatektomie“-Gruppe auftrat, war eine *rescue*-ALPPS möglich. Im „zweizeitigen Hemihepatektomie“-Arm war eine Pfortaderembolisation oder -ligatur möglich. Die erste radiologische Nachuntersuchung erfolgte etwa 4 Wochen postoperativ und dann nach 4, 8, 12, 18 und 24 Monaten. Nach der ersten Nachuntersuchung wurde eine adjuvante Chemotherapie begonnen, sofern dies die Patienten gesundheitlich tolerierten. Bei Patienten mit synchronem CRLM und dem Primärtumor *in situ* wurde eine Resektion des Primarius erwogen. Bei pulmonalen resektablen Filiae erfolgte auch hier die Resektion. Die Patienten wurden als tumorfrei eingestuft, wenn im CT/MRT kein Tumor nachweisbar war. Beide Studienarme waren vergleichbar bezüglich der Patientencharakteristika. Es zeigte sich kein Unterschied für die postoperativen Komplikationsraten sowie die 90-Tages-Mortalität (4/48 vs. 3/49; p = 0,68). Das mediane Follow-up lag bei 38 Monaten (34–42). 56 % der Patienten im ALPPS-Arm waren zu diesem Zeitpunkt noch am Leben und 33 % im „zweizeitigen Hemihepatektomie“-Arm (p = 0,025). Bei der ersten postoperativen Nachuntersuchung nach 4 Wochen waren 37/48 Patienten, die mit ALPPS behandelt wurden, hepatisch tumorfrei und 28/49 Patienten, die eine zweizeitige Hemihepatektomie erhielten (p = 0,028). Die mediane Überlebens-

zeit für Patienten, die mit ALPPS behandelt wurden, betrug 46 Monate im Vergleich zu 26 Monaten für Patienten, die eine zweizeitige Hemihepatektomie erhielten (p = 0,028). Die Resektionsrate nach dem Intention-to-treat-Prinzip betrug 92 % (44 Patienten) im ALPPS-Studienarm gegenüber 80 % (39 Patienten) im „zweizeitigen Hemihepatektomie"-Arm (p = 0,091), wobei hier 12 Patienten eine *rescue*-ALPPS erhielten. In der multivariaten Cox-Regressionsanalyse war eine ALPPS-Prozedur mit einem besseren Überleben assoziiert (HR 0,403; 95 %-KI: 0,18–0,9; p = 0,026).

Kommentar: Die Autoren der Studie sorgten ihre Patienten für ca. 3 Jahre nach und zeigen anhand ihrer Daten einen deutlichen Überlebensvorteil für Patienten, die bei CRLM eine ALPPS erhielten. Das Patientengut war gut vorselektiert (keine Leberzirrhotiker, keine schweren Komorbiditäten etc.). Zudem konnte in der ALPPS-Gruppe eine höhere Resektionsrate erreicht werden, was zur statistischen Überlegenheit in der Intention-to-treat-Analyse beigetragen haben könnte (bei der Auswertung der tatsächlich resezierten Patienten zeigte sich zwar weiterhin eine Tendenz, diese war jedoch nicht mehr statistisch signifikant).

11.2.5 Fortschritte in der Leberchirurgie

Perioperatives Management in der Leberchirurgie

Fortschritte bei den Operationstechniken und die perioperative Optimierung der Patientenkonstitution tragen zur Verringerung von Morbidität und Mortalität sowie zu kürzen Krankenhausaufenthalten in der Leberchirurgie bei. Die vorliegende randomisiert-kontrollierte Studie aus Kopenhagen, Dänemark wurde in Zusammenarbeit von Anästhesisten/-innen und Chirurgen/-innen durchgeführt **(72)**. In einem doppelverblindeten Setting erhielten Patienten des einen Studienarms eine hohe Dosis von Glucokortikoiden (10 mg/kg KG Methylprednisolon, Patienten der anderen Gruppe erhielten präoperativ Dexamethason 8 mg (Standarddosis zur postoperativen Übelkeitsprophylaxe). Alle Patienten wurden nach dem ERAS-Protokoll behandelt. Das primäre Outcome waren die Komplikationsraten (definiert nach dem Aldrete-Score (73)) im Aufwachraum bis zur Verlegung auf Normalstation. Der anästhesiologische Score umfasste dabei sechs Modalitäten: Sedierung, Sauerstoffsättigung, Blutdruck, Herzfrequenz, Schmerzen (in Ruhe) und Übelkeit. Als sekundäre Endziele wurden die 30-Tages-Mortalität sowie 30-Tage-Morbidität untersucht. Alle Patienten erhielten einen offenen leberchirurgischen Eingriff und die Gruppen waren bezüglich der Größe des Eingriffs vergleichbar. Insgesamt wurden 174 Patienten (88 in der Interventionsgruppe, 86 in der Vergleichsgruppe) randomisiert und analysiert. Das Durchschnittsalter lag bei 65 ± 12 Jahren, 67,2 % waren Männer; 31,6 % hatten keine schwerwiegenden Komorbiditäten und 25,3 % unterzogen sich einer größeren Leberresektion (mehr als 3 Segmente). Komplikationen traten im Aufwachraum bei 51 Patienten (58 %) in der Interventionsgruppe und 58 (67 %) in der Vergleichsgruppe auf (RR 0,86, 95 %-KI: 0,68–1,08; p = 0,213). Bei der Schmerzreduktion sowie Schmerzmittelgabe zeigte sich bei der Interventionsgruppe eine positive Tendenz, allerdings war diese nicht signifikant. Die mediane Dauer des Krankenhausaufenthalts betrug in beiden Gruppen lediglich 4 Tage (p = 0,160). Die Morbiditäts- und Mortalitätsraten nach dreißig Tagen waren in beiden Gruppen ähnlich. Nach offener Leberresektion reduziert eine hohe, präoperative Dosis mit Methylprednisolon die postoperative Komplikationsrate nicht im Vergleich zu einer Standarddosis.

Kommentar: Die Verbesserung des perioperativen Managements ist insgesamt wichtig, um eine hohe Morbidität- und Mortalität in der Leberchirurgie zu vermeiden. Auch wenn die präoperative Gabe von Glucokortikoiden (Dexamethason 8 mg) die Entzündungsreaktion nachweisbar reduziert, erzielt eine Cortison-Dosiserhöhung kein besseres Outcome. Daher sollte auf eine erhöhte präoperative Methylprednisolon-Gabe (10 mg/kg KG) in der Leberchirurgie verzichtet werden.

Enhanced Recovery After Surgery in der Leberchirurgie

Die Etablierung von ERAS-Programmen (Enhanced Recovery After Surgery) in der Chirurgie kann zu einer höheren Patientensicherheit und zu Kostenersparnissen führen (74). Die hier vorgestellte retrospektive Analyse, die am Universitätskrankenhaus von Lausanne in der Schweiz durchgeführt wurde, erfasste insbesondere die biologischen Auswirkungen des ERAS-Programms bei operierten Patienten (75). Eingeschlossen wurden Patienten, die zwischen 2010 und 2018 eine Leberoperation erhielten. Verglichen wurden Patienten, die vor und nach der ERAS-Einführung im Jahr 2013 operiert wurden (ERAS vs. Nicht-ERAS). Surrogatmarker für eine körperliche Stressreaktion wurden analysiert: Anzahl der weißen Blutkörperchen (WBC), C-reaktives Protein (CRP), Albumin-Konzentration und Hämatokrit. Die perioperativen Schwankungen wurden als Δ-Werte definiert, berechnet am postoperativen Tag (POD) 0 für Albumin und Hämatokrit 4–8 h nach der Operation und am POD 2 für die Leukozyten und CRP. Insgesamt wurden 541 Patienten eingeschlossen, davon 223 in der Nicht-ERAS-Gruppe und 318 in der ERAS-Gruppe. Die Gruppen waren vergleichbar, mit Ausnahme einer höheren Laparoskopierate (24,8 % vs. 11,2 %; $p < 0,001$) und mehr Major-Resektionen (47,5 % vs. 38,1 %; $p = 0,035$) in der ERAS-Gruppe. Die Patienten in der ERAS-Gruppe wiesen ein geringeres Δ im Verlauf der Leukozyten (2,00 vs. 2,75 g/l; $p = 0,013$), ΔCRP (60 vs. 101 mg/l; $p < 0,001$) und ΔAlbumin (12 vs. 16 g/l; $p < 0,001$) im Vergleich zur nicht-ERAS-Gruppe auf. Die multivariable Analyse identifizierte ERAS als den einzigen unabhängigen Faktor, der mit einem hohen ΔWBC-Wert (OR 0,65, 95 %-KI: 0,43–0,98; $p = 0,038$), ΔCRP (OR 0,41, 95 %-KI: 0,23–0,73; $p = 0,003$) und ΔAlbumin (OR 0,40, 95 %-KI: 0,22–0,72; $p = 0,002$) assoziiert war.

Kommentar: Im Vergleich zur konventionellen Behandlung war die Anwendung von *Enhanced Recovery After Surgery* (ERAS) mit einer verminderten Stressreaktion bei Patienten mit Leberresektion verbunden. Die beiden Gruppen hatten allerdings unterschiedliche Laparoskopie- und Major-Resektionsraten. So könnte die höhere Laparoskopierate in der ERAS-Gruppe die Stressreaktion abgeschwächt haben, während die höhere Rate an Major-Resektionen diese eher verstärken würde. Untergruppenanalysen von Patienten, die sich einer offenen Resektion unterzogen, zeigten jedoch ähnliche Ergebnisse. Insgesamt scheint hier natürlich das retrospektive Design der Studie mit einem Bias behaftet, allerdings ist nicht gesichert, dass bei der Einführung bzw. Vergleich von ERAS vs. Nicht-ERAS eine randomisiert-kontrollierte Studie zielführender wäre. Insgesamt kann man das ERAS-Programm für die Leberchirurgie empfehlen. Ein Nachteil entsteht hierdurch sicherlich nicht.

ALPPS vs. kombinierte Portal- und Lebervenenembolisation

Um die kurative Resektion von Lebertumoren für Patienten zu ermöglichen, die ein zu geringes zukünftiges Restlebervolumen und somit ein hohes Risiko für ein postoperatives Leberversagen haben, hat sich in den letzten Jahren in der

Leberchirurgie viel innovatives getan. Hier zu nennen ist die klassische Pfortaderembolisation mit der zweizeitigen Leberresektion, die ALPPS bzw. *rescue*-ALPPS bei zuvor erfolgter Pfortaderembolisation und die vielen chirurgischen Modifikationen der ALPPS, um die Patientensicherheit weiter zu erhöhen und eine finale Resektion der tumortragenden Leber zu gewährleisten. In der vorliegenden multizentrischen Studie aus Frankreich wurde retrospektiv eine weitere interventionelle Methode zur Leberaugmentation, die sogenannte „liver venous deprivation" (LVD) plus Resektion mit der ALPPS-Methode verglichen **(76)**. Bei der LVD handelt es sich um einen interventionellen Eingriff ähnlich der Pfortaderembolisation, nur das zusätzlich zur Pfortader simultan auch die entsprechenden Lebervenen embolisiert werden. Die Methode soll eine effizientere Hypertrophie der Leber mit einer ähnlichen Sicherheit wie die Pfortaderembolisation ermöglichen. Um dies zu testen, wurden zwischen 2011–2020 an 8 französischen Zentren 209 Patienten ausgewertet. Eingeschlossen wurden nur Patienten ohne Leberzirrhose und mit einer Mindestnachsorgezeit von 3 Monaten. Als primärer Endpunkt wurde die erfolgreiche Resektionsrate (Resektionsrate ohne 90-Tage-Mortalität) definiert, die nach dem Intention-to-treat-Prinzip analysiert wurde. Sekundäre Endpunkte waren die Hypertrophierate (relative Hypertrophie der verbleibenden Leber), Leberwachstumskinetik (berechnet als mittleres Tageswachstum) sowie intra- und postoperative Ergebnisse. Von den 209 Patienten hatten 124 eine *liver venous deprivation* im Median 37 (13–1.015) Tage vor der Operation, während 85 eine ALPPS mit einem Abstand zu Schritt 2 von im Median 10 (6–69) Tagen erhielten. ALPPS wurde meist bei kolorektalen Lebermetastasen durchgeführt, LVD bei kolorektalen Lebermetastasen und beim perihilären Cholangiokarzinom. Insgesamt wurde eine *rescue*-ALPPS 6x durchgeführt. Das Hypertrophieausmaß war mit beiden Methoden vergleichbar, jedoch hypertrophierte die Leber schneller bei der ALPPS. Die Resektionsrate lag bei 72,6 % (90/124) für *liver venous deprivation* + Resektion ± *rescue*-ALPPS (n = 6) vs. 90,6 % für ALPPS ($p < 0{,}001$). Patienten mit einer *liver venous deprivation* im Vorfeld erhielten weniger Major-Resektionen (≥ 5 Segmente). Die Operationsdauer, der Blutverlust und die Verweildauer (ohne die Zeit für die *liver venous deprivation* mit einzurechnen) waren bei *liver venous deprivation* geringer. Bei den 185 resezierten Patienten waren die Rate für Komplikationen (21,9 % für *liver venous deprivation* vs. 22,6 % für ALPPS; p = 1) sowie Mortalität (10 % vs. 9,4 %; p = 1) nach 90 Tagen vergleichbar.

Kommentar: Die Patienten, die eine simultane Embolisation der Pfortader sowie der Lebervenen (*liver venous deprivation*) erhielten, zeigten eine langsamere Hypertrophie und eine niedrigere Resektionsrate verglichen mit ALPPS-Patienten. Hierbei muss jedoch angemerkt sein, dass die Patienten mit einer *liver venous deprivation* eine höhere Anzahl an perihilären Cholangiokarzinomen aufwiesen. Dies kann eine Erklärung für die niedrigere Resektionsrate sein. Da die Gruppen sich hinsichtlich der Operationsindikationen statistisch nicht gleichen, ist es jedoch nicht möglich hinsichtlich der Patientenselektion für die jeweilige Methode eine valide Aussage zu treffen. Hierfür bedarf es weiterer Studien. Fazit dieser Studie ist auf jeden Fall, dass eine *liver venous deprivation* für Patienten im Vorfeld einer großen Leberoperation sicher durchführbar ist und insbesondere bei primären Lebertumoren zur Augmentation genutzt werden sollte. Insbesondere für kolorektale Lebermetastasen ist die ALPPS eine Operationsvariante, die bei effizienter Hypertrophie des verbleibenden Leberrestes, hohe Resektionsraten ermöglicht.

Präoperative Gabe von Glukokortikoiden senkt die Wundinfektionsrate bei Major-Leberresektionen

Bressan et al. von der University of Calgary, Kanada haben den Effekt einer präoperativen Gabe von Methylprednisolon 500 mg i. v. vs. Placebo (Ringer-Lösung) in einer doppelt verblindeten, randomisiert kontrollierten Studie untersucht (77). Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten, die eine elektive Major-Leberresektion (≥ 3 Segmente) zwischen 2013 und 2019 erhielten. Der primäre Endpunkt war die Rate der postoperativen Komplikationen innerhalb von 90 Tagen. Insgesamt wurden 151 Patienten randomisiert (Durchschnittsalter = 62,8 Jahre; 57 % Männer; BMI = 27,9). Hinsichtlich der Patientencharakteristika (Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index, präoperative Komorbiditäten, Leberfunktion, ASA-Klasse, präoperative Pfortaderembolisation) wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe festgestellt. 84/151 Patienten (56 %) erhielten eine (erweiterte) Hemihepatektomie. Der Lebereingriff wurde in 69 % der Fälle aufgrund von kolorektalen Lebermetastasen durchgeführt. Bei 18 % der Patienten lag ein hepatozelluläres Karzinom, bei 7 % nicht-kolorektale Lebermetastasen und bei 6 % ein intrahepatisches Cholangiokarzinom vor. Das Pringle-Manöver wurde bei 17,9 % aller Operationen durchgeführt. Die 90-Tagesmortalität lag bei 0,66 % (ein Patient verstarb bei einem Autounfall). Die durchschnittliche Komplikationsrate nach Clavien-Dindo lag bei 41 %. Die Gesamthäufigkeit der postoperativen Komplikationen unterschied sich zwischen den beiden Studienarmen signifikant und war in der Methylprednisolon-Gruppe signifikant geringer (31,2 % vs. 47,3 %; p = 0,042). Bei den Patienten im Glucokortikoid-Arm traten seltener Wundinfektionen im Bereich der Operationsstelle auf (6,5 % vs. 17,6 %; p = 0,036) und die Dauer des Krankenhausaufenthalts war signifikant kürzer (8,9 vs. 12,5 Tage; p = 0,015). Die postoperativen Bilirubin- und INR-Werte waren am 2. postoperativen Tag im Glucokortikoid-Arm signifikant niedriger (p = 0,03 bzw. 0,04).

Kommentar: Diese randomisierte kontrollierte Studie zeigt, dass insbesondere bei Major-Leberresektionen eine präoperative Gabe von Methylprednisolon die Wundinfektionsrate und die Gesamtkomplikationsrate senkt und hierdurch möglicherweise auch zu einem kürzeren Krankenhausaufenthalt führt. Allerdings kommen Steinthorsdottir et al. (72) in ihrer Studie, die auch in diesem Chirurgie Update vorgestellt wird, zu dem Schluss, dass eine Hochdosis Gabe von 10 mg/kg KG Methylprednisolon im Vergleich zu einer Niedrigdosis Gabe (8 mg Methylprednisolon) keinen Unterschied in der Komplikationshäufigkeit macht, wobei diese Studie andere primäre Endpunkte fokussierte. Im Vorfeld erschienene Studien zu diesem Thema sind in ihren Ergebnissen ebenso heterogen (78–80). Vergleicht man die Studien von Bressan et al. und Steinthorsdottir et al. so fällt auf, dass in der Ersteren nur Patienten eingeschlossen wurden, die eine Major-Resektion erhielten, wohingegen in der Studie von Steinthorsdottir nur ca. ein Viertel der Patienten eine Major-Resektion erhielten (am häufigsten wurden atypische Resektionen durchgeführt). Dies könnte den Effekt von Methylprednisolon in der Studie von Bressan et al. verstärkt haben. Weitere Studien mit größeren Fallzahlen und einer Selektion der Eingriffe müssen folgen, um den Einfluss von Methylprednisolon abschließend zu klären. Bei Major-Resektionen ist ein Effekt auf die Rate der Wundinfektionen zumindest in der hier vorliegenden Studie gezeigt worden.

11.3 Literatur

1. Liu, Q., et al., Novel Technique for Single-Layer Pancreatojejunostomy is Not Inferior to Modified Blumgart Anastomosis in Robotic Pancreatoduodenectomy: Results of a Randomized Controlled Trial. Ann Surg Oncol, 2021. 28(4): p. 2346-2355.

2. Wennerblom, J., et al., Reinforced versus standard stapler transection on postoperative pancreatic fistula in distal pancreatectomy: multicentre randomized clinical trial. Br J Surg, 2021. 108(3): p. 265-270.

3. El-Haddad, H.M., A.A. Sabry, and G.M. Shehata, Endoscopic versus percutaneous biliary drainage for resectable pancreatic head cancer with hyperbilirubinemia and impact on pancreaticoduodenectomy: A randomized controlled study. Int J Surg, 2021. 93: p. 106043.

4. Scheufele, F., et al., Effect of preoperative biliary drainage on bacterial flora in bile of patients with periampullary cancer. Br J Surg, 2017. 104(2): p. e182-e188.

5. Tangtawee, P., et al., Prospective randomized controlled trial of omental roll-up technique on pancreatojejunostomy anastomosis for reducing perioperative complication in patients undergoing pancreatoduodenectomy. J Hepatobiliary Pancreat Sci, 2021. 28(5): p. 450-456.

6. Andrianello, S., et al., Negative pressure wound therapy for prevention of surgical site infection in patients at high risk after clean-contaminated major pancreatic resections: A single-center, phase 3, randomized clinical trial. Surgery, 2021. 169(5): p. 1069-1075.

7. Javed, A.A., et al., Negative Pressure Wound Therapy for Surgical-site Infections: A Randomized Trial. Ann Surg, 2019. 269(6): p. 1034-1040.

8. Gleeson, E.M., et al., Failure to Rescue After Pancreatoduodenectomy: A Transatlantic Analysis. Ann Surg, 2021. 274(3): p. 459-466.

9. Nimptsch, U., et al., Nationwide In-hospital Mortality Following Pancreatic Surgery in Germany is Higher than Anticipated. Ann Surg, 2016. 264(6): p. 1082-1090.

10. Garg, P.K., et al., Endoscopic versus laparoscopic drainage of pseudocyst and walled-off necrosis following acute pancreatitis: a randomized trial. Surg Endosc, 2020. 34(3): p. 1157-1166.

11. van Brunschot, S., et al., Endoscopic or surgical step-up approach for infected necrotising pancreatitis: a multicentre randomised trial. Lancet, 2018. 391(10115): p. 51-58.

12. van Santvoort, H.C., et al., A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis. N Engl J Med, 2010. 362(16): p. 1491-502.

13. Beyer G, H.A., Michl P, Gress TM, Huber W, Algül H, Neesse A, Meining A, Seufferlein TW, Rosendahl J, Kahl S, Keller J, Werner J, Friess H, Bufler P, Löhr JM, Schneider A, Lynen P, Esposito I, Grenacher L, Mössner J, Lerch MM, Mayerle J, S3-Leitlieine Pankreatitis Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). 2021. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-003l_S3_Pankreatitis_2021-09.pdf.

14. Dumonceau, J.M., et al., Endoscopic treatment of chronic pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Updated August 2018. Endoscopy, 2019. 51(2): p. 179-193.

15. Lohr, J.M., et al., United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). United European Gastroenterol J, 2017. 5(2): p. 153-199.

16. Demir, I.E., et al., Pain mechanisms in chronic pancreatitis: of a master and his fire. Langenbecks Arch Surg, 2011. 396(2): p. 151-60.

17. Ceyhan, G.O., et al., Fate of nerves in chronic pancreatitis: Neural remodeling and pancreatic neuropathy. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2010. 24(3): p. 311-22.

18. Conroy, T., et al., FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. N Engl J Med, 2018. 379(25): p. 2395-2406.

19. Machairas, N., et al., The Impact of Neoadjuvant Treatment on Survival in Patients Undergoing Pancreatoduodenectomy With Concomitant Portomesenteric Venous Resection: An International Multicenter Analysis. Ann Surg, 2021. 274(5): p. 721-728.

20. Birrer, D.L., et al., Neoadjuvant Therapy for Resectable Pancreatic Cancer: A New Standard of Care. Pooled Data From 3 Randomized Controlled Trials. Ann Surg, 2021. 274(5): p. 713-720.

21. Casadei, R., et al., Neoadjuvant Chemoradiotherapy and Surgery Versus Surgery Alone in Resectable Pancreatic Cancer: A Single-Center Prospective, Randomized, Controlled Trial Which Failed to Achieve Accrual Targets. J Gastrointest Surg, 2015. 19(10): p. 1802-12.

22. Golcher, H., et al., Neoadjuvant chemoradiation therapy with gemcitabine/cisplatin and surgery versus immediate surgery in resectable pancreatic cancer: results of the first prospective randomized phase II trial. Strahlenther Onkol, 2015. 191(1): p. 7-16.

23. Jolissaint, J.S., et al., Local Control and Survival After Induction Chemotherapy and Ablative Radiation Versus Resection for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma With Vascular Involvement. Ann Surg, 2021. 274(6): p. 894-901.

24. de Rooij, T., et al., Minimally Invasive Versus Open Distal Pancreatectomy (LEOPARD): A Multicenter Patient-blinded Randomized Controlled Trial. Ann Surg, 2019. 269(1): p. 2-9.

25. van Hilst, J., et al., Laparoscopic versus open pancreatoduodenectomy for pancreatic or periampullary tumours (LEOPARD-2): a multicentre, patient-blinded, randomised controlled phase 2/3 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2019. 4(3): p. 199-207.

26. Scholten, L., et al., Outcomes After Minimally Invasive Versus Open Total Pancreatectomy: A Pan-European Propensity Score Matched Study. Ann Surg, 2021.

27. Wu, Y.H.A., et al., Ductal Dilatation of >/=5 mm in Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm Should Trigger the Consideration for Pancreatectomy: A Meta-Analysis and Systematic Review of Resected Cases. Cancers (Basel), 2021. 13(9).

28. Balduzzi, A., et al., Systematic review and meta-analysis of observational studies on BD-IPMNS progression to malignancy. Pancreatology, 2021.

29. Lee, B.S., et al., Long-term follow-up of branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasms with No change in first 5 Years of diagnosis. Pancreatology, 2021. 21(1): p. 144-154.

30. Marchegiani, G., et al., Progression vs Cyst Stability of Branch-Duct Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms After Observation and Surgery. JAMA Surg, 2021. 156(7): p. 654-661.

31. Puri, P.M., et al., Decision-Making for the Management of Cystic Lesions of the Pancreas: How Satisfied Are Patients with Surgery? J Gastrointest Surg, 2017.

32. Marinelli, V., et al., Psychological distress in patients under surveillance for intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: The "Sword of Damocles" effect calls for an integrated medical and psychological approach a prospective analysis. Pancreatology, 2020. 20(3): p. 505-510.

33. Wundsam, H.V., et al., Long-Term Quality of Life after Pancreatic Surgery for Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm. Eur Surg Res, 2021. 62(2): p. 80-87.

34. Ahmad, M., et al., Mucinous cystic neoplasms of the pancreas in the modern era. Experience with 707 patients. Am J Surg, 2020. 220(6): p. 1433-1437.

35. Postlewait, L.M., et al., Association of Preoperative Risk Factors With Malignancy in Pancreatic Mucinous Cystic Neoplasms: A Multicenter Study. JAMA Surg, 2017. 152(1): p. 19-25.

36. Crippa, S., et al., Mucinous cystic neoplasm of the pancreas is not an aggressive entity: lessons from 163 resected patients. Ann Surg, 2008. 247(4): p. 571-9.

37. Blair, A.B., et al., Should non-invasive diffuse main-duct intraductal papillary mucinous neoplasms be treated with total pancreatectomy? HPB (Oxford), 2021.

38. Takigawa, Y., M. Kitago, and J. Matsui, Independent predictors of secondary invasive pancreatic remnant tumors after initial resection of an intraductal papillary mucinous neoplasm: a nationwide large-scale survey in Japan. Surg Today, 2020. 50(12): p. 1672-1680.

39. Choi, M., et al., Role of postoperative adjuvant therapy in resected invasive intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: A multicenter external validation. J Hepatobiliary Pancreat Sci, 2021. 28(8): p. 671-679.

40. European Association for the Study of the Liver. Electronic address, e.e.e., EASL Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones. J Hepatol, 2016. 65(1): p. 146-181.

41. Overby, D.W., et al., SAGES guidelines for the clinical application of laparoscopic biliary tract surgery. Surg Endosc, 2010. 24(10): p. 2368-86.

42. Gutt, C., et al., [Updated S3-Guideline for Prophylaxis, Diagnosis and Treatment of Gallstones. German Society for Digestive and Metabolic Diseases (DGVS) and German Society for Surgery of the Alimentary Tract (DGAV) - AWMF Registry 021/008]. Z Gastroenterol, 2018. 56(8): p. 912-966.

43. van Dijk, A.H., et al., Restrictive strategy versus usual care for cholecystectomy in patients with gallstones and abdominal pain (SECURE): a multicentre, randomised, parallel-arm, non-inferiority trial. Lancet, 2019. 393(10188): p. 2322-2330.

44. Latenstein, C.S.S., et al., A Clinical Decision Tool for Selection of Patients With Symptomatic Cholelithiasis for Cholecystectomy Based on Reduction of Pain and a Pain-Free State Following Surgery. JAMA Surg, 2021. 156(10): p. e213706.

45. Heo, J., M.K. Jung, and C.M. Cho, Should prophylactic cholecystectomy be performed in patients with concomitant gallstones after endoscopic sphincterotomy for bile duct stones? Surg Endosc, 2015. 29(6): p. 1574-9.

46. Zargar, S.A., et al., Wait-and-see policy versus cholecystectomy after endoscopic sphincterotomy for bile-duct stones in high-risk patients with co-existing gallbladder stones: a prospective randomised trial. Arab J Gastroenterol, 2014. 15(1): p. 24-6.

47. Schiphorst, A.H., et al., Timing of cholecystectomy after endoscopic sphincterotomy for common bile duct stones. Surg Endosc, 2008. 22(9): p. 2046-50.

48. Reinders, J.S., et al., Early laparoscopic cholecystectomy improves outcomes after endoscopic sphincterotomy for choledochocystolithiasis. Gastroenterology, 2010. 138(7): p. 2315-20.

49. McCarty, T.R., et al., Role of Prophylactic Cholecystectomy After Endoscopic Sphincterotomy for Biliary Stone Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. Ann Surg, 2021. 273(4): p. 667-675.

50. Filmann, N., et al., Mortality after liver surgery in Germany. Br J Surg, 2019. 106(11): p. 1523-1529.

51. Yokoyama, Y., et al., The Predictive Value of Indocyanine Green Clearance in Future Liver Remnant for Posthepatectomy Liver Failure Following Hepatectomy with Extrahepatic Bile Duct Resection. World J Surg, 2016. 40(6): p. 1440-7.

52. Yamamoto, R., et al., Utility of remnant liver volume for predicting posthepatectomy liver failure after hepatectomy with extrahepatic bile duct resection. BJS Open, 2021. 5(1).

53. Du Bois, D. and E.F. Du Bois, A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. Nutrition, 1989. 5(5): p. 303-11; discussion 312-3.

54. Ribero, D., et al., Additional resection of an intraoperative margin-positive proximal bile duct improves survival in patients with hilar cholangiocarcinoma. Ann Surg, 2011. 254(5): p. 776-81; discussion 781-3.

55. Zhang, X.F., et al., The Impact of Intraoperative Re-Resection of a Positive Bile Duct Margin on Clinical Outcomes for Hilar Cholangiocarcinoma. Ann Surg Oncol, 2018. 25(5): p. 1140-1149.

56. Shinohara, K., et al., A Study on Radial Margin Status in Resected Perihilar Cholangiocarcinoma. Ann Surg, 2021. 273(3): p. 572-578.

57. Ho, M.C., et al., Surgery for Intermediate and Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Consensus Report from the 5th Asia-Pacific Primary Liver Cancer Expert Meeting (APPLE 2014). Liver Cancer, 2016. 5(4): p. 245-256.

58. Xu, X.F., et al., Risk Factors, Patterns, and Outcomes of Late Recurrence After Liver Resection for Hepatocellular Carcinoma: A Multicenter Study From China. JAMA Surg, 2019. 154(3): p. 209-217.

59. Yoh, T., et al., Surgery for Recurrent Hepatocellular Carcinoma: Achieving Long-term Survival. Ann Surg, 2021. 273(4): p. 792-799.

60. Shin, S.W., et al., Liver Resection Versus Local Ablation Therapies for Hepatocellular Carcinoma Within the Milan Criteria: A Systematic Review and Meta-analysis. Ann Surg, 2021. 273(4): p. 656-666.

61. Zhang, M., et al., Comparison of microwave ablation and hepatic resection for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. Onco Targets Ther, 2017. 10: p. 4829-4839.

62. Kogure, K., et al., Relation among portal segmentation, proper hepatic vein, and external notch of the caudate lobe in the human liver. Ann Surg, 2000. 231(2): p. 223-8.

63. Takayama, T., et al., Algorithm for Resecting Hepatocellular Carcinoma in the Caudate Lobe. Ann Surg, 2021. 273(6): p. e222-e229.

64. Kumon, M., Anatomical Study of the Caudate Lobe with Special Reference to Portal Venous and Biliary Branches Using Corrosion Liver Casts and Clinical Application. Liver Cancer, 2017. 6(2): p. 161-170.

65. Liu, P., et al., Choice of approach for hepatectomy for hepatocellular carcinoma located in the caudate lobe: isolated or combined lobectomy? World J Gastroenterol, 2012. 18(29): p. 3904-9.

66. de Jong, M.C., et al., Rates and patterns of recurrence following curative intent surgery for colorectal liver metastasis: an international multi-institutional analysis of 1669 patients. Ann Surg, 2009. 250(3): p. 440-8.

67. Weitz, J., et al., Detection of hematogenic tumor cell dissemination in patients undergoing resection of liver metastases of colorectal cancer. Ann Surg, 2000. 232(1): p. 66-72.

68. Liu, C.L., et al., Anterior approach versus conventional approach right hepatic resection for large hepatocellular carcinoma: a prospective randomized controlled study. Ann Surg, 2006. 244(2): p. 194-203.

69. Rahbari, N.N., et al., Anterior Approach vs Conventional Hepatectomy for Resection of Colorectal Liver Metastasis: A Randomized Clinical Trial. JAMA Surg, 2021. 156(1): p. 31-40.

70. Sandstrom, P., et al., ALPPS Improves Resectability Compared With Conventional Two-stage Hepatectomy in Patients With Advanced Colorectal Liver Metastasis: Results From a Scandinavian Multicenter Randomized Controlled Trial (LIGRO Trial). Ann Surg, 2018. 267(5): p. 833-840.

71. Hasselgren, K., et al., ALPPS Improves Survival Compared With TSH in Patients Affected of CRLM: Survival Analysis From the Randomized Controlled Trial LIGRO. Ann Surg, 2021. 273(3): p. 442-448.

72. Steinthorsdottir, K.J., et al., Preoperative high-dose glucocorticoids for early recovery after liver resection: randomized double-blinded trial. BJS Open, 2021. 5(5).

73. Aldrete, J.A. and D. Kroulik, A postanesthetic recovery score. Anesth Analg, 1970. 49(6): p. 924-34.

74. Hughes, M.J., S. McNally, and S.J. Wigmore, Enhanced recovery following liver surgery: a systematic review and meta-analysis. HPB (Oxford), 2014. 16(8): p. 699-706.

75. Gonvers, S., et al., Biological impact of an enhanced recovery after surgery programme in liver surgery. BJS Open, 2021. 5(2).

76. Chebaro, A., et al., Liver Venous Deprivation or Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy?: A Retrospective Multicentric Study. Ann Surg, 2021. 274(5): p. 874-880.

77. Bressan, A.K., et al., Preoperative Single-Dose Methylprednisolone Prevents Surgical Site Infections After Major Liver Resection: A Randomized Controlled Trial. Ann Surg, 2020. Publish Ahead of Print.

78. Richardson, A.J., J.M. Laurence, and V.W. Lam, Use of pre-operative steroids in liver resection: a systematic review and meta-analysis. HPB (Oxford), 2014. 16(1): p. 12-9.

79. Srinivasa, S., et al., Preoperative glucocorticoid use in major abdominal surgery: systematic review and meta-analysis of randomized trials. Ann Surg, 2011. 254(2): p. 183-91.

80. Li, H., Y. Wei, and B. Li, Preoperative steroid administration in liver resection: a systematic review and meta-analysis. Hepatogastroenterology, 2013. 60(121): p. 160-9.

12 HOT TOPIC: KRITISCHE FÄLLE/ KOMPLIKATIONEN

Nehmen Sie aktiv am Update teil und nutzen Sie die Chance des Live-Votings im Rahmen des Hot Topics „Kritische Fälle/Komplikationen“.

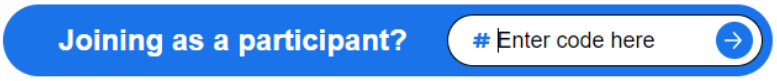
Wie freuen uns auf Ihre Teilnahme und wünschen viel Spaß beim Mitmachen!

Wie funktioniert das Live-Voting?

- Bitte öffnen Sie mit Ihrem Computer oder Smartphone das Online-Modul Slido und stimmen Sie mit ab.
- Das Live-Voting wird freigeschaltet, sobald die entsprechende Frage im Vortrag gestellt wird.

Variante 1: Über die Website

- Bitte öffnen Sie die Website: www.sli.do
- Geben Sie **#chirurgie** ein.



- Teilnehmende im Livestream finden alternativ den direkten Link unterhalb des Bildschirms.

Variante 2: Über den QR-Code

- Bitte scannen Sie mit Ihrem Smartphone oder Tablet den QR-Code.

Für Präsenzteilnehmende: Nutzen Sie gerne das WLAN im Saal:

Mannheim (04./05.03.):	WLAN: **2022_kw_09**	Passwort: **953146879**
Berlin (25./26.03.):	WLAN: **Bolle Festsäle**	Passwort: **Chirurgie22**

13 HOT TOPIC: BAUCHDECKENVERSCHLUSS UND NARBENHERNIEN – EVIDENZ UND PRAXIS (VIDEO)

Das Hot Topic ist nicht in einem Manuskript festgehalten, die Videos werden live auf dem Chirurgie Update präsentiert.

14 PROKTOLOGIE

14.1 Hämorrhoiden
14.1.1 Gesamt-Genom-Studie von 944.133 Personen liefert Einblicke in die Ätiologie bei hämorrhoidalen Erkrankungen
14.1.2 Gummibandligatur symptomatischer Hämorrhoiden: Eine alte Lösung für ein alltägliches Problem
14.1.3 Gummibandligatur versus Hämorrhoidektomie in der Behandlung von Hämorrhoiden zweiten und dritten Grades: Systematischer Review und Meta-Analyse von randomisiert kontrollierten Studien
14.1.4 Hämorrhoiden-Laserbehandlung mit zusätzlicher Naht-Pexie (HeLPexx): Eine neue wirksame Methode zur Behandlung hämorrhoidaler Erkrankungen
14.1.5 Ergebnisse einer doppelt-blinden randomisierten Studie zum Vergleich von Laser-Hämorrhoidoplastik mit der Naht-Mukopexie und Exzisions-Hämorrhoidektomie
14.1.6 Radiofrequenz-Thermokoagulation von Hämorrhoiden: Eine alternative Methode zur Behandlung innerer Hämorrhoiden
14.1.7 Topische Schmerztherapie nach Hämorrhoidektomie: Eine systematische Meta-Analyse randomisierter kontrollierter Studien
14.1.8 Interventionelle Methoden bei prolabierenden Hämorrhoiden: Eine Netzwerk-Meta-Analyse
14.1.9 Ein Update zur chirurgischen Behandlung von hämorrhoidalen Erkrankungen: Systematische Studie und Meta-Analyse
14.1.10 Europäische Gesellschaft für Koloproktologie: Leitlinie für das Hämorrhoidalleiden
14.1.11 Embolisation der Arteria rectalis superior bei blutenden inneren Hämorrhoiden

14.2 Analfisteln
14.2.1 Ausbildung sekundärer Analfisteln nach Inzision und Drainage eines perianalem Abszesses und Analyse der Risikofaktoren
14.2.2 Nadel-Aspiration versus Inzision beim akuten einfachen perianalen Abszess: Eine randomisierte kontrollierte Studie
14.2.3 Langzeitergebnisse der Laserablation des Fistelgangs bei Analfisteln: Eine wichtige Option für den Sphinktererhalt
14.2.4 Könnte FiLaC für die Behandlung von Analfisteln wirksam sein? Ein systematischer Review von Beobachtungsstudien und eine Metaanalyse
14.2.5 FiLaC und perianale Fisteln bei Morbus Crohn: Eine Pilotstudie mit 20 konsekutiven Patienten
14.2.6 Klinisches Ergebnis und Lebensqualität nach Grazilis-Muskeltransposition zum Fistelverschluss über einen 10-Jahres-Zeitraum
14.2.7 Grazilismuskel-Interposition zur Behandlung komplexer Analfisteln: Erfahrungen mit 119 konsekutiven Patienten
14.2.8 Video-assistierte Behandlung von Analfisteln versus Fistulektomie und Sphinkter-Rekonstruktion in der Behandlung hoch kryptoglandulärer Analfisteln: Eine randomisierte klinische Studie
14.2.9 Ist die Fistulotomie mit sofortiger Wiederherstellung des Sphinkters (FISR) eine Sphinkter-erhaltende Methode bei hohen Analfisteln? Systematisches Review und Metaanalyse

14.2.10 Follow-up-Studie zur Evaluierung der Langzeit-Sicherheit und Wirksamkeit von Darvadstrocel (Mesenchymale Stammzellen) bei Patienten mit perianalem fistulierendem Morbus Crohn: ADMIRE-CD-Phase-III-randomisierte kontrollierte Studie
14.2.11 Hyperbare Sauerstofftherapie für die Behandlung rektovaginaler Fisteln bei Patienten mit Morbus Crohn: Ergebnisse der HOT-REVA-Pilotstudie

14.3 Prolapserkrankungen
14.3.1 Meta-Analyse von laparoskopischer Netz-Rektopexie versus posteriore Naht-Rektopexie zur Behandlung eines manifesten Rektumprolaps
14.3.2 Naht-Rektopexie versus ventrale Netz-Rektopexie bei rektalem Vollwand-Prolaps und Intussuszeption: Systematischer Review und Meta-Analyse

14.4 Inkontinenz
14.4.1 Sakralnerven-Neuromodulation mit dem InterStim-System bei Stuhlinkontinenz: Ergebnisse einer prospektiven französischen multizentrischen Observationsstudie
14.4.2 Sakralnerven-Stimulation bei Patienten mit ileoanalem Pouch
14.4.3 Mittelfristige Ergebnisse der GateKeeper-Implantation bei Stuhl-inkontinenz
14.4.4 Implantierbare Prothesen bei Stuhlinkontinenz: Eine altersadaptierte retrospektive Kohorten-Analyse von GateKeeper versus SphinKeeper
14.4.5 Effektivität der SphinKeeper-Implantate in der Behandlung der Stuhl-Inkontinenz
14.4.6 SphinKeeper bei Stuhl-Inkontinenz: Ein vorläufiger Bericht
14.4.7 Erste Erfahrungen in UK mit den intersphinktären Implantaten von SphinKeeper bei Stuhlinkontinenz: Eine retrospektive klinische Untersuchung
14.4.8 Eine prospektive Studie zum Einsatz des SphinKeepers bei Stuhl-inkontinenz
14.4.9 Behandlung von Stuhlinkontinenz mit autologen, expandierten mesenchymalen Stammzellen: Ergebnisse einer Pilotstudie

14.5 Analfissur
14.5.1 Die Behandlung der chronischen Analfissur: Eine Machbarkeitsstudie zum Vergleich von Levorag mit Diltiazem 2 %
14.5.2 Kurzzeitergebnisse von Platelet-Rich-Plasma in der Behandlung einer chronischen Analfissur

14.6 Entleerungsstörungen
14.6.1 Klinische Ergebnisse der transanalen rektalen Stapler-Resektion (STARR) bei Outlet Obstipation: Ist STARR wirklich ein Star im Langzeit-Follow-up?
14.6.2 Gibt es einen Zusammenhang zwischen den subjektiven Beschwerden und der Bildgebung bei Stuhlentleerungsstörungen? Eine prospektive Untersuchung
14.6.3 Colon-Transit bei Patienten nach anteriorer Resektion: Eine prospektive Vergleichsstudie mit CT-Szintigraphie
14.6.4 Rektum-Entleerungsstörung: Europäischer Consensus zur operativen Therapie

14.7 Sonstiges
14.7.1 Chirurgische Behandlung anorektaler Melanome: Systematischer Review und Meta-Analyse
14.7.2 Behandlung HPV-assoziierter analer Läsionen bei HIV-positiven Patienten – chirurgische Abtragung versus Topische Therapie mit Imiquimod
14.7.3 Die kolorektale chirurgische Ausbildung in Europa und 20 Jahre Bestehen der EBSQ-Coloproctology-Prüfung
14.7.4 Ist die sterile Abdeckung bei perianalen Operationen notwendig? Erfahrung einer Klinik und Ergebnisse einer nationalen Umfrage

14.8 Literatur

Interessenkonflikte

Der Autor erklärt, dass er sich bei der Erstellung des Beitrages nicht von wirtschaftlichen Interessen leiten ließ. Er legt die folgenden potenziellen Interessenkonflikte offen: Keine.

14.1 Hämorrhoiden

14.1.1 Gesamt-Genom-Studie von 944.133 Personen liefert Einblicke in die Ätiologie bei hämorrhoidalen Erkrankungen

Hämorrhoidale Erkrankungen (HEM) treten bei einem großen Teil der Bevölkerung mit hoher Dunkelziffer auf, jedoch ist über die Krankheitsursachen, einschließlich vermuteter genetischer Disposition, zu wenig bekannt. Hier wird die bisher erste das gesamte Genom umfassende Studie (GWAS) zur Identifikation von genetischen Risikofaktoren für HEM durchgeführt.

Es wurde eine GWAS-Meta-Analyse von 218.920 Patienten mit HEM und 725 213 Kontrollpersonen europäischen Ursprungs durchgeführt. Unter Einsatz der gesamten WAS-Statistik wurden zahlreiche genetische Korrelationsanalysen zwischen HEM und anderen Merkmalen sowie kalkulierte, polygene HEM-Risikoscores (PRS) erarbeitet und deren Vererbungspotential in unabhängigen Datensätzen bewertet. Mithilfe funktionaler Erläuterungen von GWAS-Ergebnissen wurden HEM-Kandidatengene gefunden, deren unterschiedliche Ausprägungen und Beziehungen untereinander im HEM-Gewebe mithilfe von RNA-Sequenz-Analysen untersucht wurden. Die Lokalisierung der exprimierten Proteine an den ausgewählten Loci wurde mittels Immun-Histochemie vorgenommen.

Es konnten eine mäßige Erblichkeit und genetische Korrelation von HEM mit einigen anderen Erkrankungen des GI, der neuroaffektiven und kardiovaskulären Domänen demonstriert werden. Die HEM Risikoscores – validiert durch 180.435 Personen aus unabhängigen Datensätzen – ermöglichten eine Identifizierung der Risikopersonen, sie korrelierten mit niedrigerem Lebensalter bei der Entstehung sowie mit Rezidiveingriffen. Es wurden 102 unabhängige HEM-Risikoloci gefunden, die Gene tragen deren Ausprägungen in Blutbahn und GI-Gewebe angereichert sind, sowie mit der Entwicklung von glatten Muskeln, Epithel und Endothel und Morphogenese assoziiert sind. Netzwerk-Transskriptions-Analysen arbeiteten HEM-Gen-Koexpressions-Module heraus, die für die Entwicklung und Unversehrtheit der muskuloskelettalen und epidermischen Geweben relevant sind sowie für die Organisation der extrazellulären Matrix.

Hämorrhoidale Erkrankungen haben eine genetische Komponente, die Patienten für glattmuskuläre, Epithel- und Bindegewebsstörungen prädisponiert (1).

Kommentar: Als praktischer Koloproktologe hat man keine Ahnung von molekulargenetischen Untersuchungen und kann daher nur die Resultate lesen und staunen, was mit heutiger Computertechnik möglich ist. Diese DFG-geförderte Studie hat daher nicht weniger als 89 Autoren, die sich über die ganze Welt verteilen – also ein extremes Gesamtwerk. Die Publikation beschreibt einen Nachweis von genetisch determinierten Veränderungen – meist resultierend pathologisch – in der Entwicklung von glattmuskulären, epithelialen und bindegewebigen Geweben. Hieraus resultieren wiederum Individuen, die ein erhöhtes Risiko haben am Hämorrhoidalleiden zu erkranken.

14.1.2 Gummibandligatur symptomatischer Hämorrhoiden: Eine alte Lösung für ein alltägliches Problem

Ziel dieser prospektiven Studie ist die Ergebnisse bei Gummibandligatur (RBL) bei 2.635 konsekutiven Patienten mit Hämorrhoiden zweiten, dritten, und vierten Grades. Dargestellt werden auch die Schmerzrisikofaktoren und die Anwendbarkeit der Methode bei Patienten mit Leberzirrhose und portaler Hypertension.

Insgesamt 1.256 Patienten mit Hämorrhoiden zweiten, 1.159 dritten, und 220 vierten Grades wurden in die Studie eingeschlossen. 57 Patienten mit Hämorrhoiden hatten eine Leberzirrhose sowie eine portale Hypertension. Die RBL wurde unter Einsatz der St. Marks'-, McGinvey- und Saugligatoren durchgeführt. Bei 178 Patienten wurde eine Einzelligatur vorgenommen, bei 2.457 Patienten wurden synchrone multiple Ligaturen durchgeführt, mit einem Eingriff (272 Patienten) bzw. zwei (1.289) oder drei (896) Eingriffen.

Am Ende der Behandlung waren 86,8 % unserer Patienten asymptomatisch und 84,5 % waren noch 2 Jahre später symptomfrei. Bei insgesamt 593 Patienten traten Komplikationen auf. 30 mussten stationär behandelt werden, Schmerz war die häufigste Komplikation (16,16 %). Mehrfachligatur, niedriges Lebensalter, männliches Geschlecht, sowie externe Hämorrhoiden waren Risikofaktoren für Schmerz. RBL erwies sich bei 57 Patienten mit Koagulationsstörungen wegen einer Zirrhose als sicher. Bei 327 von 2.110 Patienten (15,49 %) traten symptomatische Rezidive auf, gefolgt von einer Wiederholungs-RBL in 219 und Operation in 108 Fällen.

RBL ist eine sichere und wirksame Methode zur Behandlung von Hämorrhoiden zweiten und dritten Grades. Sie kann ebenfalls in ausgewählten Fällen von Hämorrhoiden vierten Grades und Patienten mit Zirrhose und portaler Hypertension angewandt werden (2).

Kommentar: Nach konservativen Methoden und einer Sklerosierung ist die Gummibandligatur die am häufigsten eingesetzte Therapie beim Hämorrhoidalleiden – weit vor jeglicher operativen Maßnahme. Obige Arbeit zeigt zwar keine Neuigkeiten (3), aber sie bestätigt das in Deutschland in der Leitlinie empfohlene Vorgehen wissenschaftlich fundiert in einem großen Patientenklientel. Die sehr umfangreiche deutsche Leitlinie wird hier nicht im Detail vorgestellt, wird aber an dieser Stelle nachdrücklich empfohlen **(4)**.

14.1.3 Gummibandligatur versus Hämorrhoidektomie in der Behandlung von Hämorrhoiden zweiten und dritten Grades: Systematischer Review und Meta-Analyse von randomisiert kontrollierten Studien

Ziel dieser Studie war die Untersuchung des klinischen Ergebnisses bei Hämorrhoidektomie und Gummibandligatur in der Behandlung von Hämorrhoiden zweiten und dritten Grades.

Von Beginn der Literaturdatenbanken bis Mai 2018 wurde eine systematische Suche nach randomisierten klinischen Studien in Medline, Embase, Cochrane Library, Clinical trials.gov sowie der WHO International Trial Registry Platform durchgeführt und Gummibandligatur mit Hämorrhoidektomie bei Hämorrhoiden zweiten und dritten Grades verglichen. Primärergebnis war die Beschwerdefreiheit. Die Sekundärergebnisse umfassten postoperativen Schmerz, post-

operative Komplikationen, anale Kontinenz, Patientenzufriedenheit, Lebensqualität und Kosten des Gesundheitswesens abgeschätzt. Die PRISMA-Richtlinien (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses, PRISMA) wurden eingehalten.

Es wurden 324 Studien gefunden. 8 Studien erfüllten die Einschlusskriterien. Alle Studien waren methodologisch gesehen mäßig moderat. Die Ergebniskriterien waren unterschiedlich und nicht klar definiert. Die Beschwerdefreiheit war im Fall der Hämorrhoidektomie besser. Die Patienten hatten weniger Schmerz nach der Gummibandligatur. Es gab mehr Komplikationen (Blutung, Harnverhalt, anale Inkontinenz/Stenose) in der Hämorrhoidektomiegruppe. Die Patientenzufriedenheit war in beiden Gruppen gleich. Es fanden sich keine Daten zu Lebensqualität und Kosten des Gesundheitswesens, außer dass in einer Studie die Patienten nach Gummibandligatur früher zur Arbeit zurückkehrten.

Die Hämorrhoidektomie scheint eine bessere Beschwerdefreiheit zu ermöglichen jedoch auf Kosten von mehr Schmerz und Komplikationen. Es ist aber wegen der schlechten Qualität der analysierten Studien nicht möglich festzustellen, welche der beiden Methoden die beste Behandlung bei Hämorrhoiden zweiten und dritten Grades darstellt. Es sind weitere Studien mit dem Fokus auf klar definierten Ergebniskriterien notwendig, die auch die Sicht der Patienten und ökonomische Auswirkungen in Erwägung ziehen (5).

Kommentar: Eine weitere Publikation, die sich der Publikationen anderer bedient und hieraus eine Zusammenstellung der Ergebnisse erstellt. Die Kollegen wenden die strengen Kriterien der PRISMA-Richtlinien an. So reduziert sich die initiale Anzahl an Publikationen auf 8 randomisierte Arbeiten – kleiner Seitenaspekt: nur Arbeiten in Englisch wurden berücksichtigt! Insgesamt bestätigt auch diese Metaanalyse unsere deutschen Therapieempfehlungen. Da es aber nur sehr wenige Studien mit hoher Evidenz in der Proktologie gibt, wird der Wert an guten Beobachtungstudien umso wichtiger (2). Kosten werden zwar im Studiendesign angegeben, sind jedoch in keiner Publikation enthalten. Dass die Kosten der Gummibandligatur deutlich unter den Kosten einer Operation liegen ist unzweifelhaft und anderenorts belegt (6).

14.1.4 Hämorrhoiden-Laserbehandlung mit zusätzlicher Naht-Pexie (HeLPexx): Eine neue wirksame Methode zur Behandlung hämorrhoidaler Erkrankungen

Die Hämorrhoiden-Laserbehandlung mit zusätzlicher Naht-pexie (HeLPexx), bestehend aus einer Doppler-gesteuerten Hämorrhoiden-Dearterialisierung mittels Laser und einer zusätzlichen analen Mukopexie, ist eine neuartige nicht exzidierende Methode zur Behandlung von Hämorrhoiden. Ziel der vorliegenden Studie war die Beschreibung dieser Methode und die Darlegung der klinischen und der Langzeit-Ergebnisse.

Von Januar 2012 bis Februar 2018 wurde eine prospektive Studie bei Patienten mit Hämorrhoiden dritten Grades mittels HeLPexx durchgeführt. Die prä- und postoperativen Untersuchungen umfassten eine gründliche klinische Untersuchung, Obstipations- und Inkontinenz-Scores sowie einen Symptomfragebogen. Dieser wurde an alle Patienten vor der Operation und zu jedem Follow-up-Zeitpunkt ausgegeben um Blutung, Prolaps, manuelle Reposition, Beschwerden oder Schmerzen sowie Auswirkungen auf die Lebensqualität zu

evaluieren. Jedes Symptom hat einen Score zwischen 0 und 4, (0 keine Symptome und 4 tägliche Symptome). Die Summe der Scores für jedes Symptom bildete den Hämorrhoiden-Symptom-Score. Beschwerdefreiheit sowie Schmerz, Morbidität, Notwendigkeit einer weiteren medizinischen und/oder chirurgischen Therapie wurden ebenfalls verzeichnet.

170 konsekutive Patienten mit Hämorrhoiden dritten Grades wurden eingeschlossen [74 weiblich; mittleres Alter 49,5 (22–79) Jahre]. Die mediane Follow-up-Dauer betrug 36 (12–72) Monate. Die postoperative Morbidität umfasste Harnverhalt (7 Patienten, 4,1 %), Blutung, die keine Transfusion erforderte (1 Patient, 0,6 %) sowie Thrombosen von Hämorrhoiden (2 Patienten, 1,2 %). Der mittlere postoperative Schmerz-VAS-Score nach 1 Woche postoperativ betrug 1,8 ± 1,1 (0–5). 12 (7 %) Patienten benötigten eine Schmerzmedikation für mehr als 1 Woche postoperativ, keiner der Patienten berichtete irgendwelche Schmerzen am Ende der dritten Woche postoperativ. Der Hämorrhoiden-Symptom-Score verbesserte sich signifikant von 15,83 ± 3,04 auf 1,3 ± 2,4 ($p \leq 0001$) und zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung in allen Punkten. Rezidivierende Beschwerden, die eine weitere Behandlung erforderten, wurden bei 12 Patienten (7 %) festgestellt. Schwere chronische Obstipation vor dem Eingriff stellte sich als ein prädiktiver Faktor für das Versagen der Therapie heraus ($p = 0,04$).

HeLPexx scheint eine sichere und wirksame Methode für die Behandlung symptomatischer Hämorrhoiden zu sein. Weitere Studien sind notwendig, um diese Ergebnisse zu stützen (7).

Kommentar: Immer wieder und zunehmend technische Neuerungen drängen auf den Medizin-Markt, die nicht in erster Linie primär das Patientenwohl im Focus haben. Nachdem die HAL bzw. THD nicht zufriedenstellende Resultate zeigte, wurde diese ergänzt durch eine Pexie mittels direkter Naht – mit und ohne Doppler zeigte keinen Unterschied und war der konventionellen Hämorrhoidektomie unterlegen (8). So wurde an dieser Stelle schon vor Jahren über die Therapie von Hämorrhoiden mittels Laser berichtet (9,10). Da die Ergebnisse nicht optimal waren, wurde diese Technik nun wie Jahre zuvor die HAL bzw. THD mit einer Mukopexie ergänzt. Obige Resultate sind auch im Langzeitverlauf erstaunlich gut, so dass hier unbedingt eine höhere Evidenz anzustreben ist **(11)**. Ähnlich wie seinerzeit den Doppler stellt sich die Frage, ob es dann den Laser überhaupt noch braucht – diese Studie steht aber noch aus – daran besteht ja verständlicher Wiese auch kein Industrieinteresse.

14.1.5 Ergebnisse einer doppelt-blinden randomisierten Studie zum Vergleich von Laser-Hämorrhoidoplastik mit der Naht-Mukopexie und Exzisions-Hämorrhoidektomie

Gruppen-Studie war es, die Ergebnisse aus Laser-Hämorrhoidoplastik (LHP), Exzisions-Hämorrhoidektomie (EH) und Naht-Mukopexie (MP) miteinander zu vergleichen.

Die Eingriffe wurden Computer-randomisiert und geblindet durchgeführt in Bezug auf Patient, Operateur bzw. evaluierendem Chirurgen. Ausgeführt wurde die LHP mit einem zirkulären 1.470 nm Diodenlaser. Pro Hämorrhoide wurde bis zu 250 J Energie abgegeben. MP-Ligaturen wurden an sichtbar vergrößertem Hämorrhoidalgewebe platziert. Die Standard-EH wurde bis hin zum hämorrhoidalen Ansatz durchgeführt. Das Follow-up fand nach 1 sowie 6 Wochen und 1

Jahr statt. Ergebnisfaktoren waren rezidivierende Beschwerden, die eine Behandlung erforderten, Intensität und Dauer von Schmerz nach dem Eingriff, die Lebensqualität des Patienten, Stuhlinkontinenz sowie die subjektive Beurteilung der Behandlung durch den Patienten.

Insgesamt wurden 121 Patienten behandelt. Präoperativ waren die Gruppen ausgeglichen. Die LHP dauerte 15 Minuten (SD 5,6), die MP 16 Min. (SD 5,58) und die EH 29 Min. (SD 10,3). Die eine Behandlung erfordernde Rezidivrate betrug 0 % nach der EH, 10 % nach der LHP und 22 % nach der MP, $p = 0{,}004$. LHP und MP waren weniger schmerzhaft als die EH, $p < 0{,}001$. Patienten nach der LHP kehrten nach 15 Tagen zu normalen Aktivitäten zurück, nach der MP nach 22 Tagen und nach der EH nach 30 Tagen, $p < 0{,}001$. Die SF-36-Scores waren besser nach der EH. Die Symptome von Stuhlinkontinenz verbesserten sich in allen Gruppen. Die Patienten beurteilten die LHP besser als die EH und die MP.

Die Laser-Hämorrhoidoplastik ist eine sichere, minimal-invasive Option bei Hämorrhoiden, sie ist wirksamer als die MP und weniger effektiv als die EH **(11)**.

Kommentar: Eine sehr gute Publikation, die v. a. auf höchstem wissenschaftlichen Niveau durchgeführt wurde – so ist dann auch die Bias auf ein Minimum reduziert. Im Kurzzeitverlauf schneiden die Laser-OP und die Raffung ganz gut ab, aber im Langzeitverlauf ist dann die Hämorrhoidektomie doch beiden Alternativen überlegen. Hier muss aber auch die Selektion durch die Einschlusskriterien berücksichtigt werden, es wurden nur Hämorrhoiden 2. und 3. Grades eingeschlossen. Es findet sich auch keine Angabe der gescreenten Patienten im Verhältnis zu den eingeschlossenen Patienten – was auch eine versteckte Selektion sein könnte.

14.1.6 Radiofrequenz-Thermokoagulation von Hämorrhoiden: Eine alternative Methode zur Behandlung innerer Hämorrhoiden

Ziel dieser Studie war die Beschreibung der Erfahrungen mit Radiofrequenz-Thermokoagulation (RFT), insbesondere die Untersuchung von Symptomen und Lebensqualität (quality of life, QoL) von Patienten vor und nach dem Eingriff.

Zwischen April 2016 und April 2018 wurden 42 ambulante Patienten wegen innerer Hämorrhoiden mit RFT operiert. Die Hämorrhoiden wurden bis zum Analrand vorgezogen und mittels der Rafaelo-Methode behandelt, unter Vollnarkose und Einsatz der HPR45i-Sonde probe (F-Care-Systems). Vor dem Eingriff und während des Follow-ups wurde eine Beurteilung des Prolapsgrades mithilfe der Goligher-Skala vorgenommen; von Blutung, Verbesserung und Zufriedenheit mithilfe einer verbalen analogischen Skala; und von der Schwere der hämorrhoidalen Erkrankung mithilfe des HEMO-FISS-QoL-Fragebogens.

Im September 2018 wurden 39 Patienten (26 männlich, mittleres Alter 51 [22–77] Jahre) nach einem RFT-Eingriff befragt. Im Mittel wurden 4,296 Joule pro Patient appliziert. Nach einem mittleren Follow-up von 15 Monaten verringerte sich die Blutung drastisch von 7/10 auf 1/10 ($p < 0{,}0001$) und kam bei 62 % der Patienten vollständig zum Stillstand. Prolaps reduzierte sich signifikant von Grad 3 auf 2 ($p < 0{,}0001$) und verschwand vollständig bei 9 von 33 Patienten. Nur 49 % brauchten Analgetika postoperativ und die einzige verzeichnete Komplikation waren 7 externe Thrombosen. Die durchschnittliche Arbeitsunfähigkeit betrug 1,72 Tage. Alle Patienten berichteten eine Verbesserung der

hämorrhoidalen Erkrankung mit einem mittleren Zufriedenheitsscore + 4/5. Hämorrhoidale Beschwerden verringerten sich von 7/10 auf 2/10 ($p < 0,0001$). Der HEMO-FISS-QoL-Score verbesserte sich signifikant und fiel von 24,91 auf 5,94 ($p < 0,001$). Von allen Patienten würden 85 % die RFT-Methode wieder wählen, wenn notwendig und 90 % würden sie sogar empfehlen.

Die RFT-Behandlung reduzierte die hämorrhoidale Blutung sowie Prolaps und verbesserte die Lebensqualität der Patienten (12).

Kommentar: Ähnlich der Laser-Hämorrhoiden-Operation wird hier mit einer dünnen Sonde Radiofrequenz-Energie zirkulär abgegeben und so das umgebende hämorrhoidale Gewebe über gesteuerte Hitze destruiert. Die ersten Ergebnisse an dieser Stelle waren vor wenigen Jahren sehr positiv (13–15). Es ließen sich auch mit dieser aktuellen Publikation vergleichbare Ergebnisse erreichen. Hervorzuheben ist die niedrige Komplikations- wie auch Rezidivrate. Auffallend ist eine Arbeitsunfähigkeit von unter 2 Tagen, weniger als eine Hämorrhoidektomie aber auch mehr als eine Gummibandligatur. Nach einem Jahr war der Großteil der Patienten zwar beschwerdefrei, aber 38 % berichteten Symptome – also wie schon zuvor beim Laser: Kurzzeitergebnisse sehr gut, Langzeitergebnisse sehr grenzwertig, um nicht zu sagen: unzureichend. Bevor nun die Methode weiterverbreitet wird, sind daher randomisierte Vergleichsstudien zwingend erforderlich. Sollten sich die Ergebnisse jedoch in größeren Patientenkollektiven nachvollziehen lassen, so könnte sich eine Methode etablieren, die eine ambulante Operation ermöglicht, bei Eingriffen, die bisher überwiegend stationär durchgeführt werden.

14.1.7 Topische Schmerztherapie nach Hämorrhoidektomie: Eine systematische Meta-Analyse randomisierter kontrollierter Studien

Der postoperative Schmerz nach einer Hämorrhoidektomie stellt eine besondere Herausforderung für die Erholung der Patienten dar und ist eine Belastung für die Klinikressourcen. Topischen Substanzen scheint eine wachsende Rolle in der Verbesserung der Schmerztherapie zuzukommen, jedoch sind ihre Wirksamkeit und Sicherheit noch nicht umfänglich untersucht worden. Ziel dieser systematischen Studie ist daher eine Untersuchung aller topischen Mittel, die gegen die Schmerzen nach einer Hämorrhoidektomie eingesetzt werden.

Diese Studie wurde gemäß der PRISMA-Leitlinien (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) durchgeführt. 2 Autoren durchsuchten unabhängig voneinander die Datenbanken MEDLINE, EMBASE und CENTRAL bis zum 27. Juni 2019. Alle randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) in englischer Sprache, die topische Medikamente nach Hämorrhoidektomie untersuchten, wurden eingeschlossen.

Insgesamt 3.639 Datensätze wurden gefunden und am Ende 32 RCTs in die qualitative Analyse eingeschlossen. Die Meta-Analyse wurde an 9 RCTs ausgeführt die Glycerintrinitrat (GTN) untersuchten (5 für Diltiazem, 2 für Metronidazol und 2 für Sucralfat). Es gab verschiedene, signifikante Veränderungen bei Schmerz bei GTN verglichen mit Placebo. Diltiazem hatte eine signifikante Schmerzreduktion an den postoperativen Tagen 1, 2, 3 und 7 ($p < 0,00001$) zur Folge. Metronidazol reduzierte den Schmerz signifikant an den Tagen 1 ($p = 0,009$), 7 ($p = 0,002$) und 14 ($p < 0,00001$), Sucralfat an den Tagen 7 und 14 (beide $p < 0,00001$).

Topisches Diltiazem, Metronidazol und Sucralfat scheint den Schmerz zu verschiedenen Zeitpunkten nach einer Hämorrhoidektomie signifikant zu reduzieren. Mit GTN gab es wechselnde Ergebnisse. Mehrere Einzelstudien fanden andere vielversprechende topische Analgetika (16).

Kommentar: Zwar in Deutschland nur limitiert eingesetzt, zeigen diese Salben und Cremes doch einen signifikante Schmerzreduktion postoperativ. Bei Diltiazem, Metronidazol und Sucralfat belegt die Evidenz den Einsatz, jedoch wurde nicht untersucht, wie gut im Vergleich Diclo oder Ibu abschneiden würde. Es gibt aber eine Studie von Emla-Salbe versus 100 mg Diclo: Diclo war signifikant besser. Somit könnte durchaus die – empirisch gewonnene – allgemeine Praxis mit der oralen Schmerzmedikation postoperativ die effektivere Therapie sein.

14.1.8 Interventionelle Methoden bei prolabierenden Hämorrhoiden: Eine Netzwerk-Meta-Analyse

Aktuell gibt es mehrere Behandlungsoptionen für symptomatische Hämorrhoiden, jede assoziiert mit ihrer jeweiligen Wirksamkeit, ihren Komplikationen und Risiken. Ziel dieser Studie war ein Vergleich der relativen klinischen Ergebnisse und der Wirksamkeit der interventionellen Methoden für Hämorrhoiden zweiten und dritten Grades.

Es wurde eine systematische Untersuchung gemäß den PRISMA-Kriterien für alle zwischen 1980 und 2020 veröffentlichten RCTs durchgeführt, über die Datenbanken: MEDLINE, Embase und CENTRAL. Einschlusskriterium war der Vergleich von Methoden bei Hämorrhoiden zweiten und dritten Grades. Primärergebnisse waren: Symptomrezidive nach einem Mindest-Follow-up von 6 Wochen, Schmerzen nach dem Eingriff, die am Tag 1 auf einer visuellen Analogskala (VAS) gemessen wurden sowie Komplikationen nach dem Eingriff (Blutung, Harnverhalt und Stuhlinkontinenz). Nach Beurteilung eins Bias und Analyse der Heterogenität wurde eine Bayessche Netzwerkanalyse durchgeführt.

79 RCTs mit insgesamt 9.232 Patienten wurden gefunden. In der Netzwerk-Meta-Analyse wurden 14 verschiedene Behandlungsmethoden analysiert. Es wurden insgesamt 59 RCTs (73 %) als hoch riskante Bias eingestuft, das größte Risiko lag im Ergebnisbereich. Direkte Vergleiche der Behandlungsmethoden zeigten einwechselndes Ausmaß von Heterogenität auf, insbesondere für rezidivierende Beschwerden und Schmerzen nach dem Eingriff. 54 Studien berichteten Rezidive hämorrhoidaler Symptome bei 7.026 Patienten und 14 unterschiedlichen Therapieoptionen. Die geschlossene Hämorrhoidektomie wies das niedrigste Rezidivrisiko auf, gefolgt von der offenen Hämorrhoidektomie, der Nahtligatur mit Mukopexie, der Stapler-Hämorrhoidopexie und der Doppler-gesteuerten Hämorrhoiden-Arterien-Ligatur (DG-HAL) mit Mukopexie. In 34 Studien mit 3.812 Patienten und 11 Therapieoptionen wurde über Schmerz berichtet. Die niedrigsten Schmerz-Scores zeigten sich bei der Elektrotherapie, DG-HAL mit Mukopexie sowie der Infrarot-Koagulation. In 46 Studien mit 5.696 Patienten und 14 Therapieoptionen wurden Blutungen nach dem Eingriff verzeichnet. Die offene Hämorrhoidektomie stellte das größte Risiko für eine Blutung nach dem Eingriff dar, gefolgt von Stapler-Hämorrhoidopexie und geschlossener Hämorrhoidektomie. In 30 Studien die 10 Therapieoptionen mit 3.116 Patienten berichteten wurde Harnverhalt berichtet. Offene Hämorrhoidektomie und Stapler-Hämorrhoidopexie hatten ein signifikant höheres Risiko auf

Harnverhalt als Gummibandligatur und DG-HAL mit Mukopexie. 9 Studien, die 5 Therapieoptionen mit 1.269 Patienten verglichen, berichteten Stuhlinkontinenzstörungen. Offene Hämorrhoidektomie und Stapler-Hämorrhoidopexie hatten die höchste Wahrscheinlichkeit für Stuhlinkontinenzstörungen.

Offene und geschlossene Hämorrhoidektomie sowie Stapler-Hämorrhoidopexie waren mit schlimmeren Schmerzen assoziiert sowie mit mehr Blutungen nach dem Eingriff, Harnverhalt und Stuhlinkontinenz, wiesen jedoch die niedrigsten Raten rezidivierender Symptome auf. Risiken und Nutzen jeder Behandlungsmethode sollten daher mit dem Patienten diskutiert werden, bevor eine Therapie-Entscheidung getroffen wird (17).

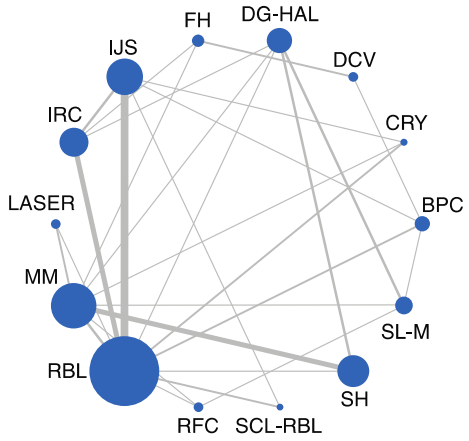


Abb. 1: Beispiel einer Netzwerk-Darstellung: rezidivierend Beschwerden. Jin J et al., BJS Open. 2021 Sep 6;5(5):zrab091 (17).

Kommentar: Eine sehr aufwändige Analyse der RCTs der Literatur. Wenn hier immer die ausführliche Diskussion der Therapie-Entscheidung mit dem Patienten gefordert wird, so muss man hierbei das Rezidiv-Risiko gegen die Komplikationen abwägen, oder auch gegen die zu erwartenden postoperativen Schmerzen. Wählt man den günstigeren Frühverlauf, so akzeptiert man die schlechteren Langzeitergebnisse und nimmt eine erneute Therapie und oft eine weitere Operation in Kauf. Ist das dann die bessere Alternative? … nicht zu vergessen, dass der Operateur – als verantwortlicher der Aufklärung – alle diese Details auch kennen muss.

14.1.9 Ein Update zur chirurgischen Behandlung von hämorrhoidalen Erkrankungen: Systematische Studie und Meta-Analyse

Pathologische Hämorrhoiden sind unter Erwachsenen zwischen 45–65 Jahren weit verbreitet. Sie sind entweder vom Typ intern oder extern und 1. bis 4. Grades je nach Schwere. Typ und Schweregrad geben die Behandlungsmethode vor, bei Grad 3 und 4 ist die chirurgische Behandlung erforderlich. Ziel dieser Studie ist der Vergleich der klinischen Ergebnisse verschiedener chirurgischer Methoden.

Mit einem systematischen Review sollten randomisierte klinische Studien gefunden werden, die die chirurgischen Methoden für Hämorrhoiden 3 und 4 vergleichen. Es wurde eine Bayessche Netzwerk-Meta-Analyse mit NetMetaXL und WinBUGS durchgeführt.

Insgesamt 26 Studien mit 3.137 Teilnehmern und 14 chirurgischen Methoden für Hämorrhoiden 3. und 4. Grades wurden eingeschlossen. Der Schmerz war bei Patienten geringer, wenn Methoden wie Laser (OR 0,34, CI: 0,01–6,51), Infrarot-Photokoagulation (OR 0,38, CI: 0,02–5.61) und Stapler (OR 0,48, CI: 0,19–1,25) eingesetzt wurden, verglichen mit offener und geschlossener Hämorrhoidektomie. Es gab weniger Rezidive mit Starion (OR 0,01, CI: 0,00–0,46) und harmonic scalpel (OR 0,00, CI: 0,00–0,49) im Vergleich zu Infrarot-Photokoagulation und transanaler hämorrhoidaler Dearterialisation. Es gab weniger postoperative klinische Komplikationen mit Infrarot-Photokoagulation (OR 0,04, CI: 0,00–2,54) und LigaSure (OR 0,16, CI: 0,03–0,79) im Vergleich zur Nahtligatur und der offenen Hämorrhoidektomie. Mit Methoden wie Doppler-Steuerung (OR 0,26, CI: 0,05–1,51) und Stapler (OR 0,36, CI: 0,15–0,84) kehren Patienten früher zur Arbeit zurück verglichen mit der offenen Hämorrhoidektomie und Laser.

Es gibt einige vorteilhafte Methoden ohne einen klaren durch die aktuelle Literatur definierten “Goldstandard”. Für eine individualisierte Versorgung sollte daher eine offene Diskussion zwischen Arzt und Patient stattfinden **(18)**.

Kommentar: Eine weitere Meta-Analyse zum Thema der Operation von Hämorrhoiden, hier ohne die Sklerosierung und Gummibandligatur. Dementsprechend sind die Ergebnisse auch nicht direkt mit obiger Analyse (17) vergleichbar. Die abschließende Empfehlung ist jedoch identisch.

14.1.10 Europäische Gesellschaft für Koloproktologie: Leitlinie für das Hämorrhoidalleiden

Ziel dieses Projekts der Europäischen Gesellschaft für Koloproktologie war die Erstellung einer multidisziplinären, internationalen Leitlinie für hämorrhoidale Erkrankungen (HD) und die Bereitstellung eines Leitfadens für die wirksamsten (chirurgischen) Behandlungsmethoden für Patienten mit HD.

Der Entwicklungsprozess bestand aus 6 Phasen. In Phase 1 wurde das Ziel der Richtlinie definiert. Die Patientenpopulation umfasste Patienten mit allen Stadien von Hämorrhoiden. Zielgruppe für die Richtlinie waren alle Ärzte, die Patienten mit Hämorrhoiden behandelten sowie Angestellte im Gesundheitswesen und Patienten auf der Suche nach Informationen über die Behandlungsoptionen von HD. Die Leitlinie musste sowohl die Diagnose von HD als auch die therapeutischen Modalitäten für HD ansprechen. In Phase 2 wurde die Gruppe zur Entwicklung einer Richtlinie (GDG) zusammengestellt. Für alle klinischen Mitglieder war die Beziehung zu Diagnose und Behandlung von Hämorrhoiden erforderlich. Darüber hinaus wurde Aufmerksamkeit auf die geografische Verteilung der Kliniker gelegt. Jedes GDG-Mitglied sollte mindestens einen Patienten in seinem Land finden, der Englisch lesen konnte, um die Rohfassung der Richtlinie zu kommentieren. In Phase 3 wurden Fragen formuliert, angefangen mit möglichen Empfehlungen basierend auf dem Wissen der GDG. In Phase 4 wurde eine Literatursuche vorgenommen, in MEDLINE (Ovid), PubMed, Embase (Ovid) und der Cochrane Database of Systematic Reviews. Bei der Suche wurde der Fokus auf vorhandene systematische Reviews gelegt, jede Frage in einer Rezension angesprochen und ergänzt durch andere Studien, gemäß des in den systematischen Reviews abgedeckten Zeitrahmens. In Phase 5 wurden die Daten der ausgewählten Studien von Chirurgen in Ausbildung ausgearbeitet und vom Statistiker und der GDG geprüft. Wenn erforderlich

wurde die Meta-Analyse der systematischen Reviews vom ortsansässigen Assistenten sowie dem Statistiker mithilfe des Review Managers auf den neuesten Stand gebracht. Während Phase 6 entschieden die GDG-Mitglieder welche Empfehlungen gemacht werden konnten auf Basis der Evidenz, die in der Literatur mithilfe von GRADE gefunden wurde.

Es gab 6 Sektionen: (i) Symptome, Diagnose und Klassifikation; (ii) Basisbehandlung; (iii) ambulante Methoden (iv) chirurgische Eingriffe; (v) besondere Situationen; (vi) andere chirurgische Methoden. Es wurden 34 Empfehlungen formuliert.

Diese internationale, multidisziplinäre Richtlinie stellt eine aktuelle und evidenzbasierte Zusammenfassung des aktuellen Wissens bezüglich der Behandlungsmethoden von HD zu Verfügung und kann daher als nützlicher Leitfaden für Patienten und Kliniker dienen **(18)**.

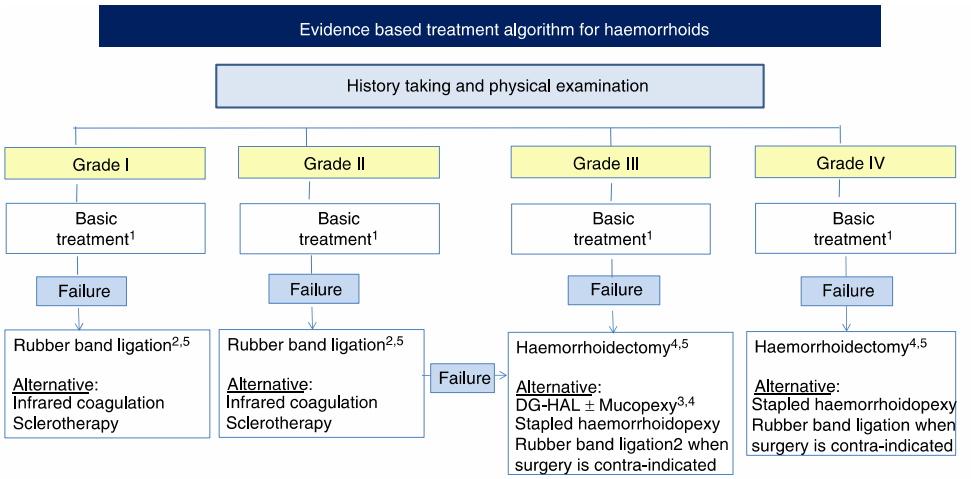


Abb. 2: Therapiealgorithmus zu Hämorrhoiden der ESCP. Van Tol R et al., Colorectal Dis, 2020; 22, 650–662 **(18)**.

Kommentar: Diese europäische Leitlinie soll hier in Ergänzung der deutschen Leitlinie **(4)** als lesenswert empfohlen werden. Diese ist deutlich kürzer und hat im Wesentlichen vergleichbare Empfehlungen.

14.1.11 Embolisation der Arteria rectalis superior bei blutenden inneren Hämorrhoiden

Ziel der vorliegenden Studie war eine Evaluation der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit von superselektiver Embolisation der Arteria rectalis superior (SRA) in der Behandlung innerer hämorrhoidaler Blutungen.

Patienten mit inneren Hämorrhoiden zweiten und dritten Grades, die mit interventioneller Embolisierung der SRA in unserer Abteilung zwischen Januar 2017 und Juni 2019 behandelt worden waren wurden retrospektiv evaluiert. Dies waren alle Patienten, die an beeinträchtigender chronischer analer Blutung litten, sowie einige mit relativen Kontraindikationen für Operationen (n = 17) oder solche, die die konventionelle Hämorrhoidektomie (n = 15) abgelehnt hatten. Die superselektive SRA wurde mittels Gelatine-Partikeln (350–560 µm) und metallischen Coils (2–3 mm) durchgeführt. Dieser Behandlungsprozess wurde von einem multidisziplinären Team bestehend aus Proktologen, Gastro-

enterologen und Radiologen durchgeführt. Chirurgische Wirksamkeit, post-operative Komplikationen und Follow-up-Ergebnisse wurden evaluiert.

Untersucht wurden 32 Patienten (18 männlich, mittleres Alter 52 ± 12 Jahre: 22–78 Jahre), 12 (37 %) mit Hämorrhoiden Grad II und 20 (63 %) mit Hämorrhoiden Grad III. Die Embolisation war bei allen Patienten erfolgreich. Blutungs-symptome wurden bei 27 (84,4 %) Patienten behoben. Die verbleibenden 5 (15,6 %) Patienten erhielten entweder eine Stapler-Hämorrhoidopexie (*n* = 4) oder Sklerotherapie (*n* = 1). Einige Patienten litten an unterschiedlicher Schmerzintensität (*n* = 4; 12,5 %), niedrigem Fieber (*n* = 11; 34,4 %) und Tenesmen (*n* = 17; 53,1 %) was sich bei allen ohne weitere Behandlung spontan zurückbildete. Alle Patienten wurden für mindestens 1 Jahr nachverfolgt. Es gab keine ernsthaften Komplikationen wie Infektionen, intestinale Ischämie oder massive Blutung. 4 Patienten (14,8 %) bluteten wiederholt während der ersten Monate des Follow-ups. Alle Patienten mit Rezidiv-Blutungen wurden erfolgreich mit internal Arteriographie der A. iliacalis sowie einer Seitenast-Embolisation behandelt und hatten keine weiteren Blutungen nach einem Mindest-Follow-up von 3 Monaten.

Die Kurzzeit-Wirksamkeit superselektiver SRA-Embolisation bei Hämorrhoiden zweiten bis dritten Grades ist gut, diese Methode ist sicher durchführbar (19).

Kommentar: Nichts ist unmöglich! Diese Methode ist wohl ein Kolibri in der Therapie blutender Hämorrhoiden. In Kenntnis, dass man heute sehr selektiv viele andere Lokalisationen in den Gefäßen erreichen kann, so kann man die Wirkung sehr gut nachvollziehen. In der Publikation wird zum Aufwand der Prozedur, des vermutlich nicht unerheblichen Zeitaufwands und zu den Kosten keine Angabe gemacht. Und dass eine Rezidivblutung mit der Sklerosierung zu beherrschen war, lässt doch gewisse Bedenken an der Indikation aufkommen – oder dass eine Therapiealternative in Erwägung gezogen werden könnte. Man könnte aber die Embolisation als eine Option im Hinterkopf behalten, wenn andere Methoden versagen.

14.2 Analfisteln

14.2.1 Ausbildung sekundärer Analfisteln nach Inzision und Drainage eines perianalem Abszesses und Analyse der Risikofaktoren

Die Wahl der Operationsmethode bei perianalem Abszess ist aktuell kontrovers. Während die einen eine einmalige radikale Operation bei perianalem Abszess befürworten, sprechen sich andere für eine Inzision und Drainage aus. Ziel dieser Studie ist die Untersuchung der Wahrscheinlichkeit zur Bildung von sekundären analen Fisteln nach Inzision und Drainage bei Patienten mit perianalem Abszess und die Bestimmung von Faktoren, die dazu beitragen.

Es wurde eine retrospektive deskriptive Analyse von 288 Patienten mit peri-analem Abszess durchgeführt, die mit anorektalen Operationen im Suzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine von Januar 2016 bis Juni 2018 behandelt worden waren. Die Patienten wurden mittels Telefons, körperlicher Untersuchung und MRT-Untersuchung des Beckens für mindestens 1 Jahr nach dem Eingriff nachverfolgt.

Bei 3 Patienten gab es kein Follow-up, 98 Patienten hatten keine operative Behandlung oder eine einmalige Radikaloperation wegen perianaler Sepsis, daher wurden schließlich 187 Patienten für die Studie ausgewählt. Bei 105 Patienten lag eine Analfistel vor und die Ausbildung von sekundären Analfisteln betrug 56,15 %. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied bei der Fistelbildungsrate unter den verschiedenen Arten der Abszesse ($p > 0,05$). Auch gab es bei den Patienten mit sekundären Analfisteln keine signifikante Korrelation zwischen der Lokalisation der Entzündung und der Art von sekundärer Analfistel ($p > 0,05$).

Die Inzidenz von sekundären Analfisteln nach Inzision und Drainage eines perianalem Abszesses betrug 56,15 %, niedriger als die in früheren Studien gefundene Inzidenz. Jugend ist ein Risikofaktor für sekundäre Analfisteln nach Inzision und Drainage vom perianalen Abszesses. Es konnte keine signifikante Korrelation zwischen der Lokalisation der Sepsis und der Art der sekundären Analfistel festgestellt werden (20).

Kommentar: Wie häufig bildet sich nach einem Abszess eine Fistel aus? Diese Frage stellt sich immer wieder und die Rate reicht von fast immer bis sehr selten. Der Grund ist im sehr unterschiedlichen Studiendesign und den verschiedenen Einschlusskriterien zu sehen. Obige Studie berichtet über 50 % Fistelausbildung obwohl hier bereits die primär gefundenen Fisteln operiert und somit ausgeschlossen waren. Würde man diese Fisteln auch berücksichtigen, so würde sich eine Fistelausbildung in über 85 % der Abszesse berechnen – also weit entfernt von der Aussage, dass Fisteln nach Abszessen nicht regelhaft zu finden sind (21).

14.2.2 Nadel-Aspiration versus Inzision beim akuten einfachen perianalen Abszess: Eine randomisierte kontrollierte Studie

Die Nadel-Aspiration eines akuten einfachen perianalen Abszesses könnte eine Alternative zur konventionellen Inzisionsdrainage sein, mit möglichen Vorteilen bei der Wundheilung, dem funktionalen Ergebnis und der Lebensqualität. Ziel dieser Studie war der Vergleich von den Ergebnissen der Nadel-Aspiration und postoperativen Antibiotika mit denen der konventionellen chirurgischen Inzisionsdrainage beim akuten perianalen Abszess. Primärergebnis war das Abszessrezidiv. Sekundärergebnisse waren Fistelbildung, Wundheilung, Lebensqualität sowie Stuhlinkontinenz.

Eingeschlossen in diese dreizentrische randomisierte kontrollierte Studie waren Erwachsene mit akuten perianalen Abszessen. Die Gruppe mit der Nadel-Aspiration erhielt Clindamycin für 1 Woche postoperativ. Alle eingeschlossenen Patienten waren für ein Follow-up nach 2, 12 und 52 Wochen postoperativ eingeplant, einschließlich körperlicher Untersuchung, Beurteilung der Lebensqualität (SF 36-Fragebogen) und der Stuhlinkontinenz (Wexner-Score).

Insgesamt 98 Patienten waren eingeschlossen. Die Rezidivrate betrug 41 % in der Nadelgruppe und 15 % in der Gruppe mit der Inzisionsdrainage, mit HR von 3,033 ($p = 0,014$). Die Fistelformation betrug 15 % ohne signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Es gab keinen signifikanten Unterschied bei den Wundheilungs-, Lebensqualitäts- oder Stuhlkontinenzscores.

Die Nadel-Aspiration mit postoperativen Antibiotika kann in der Behandlung des akuten perianalen Abszess nicht als Alternative für die chirurgische Inzision empfohlen werden **(22)**.

Kommentar: Was in der allgemeinen Lehre als obsolet gilt, ist offensichtlich noch nicht auf hohem Evidenzniveau belegt. Man kann nur froh sein, dass die alten Lehren weiterhin gelten: Eine Punktion eines Analabszesses macht keinen Sinn! Man muss sich aber fragen, welche Ethikkommission hier zugestimmt hat.

14.2.3 Langzeitergebnisse der Laserablation des Fistelgangs bei Analfisteln: Eine wichtige Option für den Sphinktererhalt

Die Ablation des Fistelgangs mittels einer radialen Laser-Sonde ist eine Sphinkter-erhaltende OP-Methode. Ziel dieser Studie war die Untersuchung der Langzeitergebnisse bei der Laserablation des Fistelgangs. Dies ist eine retrospektive Analyse der Langzeitergebnisse bei 100 Patienten, die sich dieser Behandlung unterzogen hatten.

Alle Patienten dieser Einzelzentrum-Studie einer tertiären Klinik in der Türkei mit Analfistel wurden eingeschlossen. Ausschlusskriterien waren das Vorhandensein eines perianalen Abszesses, eine Vorerkrankung Morbus Crohn, ein Fistelgang kürzer 2 cm, Fisteln, die für eine einfache Fistulotomie geeignet waren, sowie intersphinktäre Fisteln die aus einer posterioren chronischen Analfissur entstanden waren. Verwendet wurde eine 15 Watt Lasersonde mit einer Wellenlänge von 1.470 nm und einem Energieniveau von 100 bis 120 Joule/cm. Es gab postoperativ keine Sekretion und keine Symptome. Reizlose Vernarbung der Haut an der früheren äußeren Öffnung wurden als vollständige Heilung definiert. Alle anderen Ergebnisse als vollständige Heilung wurden als Misserfolg angesehen.

Insgesamt 100 Patienten mit einem medianen Alter von 42 Jahren (21–83 Jahre) unterzogen sich einer Laserablation des Fistelgangs. Die Mehrzahl von ihnen war männlich. Die Gesamt-Erfolgsrate betrug 62 % (95 %-CI: 5–71 %) über eine mediane Follow-up-Dauer von 48 Monaten (6–56 Monate). Kein Patient erlitt permanente schwere oder leichte anale Inkontinenz. Limitiert ist die Studie durch ihr retrospektives Design, durch das telefonische Follow-up bei der Mehrzahl der Patienten, wegen der Datenlage als Einzelinstitutionsstudie und wegen der relativ begrenzten Patientenzahl.

Die Laserablation des Fistelgangs ist eine Sphinkter-erhaltende Methode mit einer akzeptablen Langzeit-Erfolgsrate (23).

Kommentar: Die Kollegen berichten über das größte bisher publizierte Kollektiv mit langer Nachbeobachtungszeit. Von Vorteil ist in jedem Fall die sehr niedrige Morbidität und insbesondere keine Beeinträchtigung der Kontinenzleistung. Sind aber 60 % Heilung zufriedenstellend? Mehr als jeder Dritte Patient muss eine weitere OP auf sich nehmen.

14.2.4 Könnte FiLaC für die Behandlung von Analfisteln wirksam sein? Ein systematischer Review von Beobachtungsstudien und eine Metaanalyse

Der Laser-Fistelverschluss (Fistula Laser Closure = FiLaC) ist eine neuartige Sphinkter-erhaltende Methode basierend auf neuen Technologien. Diese Methode weist vielversprechende Ergebnisse in der Behandlung von Analfisteln auf unter Erhaltung der Sphinkterfunktion auf. Ziel dieser Metaanalyse ist es, die Wirksamkeit und Sicherheit von FiLaC in der Behandlung analer Fisterkrankungen aufzuzeigen.

Die vorliegende Metaanalyse wurde unter Einhaltung der PRISMA- und AMSTAR-Richtlinien durchgeführt. Von Beginn der Datenerhebung bis November 2019 wurden die Datenbanken MEDLINE, Scopus, clinicaltrials.gov, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials, CENTRAL sowie Google Scholar durchsucht.

Insgesamt wurden 8 Studien mit 476 Patienten eingeschlossen. Die gepoolte Erfolgsrate der Methode betrug 63 % (95 %-CI: 50–75 %). Die gepoolte Komplikationsrate betrug 8 % (95 %-CI: 1–18 %). 66 % der Patienten hatten eine transsphinktäre Fistel und 60 % hatten einen vorausgehenden chirurgischen Eingriff gehabt, hauptsächlich eine Fadendrainage (54 %). Die Mehrzahl hatte eine kryptoglanduläre Fistel. Operationsdauer und Follow-up-Zeitraum wurden für jede Studie beschrieben.

FiLaC scheint eine wirksame therapeutische Option für perianale Fisterkrankungen zu sein, mit adäquater Sicherheit der Erhaltung der Lebensqualität. Jedoch müssen randomisierte Studien durchgeführt werden, um FiLaC mit anderen Methoden zur Behandlung von Analfisteln wie Ligatur des intersphinktären Fistelgangs, analem Advancement-Flap, Fibrinkleber, Kollagenpaste, autologem Fettgewebe, Fistelplug und video-assistierter Analfistelbehandlung zu vergleichen (24).

Kommentar: Sollten sich diese Ergebnisse (25–27) reproduzieren lassen und sich auch in größeren randomisierten Studien bestätigen, dann könnte die Laser-Technik sich bei den hoch transsphinktären Fisteln zu einer brauchbaren Alternative entwickeln. Bei distalen und intermediären Fisteln wird aber die Fistulektomie mit primärer Sphinkterrekonstruktion nach derzeitigem Wissen die bessere Alternative bleiben.

14.2.5 FiLaC und perianale Fisteln bei Morbus Crohn: Eine Pilotstudie mit 20 konsekutiven Patienten

Ziel dieser Studie war die Untersuchung der Wirksamkeit von FiLaC in der Behandlung perianaler Fisteln bei Patienten mit Morbus Crohn.

Alle erwachsenen Patienten, die in unserer Abteilung zwischen März 2016 und November 2018 behandelt wurden, sind in der Studie eingeschlossen. Eine Fistel wurde als geheilt beurteilt, wenn die innere und die äußere Öffnung geschlossen waren und der Patient nicht unter Schmerzen oder Sekretion (spontan oder mit Druck) litt.

20 konsekutive Patienten (10 weiblich) mit einem mittleren Alter von 32 Jahren ± 9,61 waren in die Studie eingeschlossen. Die Haupt-Fistelgänge waren inter-

sphinktär (*n* = 1, 5 %), tief (*n* = 3, 15 %) oder hoch (*n* = 14, 70 %) transsphinktär, suprasphinktär (*n* = 1, 5 %), oder extrasphinktär (*n* = 1, 5 %). Eine sekundäre Ausdehnung (intramural, supralevatorisch oder Hufeisen) wurde in 6 Fällen (30 %) gefunden. Die durchschnittliche Anzahl früherer Operationen betrug 2,45 ± 1,47. Eine Morbus Crohn-Begleiterkrankung war bei 2 Patienten (10 %) ileal, bei 8 Patienten ileokolisch (40 %) und im kolonisch bei 10 Patienten (50 %). 2 Patienten waren für das Follow-up verloren und wurden als Misserfolge gewertet. Nach einer medianen Follow-up-Dauer von 7,1 Monaten (2–22,5 Monate) wurde bei 11 Patienten (55 %) ein Abheilen der Fistel beobachtet. In der Univarianzanalyse war nur die krankheitsspezifische Therapie für Morbus Crohn ein prädiktiver Faktor für ein Ansprechen auf FiLaC (*p* = 0,05). Die spezifische Analyse dieser Untergruppe zeigte, dass FiLaC weniger effektiv war, wenn die Patienten nur mit ausschließlich Anti-Tumor-Nekrosefaktor (TNF) behandelt wurden mit einem OR von 13,06 [1,28; 236,66] (*p* = 0,02). Bei der Kombinationstherapie schienen die Ergebnisse besser zu sein (5 von 6 Geheilte versus 2 on 9 Geheilte nur mit Anti-TNF), der Unterschied war jedoch nicht signifikant.

Diese Pilotstudie legt nahe, dass FiLaC eine wichtige Rolle in der Behandlung perianaler Fisteln bei Patienten mit Morbus Crohn spielen kann (28).

Kommentar: Die Ergebnisse der Laser-Fistel-Operation bei kryptoglandulären Analfistel ist in den vorhergehenden Abschnitten hinreichend diskutiert. Da Fisteln beim M. Crohn als komplizierter einzustufen sind und man daher mit dem Einsatz neuer Methoden vorsichtig ist, gibt es hierzu bisher nur Erfahrung in Einzelfällen. Obige Publikation beschreibt nun ein kleines Kollektiv mit 80 % komplexen Fisteln und mit 55 % Heilung einem sehr akzeptablen Resultat. Gleichzeitig aber auch der Hinweis, dass eine optimale Begleitmedikation des M. Crohn notwendig ist.

14.2.6 Klinisches Ergebnis und Lebensqualität nach Grazilis-Muskeltransposition zum Fistelverschluss über einen 10-Jahres-Zeitraum

Die Grazilis-Muskeltransposition (GMT) ist eine etablierte operative Technik zur Behandlung anorektaler Fisteln sowie Vaginal-Fisteln und zum ableitenden Harnsystem, wenn frühere Verschlussoptionen keinen Erfolg hatten. Es gibt wenig Evidenz zur Langzeit-Erfolgsrate dieser Methode.

Dies ist eine Follow-up-Studie mit allen Patienten, die sich über einen Zeitraum von 10 Jahren in einem tertiären Überweisungszentrum für komplexe Fisteln einer GMT unterzogen hatten. Die postoperative Funktion und die Lebensqualität wurden mittels standardisierter Fragebögen ermittelt (Wexner-Score, Fecal Incontinence Quality of Life-Score (FIQL), SF-12 sowie ein kurzer für diese Studie erstellter Fragebogen). Die Sexualfunktion wurde mittels Female Sexual Function Index (FSFI) und International Index of Erectile Function untersucht.

47 Grazilis-Muskeltranspositionen (GMT) wurden bei 46 Patienten durchgeführt. Die meisten behandelten Patienten hatten rektovaginale Fisteln (n = 29). Bei 34 von 46 Patienten wurde ein Gesamt-Fistelverschluss erzielt (74 %): in 25 Fällen primär durch GMT (53 %) und bei 9 Patienten mit persistierender oder rezidivierender Fistel durch zusätzliche chirurgische Eingriffe. Ein klinisch offensichtliches Rezidiv ereignete sich nach durchschnittlich 276 Tagen (median: 180 Tage) nach GMT (mittleres Follow-up 73,4 Monate).

GMT hatte in unseren Händen eine primäre Verschlussrate von 53 %. Dies erhöhte sich nach weiteren Eingriffen auf 74 %. Die Stuhl-Kontinenz ist bei Patienten nach GMT eingeschränkt. Die Gesamt-Lebensqualität bei Patienten nach GMT ist nur wenig beeinträchtigt, bei weiblichen Patienten ist die Sexualfunktion erheblich beeinträchtigt **(29)**.

Kommentar: siehe 14.2.7.

14.2.7 Grazilismuskel-Interposition zur Behandlung komplexer Analfisteln: Erfahrungen mit 119 konsekutiven Patienten

Die Behandlung komplexer Analfisteln ist eine Herausforderung und erfordert oft mehrere Eingriffe. Der Grazilismuskel wird auch zur Behandlung perinealer Fisteln und zur Behebung perinealer Läsionen herangezogen. Diese Studie hatte das Ziel, die Ergebnisse der Grazilismuskel-Interposition bei komplexen Analfisteln einschließlich der prognostischen Erfolgsfaktoren zu berichten.

Diese retrospektive Analyse umfasst eine prospektive Datenbank für Patienten, die sich zwischen 2000 und 2018 einer Grazilismuskel-Interposition für komplexe Analfisteln unterzogen hatten. Demografische und operative Patientendaten sowie das postoperative Ergebnis wurden den Krankenakten entnommen. Patiententermine wurden für das Follow-up genutzt. Alle Patienten, die sich einer Grazilismuskel-Interposition für komplexe Analfisteln unterzogen hatten, wurden eingeschlossen. Patienten, bei denen dieser Eingriff aus anderen Gründen stattfand, wurden ausgeschlossen. Primärergebnis war die Abheilung der komplexen Analfistel nach Grazilismuskel-Interposition und der Einsatz zusätzlicher Operationen, wenn erforderlich.

Insgesamt 119 Patienten (60 männlich, 59 weiblich; mittleres Alter: 56 (21–85) Jahre) wurden eingeschlossen. Die anfängliche initial Erfolgsrate bei der Grazilismuskel-Interposition betrug 42 %; die endgültige Erfolgsrate nach zusätzlichen Eingriffen betrug 92 %. Die Gesamt-Erfolgsrate bei Frauen war 32,2 % und bei Männern 51,6 %. Die Univarianzanalyse zeigte, dass das Geschlecht (p = 0,0315) und eine Bettruhe von mehr als 3 Tagen (p = 0,0078) signifikant schlechte prognostische Faktoren für einen Misserfolg waren, während das Multivarianz-Regressionsmodell zeigte, dass die Bettruhe > 3 Tage ein signifikant schlechter prognostischer Faktor für einen Misserfolg war. In der weiblichen Untergruppe zeigte die Multivarianzanalyse, dass eine Bettruhe ≥ 3 Tage ein signifikant schlechter prognostischer Faktor war, während es in der männlichen Untergruppe keinen solchen signifikanten prognostischen Faktor gab. Limitiert war diese Studie durch ihr retrospektives Design und durch die Heterogenität der Patienten.

Obwohl der anfängliche initiale Erfolg bei unter 50 % lag, war der endgültige Erfolg nach einer Grazilismuskel-Interposition und anderen Folgeoperationen über 90 %. Patienten müssen daher präoperativ dahingehend beraten werden, dass zusätzliche Eingriffe wahrscheinlich notwendig sein werden, um einen erfolgreichen Fistelverschluss zu erreichen. Außerdem sollte eine verlängerte Bettruhe nach der Grazilismuskel-Interposition vermieden werden (30).

Kommentar: Eine Grazilis-Plastik wird ja seit Jahren immer als letzte Option der Behandlung einer Analfistel, aber speziell bei rektovaginalen Fisteln, gesehen. Folglich hat man dabei aber immer eine Heilung von 100 % postuliert – nicht zu verschweigen, dass im Vorfeld fast immer eine Stoma-Anlage erforderlich ist.

Erst in den letzten Jahren finden sich mehrere Publikationen zum Therapieerfolg. Diese berichten wie auch obige zwei Publikationen über eine Heilungschance von rund 50 % – weit entfernt von den alten Vorstellungen. Auch zu beachten – und auch präoperativ in die Aufklärung einzubeziehen – ist die sehr hohe Komplikationsrate.

14.2.8 Video-assistierte Behandlung von Analfisteln versus Fistulektomie und Sphinkter-Rekonstruktion in der Behandlung hoch kryptoglandulärer Analfisteln: Eine randomisierte klinische Studie

Die Video-assistierte Fistelbehandlung (Video-assisted anal fistula treatment, VAAFT) kann eine Rezidivrate haben die vergleichbar der von Fistulektomie und Sphinkter-Wiederherstellung (fistulectomy and sphincter repair, FSR) bei hohen Analfisteln ist, sowie mögliche Vorteile bei Wundheilung, funktionellem Ergebnis und Lebensqualität. Ziel dieser Studie ist der Vergleich der Ergebnisse von VAAFT mit denen von FSR bei hoch kryptoglandulären Analfisteln.

In dieser einzelzentrischen randomisierten kontrollierten Studie von erwachsenen Patienten mit hohen Analfisteln wird FSR mit VAAFT verglichen. Primärergebnis war das Fistelrezidiv. Sekundärergebnisse waren die Ergebnisse der analen Manometrie, Lebensqualität und Stuhlinkontinenz. Eine Studiengrößenabschätzung von 33 Patienten in jeder Gruppe (1:1) basierte auf den Rezidiven bei FSR und VAAFT von 5 % bzw. 30 %. Das Follow-up nach 6 Monaten nach der Operation umfasste eine körperliche Untersuchung, MRT, anale Manometrie, Bewertung der Lebensqualität (RAND SF 36-Fragebogen) und eine Einschätzung der Stuhlkontinenz (Wexner-Score).

Die Studie wurde frühzeitig beendet wegen hoher Rezidivraten in beiden Gruppen. Insgesamt waren 45 Patienten eingeschlossen. Die Rezidivraten betrugen 65 % für VAAFT und 27 % für FSR, mit einer Wahrscheinlichkeitsquote von 4,18 ($p = 0,016$). Die Fistellänge war ein Risikofaktor assoziiert mit Rezidiven (Wahrscheinlichkeit 1,8, $p = 0,020$). Es gab signifikante Unterschiede in der Lebensqualität zugunsten von FSR und bei der analen Manometrie zugunsten von VAAFT mit einer signifikanten Verbesserung im Wexner-Score in beiden Gruppen.

FSR war bei der Behandlung komplexer Analfisteln in dieser einzelzentrischen Studie mit einer niedrigeren Rezidivrate assoziiert als VAAFT, jedoch wurde die Studie frühzeitig beendet, wegen erhöhter Rezidivraten in beiden Gruppen als vorher eingeschätzt worden war (31).

Kommentar: Gleich vorweg: es ist den Autoren hoch anzurechnen, dass Sie eine ganz korrekt geplante, randomisierte Studie wegen schlechten Ergebnissen vorzeitig abbrechen. Eine Rezidivrate von 65 % bei VAAFT kann man sich noch erklären, aber 27 % bei Fistulektomie mit primärer Rekonstruktion erscheinen ungewöhnlich hoch im Vergleich der sonstigen Literatur zu dieser Technik (32–34). Dagegen ist es mehr als erstaunlich, dass sich die Kontinenz in beiden Gruppen verbessert hat. Wie kann man dies erklären? Die Autoren haben mehr als 1 Drittel des Externus als hohe Fistel definiert, aber keine weiteren Angaben gemacht, wie viele Patienten dann z. B. mit mehr als 2 Drittel betroffen waren. Aus der eigenen Erfahrung ist bekannt, dass erst mit deutlich mehr als 70 % rekonstruierter Muskulatur die Rezidivrate über 10 % ansteigt. Eine Erklärung könnte man in der Technik der Rekonstruktion finden: entgegen allen anderen

Publikationen haben die Kollegen Internus und Externus jeweils separat rekonstruiert. Dies führt möglicherweise zu einer unerwünschten Schädigung durch übermäßige Präparation.

14.2.9 Ist die Fistulotomie mit sofortiger Wiederherstellung des Sphinkters (FISR) eine Sphinkter-erhaltende Methode bei hohen Analfisteln? Systematisches Review und Metaanalyse

Ziel dieser systematischen Studie war die Untersuchung der Ergebnisse bei Fistulotomie oder Fistulektomie und sofortiger Wiederherstellung des Sphinkters (immediate sphincter repair, FISR) in Relation zum Abheilen, Inkontinenz und Sphinkterdehiszenz sowohl insgesamt als auch bei Patienten mit hohen Analfisteln.

Medline, Embase und The Cochrane library wurden nach Studien mit Patienten durchsucht, die sich wegen Analfisteln einer FISR unterzogen hatten. Die Daten bezüglich Abheilung, Kontinenz und Sphinkterdehiszenz wurden insgesamt und für hohe Analfisteln ausgewertet. Für die gepoolte Analyse wurde die Simonian-Laird-Random-Effects-Methode verwendet, die Heterogenität zwischen den Studien wurde auf Basis der Signifikanz von Zwischenstudien-Heterogenität beurteilt. Das Bias-Risiko wurde mit dem Cochrane-Risikobewertungstool und der Newcastle-Ottawa-Skala berechnet.

Es wurden 21 Studien mit 1.700 Patienten gefunden. Die gepoolte Analyse für das Abheilen erreichte 93 % (95 %-CI: 91–95 %, *p*-Wert für Heterogenität = 0,004), die Kontinenzstörung und Verschlechterung der Kontinenz erreichte 11 % (95 %-CI: 6–18 %, $p < 0{,}001$) bzw. 8 % (95 %-CI: 4–13 %, $p < 0{,}001$). Die Untergruppenanalyse gemäß der Fistelhöhe konnte nur auf Basis begrenzter Daten vorgenommen werden. Das gepoolte Abheilen bei hohen Analfisteln betrug 89 % (95 %-CI: 84–94 %, $p < 0{,}001$), 16 % litten an Kontinenzstörungen (95 %-CI: 7–27 %, $p < 0{,}001$), 8 % an Verschlechterung der Kontinenz (95 %-CI: 2–16 %, $p < 0{,}001$) und 2 % an Sphinkterdehiszenz (95 %-CI: 0–10 %, $p < 0{,}001$).

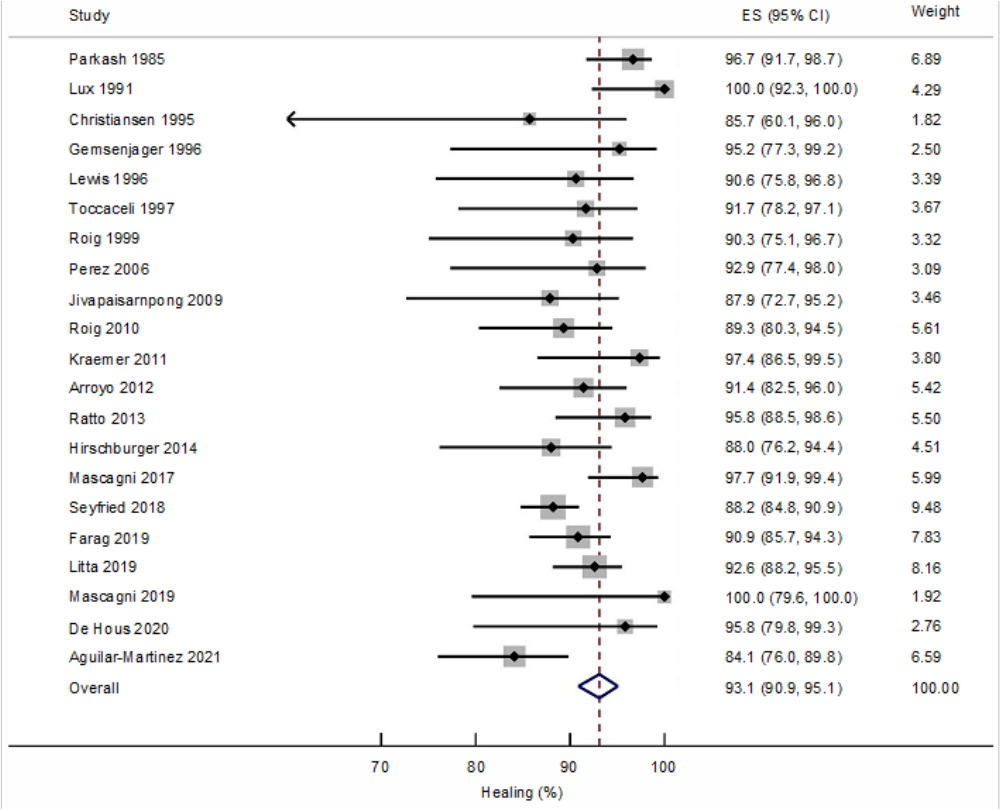


Abb. 3: Heilung nach Fistulektomie mit primärer Sphinkterrekonstruktion. Iqbal N et al., Colorectal Dis 2021; 23:3073–3089 **(35)**.

Die Evidenz legt nahe, dass FISR eine sichere und wirksame Methode ist. Jedoch sind die Daten durch Inkonsistenzen bei den Berichten über Kontinenz und der Definition der Fistelhöhe, insbesondere bei hohen Analfisteln, limitiert. Signifikante Heterogenität bedeutet, dass die Ergebnisse bei hohen Analfisteln unsicher bleiben **(35)**.

Kommentar: Über die Ergebnisse der Fistulektomie mit primärer Sphinkterrekonstruktion wurde an dieser Stelle mehrfach berichtet. Da die Einzelpublikationen sehr homogen gute Ergebnisse berichtet haben, ist auch klar, dass in der Sammlung eines Reviews nur gute Resultate stehen können. Eine Heilungsrate von unisono über 90 % liegt höher als alle anderen Techniken. Warum wird aber diese Technik dann nicht mehr angewandt? Vermutlich weil man doch einen gewissen Respekt vor der Gefahr einer Kontinenzstörung hat. Diese Gefahr ist aber auch in diesem Review mit 11 % kalkulierbar und auch bei anderen Techniken nicht 0 %.

14.2.10 Follow-up-Studie zur Evaluierung der Langzeit-Sicherheit und Wirksamkeit von Darvadstrocel (Mesenchymale Stammzellen) bei Patienten mit perianalem fistulierendem Morbus Crohn: ADMIRE-CD-Phase-III-randomisierte kontrollierte Studie

Darvadstrocel ist eine allogene, fettstämmige, mesenchymale Stammzell-Therapie zur Behandlung komplexer perianaler Fisteln bei Patienten mit Morbus Crohn. Ergebnisse zur Sicherheit und Wirksamkeit aus der klinischen Studie bis zu 52 Wochen nach der Behandlung, wurden früher berichtet. Hier werden die Ergebnisse eines erweiterten 104-Wochen-Follow-ups berichtet. Ziel war es, die

Langzeit-Sicherheit und -Wirksamkeit von Darvadstrocel 2 Jahre nach der Behandlung bei Patienten mit Morbus Crohn und komplexen perianalen Fisteln zu bewerten.

Dies ist eine randomisierte, doppelt-blinde, kontrollierte Phase-III-Studie (ADMIRE-CD) von Patienten mit perianalem fistulierendem Morbus Crohn. Diese Studienerweiterung wurde in mehreren Kliniken über 7 europäische Länder und Israel durchgeführt. 40 Patienten wurden in den erweiterten Follow-up-Zeitraum aufgenommen: für die Behandlung mit Darvadstrocel (n = 25); als Kontrollgruppe (n = 15). Darvadstrocel oder Salzlösung (Kontrollgruppe) wurde einmal verabreicht, lokal, nach Kürettage des Fistelgangs und Verschluss der inneren Öffnung internal (mit vorheriger Fadendrainage). Bei der Behandlung auftretende ernsthafte negative Ereignisse wurden während Woche 104 verzeichnet. Die klinische Remission, definiert als Verschluss aller behandelten äußeren Öffnungen, die zu Beginn bei sanftem Fingerdruck sezernierten, wurde in Woche 104 bewertet.

Von den 40 Patienten schlossen 37 das erweiterte Follow-up ab. Während Woche 104 wurden 7 bei der Behandlung auftretende ernsthafte negative Vorfälle berichtet, von denen 4 zwischen Woche 52 und 104 stattgefunden hatten. In Woche 104 wurde die klinische Remission bei 14/25 (56 %) Patienten in der Darvadstrocel-Gruppe berichtet und bei 6/15 (40 %) Patienten in der Kontrollgruppe. Limitierend war, dass nur eine kleine Anzahl von Patienten in den erweiterten Follow-up-Zeitraum eingeschlossen wurde und dass keinerlei bildgebende Untersuchungen zum 104-Wochen-Zeitpunkt durchgeführt wurden.

Darvadstrocel wurde gut vertragen und die klinische Remission nach der Behandlung mit Darvadstrocel hielt bei Patienten mit perianalen fistulierendem Morbus Crohn bis zu 104 Wochen an (36).

Kommentar: Die Stammzell-Therapie wurde bereits 2018 vorgestellt und als ein Game-Changer in der Therapie von Crohnfisteln vorgestellt (37). In der initialen Studie wurden 104 Patienten mit Stammzellen und 103 Patienten mit Placebo (einfacher Nahtverschluss) vorgestellt und im bisherigen Follow-up lag die Heilungsrate nach unterschiedlichen Kriterien jeweils knapp über 50 %. Der Unterschied zur Kontrollgruppe lag initial bei 17 %. Diese Differenz konnte nun auch nach 2 Jahren (16 %) stabilisiert werden. In der bisher nur online publizierten Nachuntersuchung wird keine Signifikanz erwähnt, vermutlich weil die 16 % keine signifikante Differenz ist. Da aber nur rund 20 % der Patienten nachuntersucht werden konnten – bedingt durch das später erweiterte Studienprotokoll – muss man dies vorsichtig interpretieren. Eine bereits vor Jahren angekündigte große Nachfolgestudie in den USA ist bisher nicht in der Literatur aufgetaucht. Somit bleiben doch einige Fragezeichen und man sollte weiter vorsichtig sein, um nicht einem zu großen Einfluss der Industrie ausgesetzt zu sein. Denn bei Einzelkosten von über 60.000 € sind diese nicht von der Hand zu weisen.

14.2.11 Hyperbare Sauerstofftherapie für die Behandlung rektovaginaler Fisteln bei Patienten mit Morbus Crohn: Ergebnisse der HOT-REVA-Pilotstudie

Die positive Wirkung von hyperbarem Sauerstoff (HBO) auf perianale Fisteln bei Morbus Crohn (CD) wurde schon beschrieben, aber die Wirkung auf rektovaginale Fisteln (RVFs) wurde noch nicht untersucht. Ziel war die Untersuchung der

Wirksamkeit, Sicherheit und Machbarkeit von HBO bei Patienten mit RVF bei CD.

In diese prospektive Studie wurden konsekutive CD-Patienten zwischen November 2018 und Februar 2020 eingeschlossen, die mit RVF in der ambulanten Fistelklinik des Amsterdam University Medical Centre vorstellig wurden. Diese wurden für eine Behandlung mit 30 täglichen HBO-Sitzungen ausgewählt, wenn die Fisteln aktiv sezernierten und die begleitende Therapie unverändert blieb, mindestens 6 Wochen vor dem Beginn von HBO. Patienten mit einem Stoma wurden ausgeschlossen. Primärer Endpunkt war der klinische Verschluss nach einem 3-Monats-Follow-up, definiert durch das Verschwinden von Beschwerden und/oder den Verschluss der äußeren Öffnung, wenn diese zu Beginn zu sehen war. Sekundärergebnisse waren die Verbesserung von begleitenden perianalen Fisteln, wie gemessen mit dem perianalen Erkrankungs-Aktivitäts-Index (perianal disease activity index, PDAI) und die Bewertung der Fistelsekretion, wie auch die Verbesserung bei den vom Patienten berichteten Beschwerden (visuelle Analogskala (VAS), im Fragebogen zur chronisch-entzündlichen Darmerkrankung (inflammatory bowel disease questionnaire, IBDQ), in der Stuhlinkontinenz-Lebensqualitätsskala (faecal incontinence quality of life scale, FIQL) und dem weiblichen Sexualfunktionsindex (female sexual functioning index, FSFI)) nach dem 3-Monats-Follow-up.

Von den 14 geeigneten Patienten wurden 9 (medianes Alter 50 Jahre) behandelt, davon hatten alle vorher eine oder mehrere erfolglose medizinische und/oder chirurgische Behandlungen ihrer RVF gehabt. Der klinische Verschluss trat bei keinem der Patienten nach dem 3-Monats-Follow-up ein. Es gab keine Verbesserung im PDAI und den von Patienten berichteten Ergebnissen (VAS, IBDQ, FIQL und FSFI). 2 Patienten hatten begleitende perianale Fisteln; gemäß FDA hatte 1 Patient ein klinisches Ansprechen und 1 Patient war in klinischer Remission 3 Monate nach HBO. Es gab 2 behandlungsbezogene Komplikationen während der HBO hinsichtlich Klaustrophobie und Erschöpfung. Außerdem hatten 2 Patienten eine chirurgische Intervention wegen RVF und 2 Patienten wurden mit Antibiotika behandelt, wegen einer Harnwegsinfektion während des Follow-ups.

Die Behandlung mit HBO war machbar, jedoch konnte 3 Monate nach der HBO in dieser Therapie-refraktären Kohorte ohne Stoma kein klinischer Verschluss von RVF oder eine Verbesserung der Lebensqualität festgestellt werden. Eine ausschließliche Behandlung mit HBO in dieser spezifischen Gruppe von Patienten scheint daher unwirksam zu sein (38).

Kommentar: Nach dem Wahlspruch „alles ist möglich“ soll auch hier noch ein Kolibri zitiert werden. Da die Autoren mit HBO generell bei abdominellem Crohn positive Effekte gezeigt und auch bei analen Crohn-Fisteln ein Rückgang der entzündlichen Reaktion gesehen hatten, hat man sich an dieser schwierige Fistelsituation gewagt. Es wäre schön gewesen, wenn man damit das Problem gelöst hätte.

14.3 Prolapserkrankungen

14.3.1 Meta-Analyse von laparoskopischer Netz-Rektopexie versus posteriore Naht-Rektopexie zur Behandlung eines manifesten Rektumprolaps

Ziel dieser Studie war die Untersuchung der Vergleichbarkeit in den Ergebnissen von laparoskopischer Netz-Rektopexie (laparoscopic mesh rectopexy, LMR) und der posterioren laparoskopischen Naht-Rektopexie (laparoscopic posterior sutured rectopexy, LPSR) bei Patienten mit manifestem Rektumprolaps.

Es wurde eine systematische Suche in elektronischen Datenbanken und bibliografischen Referenzlisten durchgeführt. Ergebnisfaktoren waren Rezidiv, Cleveland Clinic Incontinence-Score (CCIS), Cleveland Clinic Constipation-Score (CCCS), chirurgische Inzisions-Infektionen, Dauer des Eingriffs und Dauer des Krankenhausaufenthalts.

Es wurden 5 komparative Studien gefunden, die über insgesamt 307 Patienten berichteten und die Ergebnisse von LMR (n = 160) oder LPSR (n = 147) bei Patienten mit Rektumprolaps untersuchten. LMR war mit einer signifikant geringeren Rezidivrate assoziiert (OR: 0,28, p = 0,009) jedoch mit längerer OP-Dauer (MD: 23,93, p < 0,0001) verglichen mit LPSR. Allerdings gab es keinen signifikanten Unterschied bei CCIS (MD: -1,02, p = 0,50), CCCS (MD: -1,54, p = 0,47), chirurgischer Inzisions-Infektion (OR: 1,48, p = 0,71) und Dauer des Krankenhausaufenthalts (MD: −1,54, p = 0,47) zwischen den beiden Gruppen. In keiner der eingeschlossenen Studien wurde zum längsten Follow-up-Zeitpunkt Netz-Arrosion berichtet. Die Untergruppenanalysen hinsichtlich ventraler Netz-Rektopexie, posteriorer Netz-Rektopexie, randomisierter Studien sowie erwachsener Patienten stimmten mit der Hauptanalyse überein.

LMR scheint verglichen mit LPSR mit einer niedrigeren Rezidivrate assoziiert zu sein, jedoch mit einer längeren Dauer des Eingriffs. Obwohl keine Netz-bezogenen Komplikationen von den eingeschlossenen Studien berichtet wurden, können keine definitiven Schlussfolgerungen gemacht werden, wenn man bedenkt, dass die eingeschlossenen Studien nur inadäquate Aussagekraft besaßen. Es sind künftige hochqualitative randomisierte Studien mit adäquater Patientenzahl erforderlich (39).

Kommentar: Leider werden hier nicht nur Beobachtungsstudien mit randomisierten Studien gemischt, sondern auch noch dorsale und ventrale Netz-Rektopexie. Insofern ist das eine schöne Publikation, aber die Aussage hilft nicht so richtig weiter.

14.3.2 Naht-Rektopexie versus ventrale Netz-Rektopexie bei rektalem Vollwand-Prolaps und Intussuszeption: Systematischer Review und Meta-Analyse

Ziel dieses systematischen Reviews und der Meta-Analyse ist der Vergleich von Rezidivraten bei Rektumprolaps nach ventraler Netz-Rektopexie (ventral mesh rectopexy, VMR) und Naht-Rektopexie (suture rectopexy, SR).

MEDLINE, Embase und die Cochrane Library wurden nach Studien durchsucht, die über die Rezidivraten bei rektalem Vollprolaps (complete rectal prolapse,

CRP) berichteten, oder über Intussuszeption (IS) nach SR und VMR. Die Ergebnisse wurden gepoolt und die Methoden verglichen. Eine Untergruppenanalyse wurde durchgeführt, die Patienten mit CRP und IS verglich, die sich VMR-Eingriffen unterzogen bei denen biologische oder synthetische Netze verwendet wurden. Es wurde eine Meta-Analyse von Studien vorgenommen die SR und VMR verglichen.

22 Studien mit 976 Patienten wurden in die SR-Gruppe und 31 Studien mit 1.605 Patienten in die VMR-Gruppe eingeschlossen; von diesen Studien waren 5 für die Meta-Analyse geeignet. Insgesamt betrug die Rezidivrate bei Patienten mit CRP 8,6 % nach SR und 3,7 % nach VMR ($p < 0,001$). Jedoch betrug die Rezidivrate bei Patienten mit IS, die mit VMR behandelt wurden, 9,7 %. Die Rezidivraten nach VMR unterschieden sich nicht durch den Einsatz von biologischem oder synthetischem Netz bei den Patienten, die wegen CRP behandelt wurden (4,1 % versus 3,6 %; $p = 0,789$) und oder IS (11,4 % versus 11,0 %; $p = 0,902$). Die Ergebnisse der Meta-Analyse wiesen eine hohe Heterogenität auf und der Unterschied bei den Rezidivraten zwischen der SR- und der VMR-Gruppe war nicht statistisch signifikant ($p = 0,76$).

Obwohl die systematische Studie der Beobachtungsstudien eine höhere Rezidivrate nach SR als nach VMR in der Behandlung von CRP aufwies, wurde dieses Ergebnis durch die Meta-Analyse nicht bestätigt. Daher sind aussagekräftige RCTs zum Vergleich von SR und biologischer VMR notwendig (40).

Kommentar: Ähnlicher Titel wie 14.3.1, jedoch hier eine wesentlich aufwändigere Literatursuche. Es wurden 53 Studien gefunden und beurteilt, aber nur 5 waren randomisiert. Die Beobachtungsstudien favorisieren zwar die ventrale Netz-Rektopexie, aber im randomisierten Vergleich zeigt sich dieser Vorteil nicht.

14.4 Inkontinenz

14.4.1 Sakralnerven-Neuromodulation mit dem InterStim-System bei Stuhlinkontinenz: Ergebnisse einer prospektiven französischen multizentrischen Observationsstudie

Ziel dieser Studie war die Untersuchung der Wirksamkeit, Patientenzufriedenheit und Lebensqualität (QoL) sowie der Sicherheit der Sakralnerven-Neuromodulation (SNM) mit dem InterStim-System zur Behandlung von Stuhlinkontinenz (FI), wie auch der Nachweis inwieweit die vorwiegend von Experten veröffentlichten Ergebnisse auf die Allgemeinheit übertragbar sind.

Diese prospektive, multizentrische Observationsstudie lud alle französischen Zentren die FI mit dem InterStim-System behandeln dazu ein, Patienten zu registrieren, die für eine SNM-Behandlung indiziert waren. An 3 Follow-up-Terminen zwischen 1 und 15 Monaten wurden Daten gesammelt. Die therapeutische Wirksamkeit wurde anhand der Reduzierung der Inkontinenzereignisse pro Woche und Verbesserungen über die Zeit in der Fähigkeit zum Stuhlverhalt sowie dem QoL (wie gemessen mit dem Faecal Incontinence Quality of Life-Score) bewertet. Die Sicherheit wurde anhand berichteter Komplikationen festgestellt.

Insgesamt 221 Patienten mit einem mittleren Alter von 62,1 Jahren wurden getestet (184 weiblich) und 178 erhielten ein permanentes Implantat. Bei allen implantierten Patienten mit Kalendereinträgen zu Beginn und zum Follow-up wurde eine Reduzierung der Inkontinenzereignisse von mehr als 50 % beobachtet, bei 80 %, 76 % bzw. 83 % nach 1–3, 4–8 bzw. 9–15 Monaten. Die mittlere Anzahl von Inkontinenzepisoden und Drang verbesserte sich signifikant im Vergleich zum Beginn ($p < 0{,}0001$). Die Patienten zeigten Verbesserungen in QoL sowie der Dauer des Stuhlverhalts und waren ganz allgemein mit ihrer Behandlung zufrieden. Die hauptsächliche Geräte-bezogene Komplikation war, dass eine Umprogrammierung notwendig war (bei 52 % der Patienten). Die Infektionsraten (bei 6 % der Patienten) und chirurgische Revision (bei 10 % der Patienten) stimmten mit den Berichten in der Literatur überein.

Diese Studie bestätigt die klinische Wirksamkeit, Sicherheit und die positive Wirkung von SNM auf die QoL wie auch die hohe Patientenzufriedenheit mit der Behandlung von FI im realen Leben **(41)**.

Kommentar: Die Kollegen haben ein bei allen neuen Methoden zwangsläufiges Problem bearbeitet, dass diese Studien immer von Experten publiziert werden und dann nicht direkt auf die allgemeine Versorgung übertragen werden können. Oft lassen sich dann die Ergebnisse auch dort nicht reproduzieren. Bei der Sakralnervenstimulation kann die gute Erfolgsrate auch überall reproduziert werden (42–44).

14.4.2 Sakralnerven-Stimulation bei Patienten mit ileoanalem Pouch

Die funktionellen Ergebnisse nach einer Proktokolektomie und ileoanaler Pouch-Anastomose (IPAA) sind im Allgemeinen gut. Allerdings leiden einige Patienten danach unter einer hohen Stuhlfrequenz oder Stuhlinkontinenz. Die Sakralnervenstimulation (SNS) kann eine therapeutische Alternative für diese Patienten darstellen, jedoch ist wenig bekannt über Indikation und Ergebnisse. Ziel dieser Studie war es, die Inkontinenz nach IPAA zu untersuchen sowie aufzuzeigen inwieweit die SNS für diese Patienten realisierbar ist.

Diese retrospektive Studie schließt Patienten ein, die sich zwischen 1993 und 2020 einer SNS unterzogen hatten aufgrund der erhöhten Stuhlfrequenz oder Stuhlinkontinenz nach einer Proktokolektomie mit IPAA wegen Colitis ulcerosa. Die Proktokolektomie wurde in einem Zwei- oder Drei-Schrittverfahren durchgeführt mit der Ileostomie-Rückverlagerung als letztem Schritt. Die Daten zu Demographie und Follow-up sowie die funktionellen Ergebnisse wurden der Klinikdatenbank entnommen.

Bei 23 Patienten wurde die SNS durchgeführt. Die mediane Dauer des Follow-ups nach der SNS betrug 6,5 Jahre (4,2–8,8). 2 Patienten gingen dem Follow-up verloren. Der mediane Zeitraum zwischen der Ileostomie-Rückverlagerung und der SNS-Implantation betrug 6 Jahre (min. 0,5 bis max. 14,5). Die Kontinenz verbesserte sich nach der SNS bei 16 Patienten (69 %) mit einem medianen St.-Marks-Score für anale Inkontinenz von 19 (4–22) vor der SNS auf 4 (0–10) nach der SNS-Platzierung ($p = 0{,}012$). Bei 7 Patienten war die Behandlung nicht erfolgreich.

Eine SNS-Implantation verbessert die Symptome bei über zwei Drittel der Patienten, die an hoher Stuhlfrequenz oder Stuhlinkontinenz im Anschluss an eine Proktokolektomie mit IPAA leiden. Das Bewusstsein für die positive

Wirkung einer SNS sollte bei den Ärzten, die solche Patienten behandeln gestärkt werden (45).

Kommentar: Die Sakralnervenstimulation bei Inkontinenz wurde primär zur Behandlung der Sphinkterinsuffizienz entwickelt. Jedoch zeigte sich schon in den frühen Erfahrungen, dass der Sphinktertonus überhaupt nicht beeinflusst wird, so dass die positiven Ergebnisse durch ein Zusammenspiel mehrerer Komponenten erklärt wurden. Eine Komponente sollte hierbei selbstverständlich bei den sonstigen Inkontinenzpatienten das Rektum in seiner Funktion als Reservoir-System sein. Der positive Effekt auf das gesamte Colon – siehe Sakralnerven-Modulation bei chronischer Obstipation – wiederum war sehr limitiert. Wenn nun durch Operation das Rektum komplett entfernt ist, die Wirkung auf Kolon und Sphinkter limitiert bis fraglich ist, wie erklärt man sich dann die Verbesserung der Kontinenzleistung nach einer kompletten Proktokolektomie? Wie kann eine Pouch beeinflusst werden? Oder ist es doch hauptsächlich die Wirkung auf den Beckenboden? Obige Publikation hat nun aber bei 2/3 der Patienten eine Verbesserung gezeigt, so dass man in Einzelfällen doch auch bei IPAA die Indikation zur SNS stellen kann. Da es nur ein kleines Kollektiv ist und auch die Follow-up-Daten sehr lückenhaft sind, muss man aber immer eine gewisse Vorsicht berücksichtigen. Ein ähnliches Ergebnis wurde vor wenigen Jahren nach tiefer anteriorer Rektumresektion und Kontinenzproblemen (LARS) an dieser Stelle berichtet (46).

14.4.3 Mittelfristige Ergebnisse der Gatekeeper-Implantation bei Stuhlinkontinenz

Intersphinktäre implantierbare Substanzen (bulking agents) gehören zu den aktuellen Behandlungsoptionen bei Stuhlinkontinenz nach dem Scheitern von konservativer und Verhaltens-Therapie. Gatekeeper zeigte vielversprechende Kurzzeit-Ergebnisse, aber Langzeit-Ergebnisse sind bisher unbekannt. Ziel dieser Studie war die klinische Untersuchung einer prospektiven Kohorte von Stuhlinkontinenz-Patienten bis zu 36 Monaten nach der Implantation von Gatekeeper. Diese prospektive klinische Studie wurde an einer großen universitären tertiären Versorgungsklinik durchgeführt.

Eingeschlossen wurden konsekutive weibliche Patienten, bei denen das Einsetzen der Stuhlinkontinenz mehr als 6 Monate vor dem ersten Klinikbesuch stattgefunden hatte und deren Symptome refraktär gegenüber den konservativen Standardmethoden waren. Allen Patienten wurden 4 oder 6 Gatekeeper-Prothesen implantiert. Dreidimensionaler endoanaler Ultraschall und hochauflösende anorektale Manometrie wurden präoperativ durchgeführt sowie postoperativ 2 und 3 Monate nach der Implantation. Der Cleveland Clinic Fecal Incontinence-Score wurde zu Beginn und 1, 3, 12, 24 sowie 36 Monate postoperativ erhoben.

20 Patienten (alle weiblich; medianes Alter 59 Jahre) wurden registriert. Alle Implantationen waren komplikationslos. Der postoperative endoanale Ultraschall zeigte eine normale Prothesenlokalisation bei 16 Patienten (80 %). Bei der Manometrie verbesserte sich der mittlere anale Ruhedruck signifikant (57,8 ± 7,5 mm Hg; $p = 0{,}0004$). Der mittlere präoperative Cleveland Clinic Fecal Incontinence-Score betrug 12,4 ± 1,8, mit signifikanten Verbesserungen die anfänglich nach 3 Monaten dokumentiert wurden (4,9 ± 1,5; $p < 0{,}0001$) und sich bis zu 36 Monaten fortsetzten (4,9 ± 1,7; $p < 0{,}0001$). Patienten die nur 4

(verglichen mit 6) Prothesen und die mit Neuropathie des N. pudendus (verglichen mit denen die das nicht erlebten) zeigten signifikant schlechtere Werte im Cleveland Clinic Fecal Incontinence-Score zur Halbzeit. Limitiert war die Studie durch ihre kleine Patientenzahl und durch das Fehlen von Daten zur Lebensqualität.

Die anfänglichen Verbesserungen nach der Implantation von Gatekeeper bei Stuhlinkontinenz werden im längeren Verlauf aufrechterhalten. Eine genaue präoperative Untersuchung von koexistierenden klinischen Bedingungen, die die Ergebnisse negativ beeinflussen können, wird bei der Auswahl der Patienten empfohlen (47).

Kommentar: Gatekeeper ist eine der neueren Entwicklungen in der Therapie analer Inkontinenz. Ein weiteres Material, das uns die Industrie als Injektionsmittel mit dem Ziel der Kontinenzverbesserung anbietet. Es handelt sich hierbei um ein Polyacryl, das ähnlich einem Schaumstoff gefertigt ist. Der vor Implantation nur 2 mm dicke Zylinder dehnt sich nach Implantation auf 7 mm Durchmesser aus. Auf die gesamte Zirkumferenz des Sphinkters werden im intersphinktären Raum sechs derartige Prothesen implantiert. Die ersten Kurzzeitergebnisse waren akzeptabel positiv (48). Obige Arbeit zeigt einen anhaltenden Erfolg auch nach 3 Jahren.

14.4.4 Implantierbare Prothesen bei Stuhlinkontinenz: Eine altersadaptierte retrospektive Kohorten-Analyse von GateKeeper versus SphinKeeper

Ziel der Untersuchung war die morphofunktionalen Veränderungen im Sphinkterkomplex nach GateKeeper- (GK) und SphinKeeper- (SK) Implantation und ihre Korrelation mit einer Verbesserung der Symptome.

10 konsekutive Frauen, die ein SK-Implantat bekamen, wurden alters-gepaart mit einer Kohorte von 10 Frauen, die vorher einen GK-Eingriff hatten. Die Patienten in den SK- und GK-Gruppen unterzogen sich Implantationen von 10 bzw. 6 Prothesen. Die Veränderungen vor und nach der Implantierung in der Muskelspannung und dem Cleveland Clinic Fecal Incontinence-Score (CCFIS) wurden durch lineare bzw. Poisson-Regressions-Modelle ausgewertet.

Der CCFIS verbesserte sich signifikant in beiden Gruppen 12 Monate nach der Implantation. Obwohl statistische Signifikanz nicht erreicht wurde, war die Verbesserung nach SK 33 % besser als die nach GK ($p = 0,088$). Verglichen mit der Anfangssituation wurde ein signifikantes Anwachsen in der Muskelspannung bei beiden Gruppen nach 12 Monaten beobachtet. Verglichen mit der GK-Gruppe war die Muskelspannung signifikant höher bei den Patienten nach der SK-Implantierung ($p < 0,001$) 12 Monate nach der Implantation.

GK und SK sind sichere und wirksame Behandlungsoptionen bei FI mit guten klinischen Kurzzeit-Ergebnissen. Die Vergleichsanalyse zeigte eine Überlegenheit von SK über GK bezüglich des Anwachsens der Muskelspannung und eine signifikante Verbesserung der Symptome verglichen mit den Ausgangswerten. Größere Studien sind notwendig, um diese Erkenntnisse zu stützen (49).

Kommentar: Dieses Implantat ist eine Weiterentwicklung des zuvor verwendeten GateKeepers. Die SphinKeeper-Prothesen sind in ihrem nativen Zustand dehydrierte, schlanke, solide Zylinder (Länge 29 mm, Durchmesser 3 mm), die

bei Kontakt mit Flüssigkeiten innerhalb von 48 Stunden ihren Zustand ändern (kürzer – Länge 23 mm, dicker – Durchmesser 7 mm – und weicher, mit Formgedächtnis). Es werden nicht wie beim Vorgänger 6, sondern 10 einzelne Implantate gleichmäßig auf die Zirkumferenz intersphinktär verteilt. Obige Studie konnte nun auch zeigen, dass die Weiterentwicklung – nach den initialen Kurzzeitergebnissen – funktionell bessere Ergebnisse erreichen lässt (50).

14.4.5 Effektivität der SphinKeeper-Implantate in der Behandlung der Stuhl-Inkontinenz

Nach der Weiterentwicklung des GateKeepers mit größerer Prothese und mehr einzelnen Implantaten sollte die Effektivität in einer Studie untersucht werden.

Patienten zwischen 18 und 85 Jahren mit Stuhlinkontinenz von mindestens 6 Monaten und Versagen einer konservativen Therapie wurden in die Studie aufgenommen. Einschlusskriterien waren mindestens 1 Stuhlinkontinenz-Ereignis pro Woche und/oder ein Sphinkterdefekt von maximal 120°. Follow-up-Untersuchungen wurden nach 3, 6 und 12 Monaten und dann weiter noch jährlich durchgeführt. Die Implantation wurde an jedem Termin mittels Ultraschall kontrolliert. Die Kontinenz wurde mit einem Tagebuch über 2 Wochen, dem Cleveland Clinic Fecal Incontinence-Score (CCFIS), dem Vaizey-Score und 2 Lebensqualitäts-Scores (FIQL und SF-36) dokumentiert.

Zwischen März 2016 und Oktober 2018 wurden 45 Patienten (36 Frauen) mit einem mittleren Alter von 66,6 Jahren operiert. 42 Patienten wurden über im Mittel 16 Monate nachgesorgt. Die Implantation war in allen Fällen ohne intraoperative Komplikation möglich. Alle Kontinenz-Parameter waren postoperativ gebessert: der CCFIS verbesserte sich von 12,0 auf 7,6, der Vazey-Score von14,6 auf 10,2. 5 Patienten wurden komplett kontinent. Ebenso verbesserten sich die Lebensqualitäts-Scores. Bei 23 der 42 Patienten waren die Implantate korrekt platziert. Diese Patienten hatten auch bessere Ergebnisse. 8 von 14 Patienten mit Sphinkterdefekt hatten eine Verbesserung von mehr als 50 % der Inkontinenz-Ereignisse.

Diese Studie demonstriert die Machbarkeit und Effektivität der SphinKeeper-Implantation. Weitere Multicenter-Studien sind aber noch erforderlich (51).

Kommentar: Eine weitere Beobachtungsstudie der Arbeitsgruppe aus Rom, die diese Methode entwickelt hat. Die Effektivität blieb über ein Jahr der Nachverfolgung erhalten. Auch bei Patienten mit Sphinkterdefekt wurden mehr als die Hälfte der Patienten verbessert – dies erinnert an die Ergebnisse der Sakralnerven-Modulation, die ja auch bei Muskeldefekten vergleichbar gute Ergebnisse wie ohne Defekt geliefert hat.

14.4.6 SphinKeeper bei Stuhl-Inkontinenz: Ein vorläufiger Bericht

Ein neuartiger künstlicher Analsphinkter, der in den intersphinktären Raum platziert wird, SphinKeeper, wurde kürzlich zur Verbesserung der Ergebnisse bei der Behandlung von Stuhlinkontinenz (FI) in die Diskussion gebracht. Hier werden unsere vorläufigen Ergebnisse im Kurzzeit-Follow-up berichtet, indem die präoperativen und postoperativen Daten nach der Implantierung von SphinKeeper bei Patienten, die an FI leiden, verglichen werden.

Eingeschlossen wurden alle Patienten über 18 Jahre mit FI für mindestens 6 Monate, mit Inkontinenzepisoden mehr als einmal die Woche und unzureichender Therapie durch andere konservative Behandlungen. Anorektale Manometrie, endoanaler Ultraschall, Cleveland Clinic FI-Score, FI Quality of Life-Score und Gesamtanzahl von FI-Episoden pro Woche wurden präoperativ und am Ende des 6-Monats-Follow-ups dokumentiert.

13 konsekutive Patienten wurden mit SphinKeeper behandelt. Es wurden weder intraoperative noch postoperative Komplikationen berichtet. Es ereigneten sich 2 Fälle von Herausfallen der Prothesen und in einem Fall wurde eine anteriore Dislokation beobachtet. Der maximale Ruhedruck, die Gesamtanzahl von FI-Episoden pro Woche und der Cleveland Clinic FI-Score verbesserten sich nach 6 Monaten ($p < 0,05$).

SphinKeeper kann eine minimal invasive Methode bei FI mit guten postoperativen Ergebnissen sein. Werden diese Ergebnisse von weiteren Studien mit mehr Patienten und längerem Follow-up gestützt, könnte dies eine vorrangige Methode als Therapie erster Wahl bei FI werden (52).

Kommentar: Eine weitere Arbeitsgruppe ebenfalls aus Italien, die ihre Erfahrungen an einem kleinen Kollektiv vorstellen. Die Ergebnisse bestätigen die zuvor publizierten positiven Resultate.

14.4.7 Erste Erfahrungen in UK mit den intersphinktären Implantaten von SphinKeeper bei Stuhlinkontinenz: Eine retrospektive klinische Untersuchung

Die Implantation des künstlichen Sphinkters SphinKeeper ist eine relative neue Methode zur Behandlung refraktärer Stuhlinkontinenz. Diese Studie stellt die ersten Erfahrungen in 2 tertiären Zentren im Vereinigten Königreich vor.

Dies ist eine retrospektive Untersuchung prospektiv gesammelter klinischer Daten in Bezug auf die Methode, Sicherheit, Machbarkeit sowie Kurzzeit-Wirksamkeit bei Patienten, die sich von Januar 2016 bis April 2019 einem Eingriff unterzogen hatten. Es wurden die Daten am Beginn, intraoperative und postoperative Komplikationen, Symptome [mittels dem St. Mark's Inkontinenz-Score (SMIS)] und radiologische Ergebnisse analysiert.

27 Patienten [18 weiblich, medianes Alter 57 Jahre (27–87)] unterzogen sich einem SphinKeeper-Eingriff. Bei 30 % der Patienten traten Probleme mit dem Implantationsgerät auf, so dass alle Prothesenimplantiert werden konnten. Es gab keine weiteren intraoperativen Komplikationen und alle Patienten wurden am gleichen oder am folgenden Tag entlassen. Der SMIS verbesserte sich von Beginn an signifikant [median -6 Punkte ($p < 0,00016$)] so erzielten 14/27 (51,9 %) Patienten eine Reduzierung um 50 % im SMIS-Score. In der postoperativen Bildgebung wurden im Mittel 7 Implantate (0–10) festgestellt, davon waren im Mittel 5 (0–10) optimal platziert. Es gab keine Beziehung zwischen der Anzahl gutplatzierter Prothesen in der postoperativen Bildgebung und dem grundsätzlichen Erfolg basierend auf den 50 % Reduzierungen im SMIS ($p = 0,79$).

SphinKeeper scheint eine sichere Methode bei Stuhlinkontinenz zu sein. Insgesamt erzielten etwa 50 % der Patienten eine deutliche Verbesserung ihrer Symptome. Der klinische Nutzen stand jedoch in keiner Beziehung zur Rate der

falsch platzierten oder dislozierten Implantate. Die Probleme der Implantation hat Auswirkungen auf das Vertrauen in den Mechanismus und auch in die Notwendigkeit zur technischen Verbesserung (53).

Kommentar: Die erste nicht italienische Publikation zum Thema SpinKeeper. Die englischen Kollegen hatten große, technische Probleme mit dem Implantationsgerät. Verwundert ist man dann, dass die Ergebnisse bei den schlecht platzierten Implantaten aber genauso gut waren: so waren in einem Patienten alle Implantate gut platziert und die Kontinenzleistung hat sich verschlechtert. Umgekehrt hat ein Patient mit nur 3 gut platzierten Implantaten eine sehr deutliche Verbesserung der Kontinenz.

14.4.8 Eine prospektive Studie zum Einsatz des SphinKeepers bei Stuhlinkontinenz

SphinKeeper ist eine neue operative Methode bei Stuhlinkontinenz. Diese Studie stellt die ersten Erfahrungen in Australien vor.

In einer prospektiven Beobachtungsstudie wurden alle Patienten mit SphinKeeper von Februar 2018 bis September 2019 untersucht. Demographische Daten, Komplikationen, Cleveland Clinic Faecal Incontinence-Score, St. Marks Incontinence-Score, FI Quality of Life-Score, anorektalen Manometrie und endoanaler Ultraschall wurden eingesetzt – präoperativ, 3 und 12 Monate postoperativ.

13 Patienten (11 Frauen) wurden implantiert. Bei 13 (76,9 %) lag ein Sphinkterdefekt vor: Externusdefekt bei 2 (15,7 %), Internusdefekt und bei 4 (30,8 %) und ein kombinierter Defekt bei 4 Patienten (30,8 %). Das mittlere Follow-up war 32 (18–37) Monate. Es gab 4 Komplikationen: eine intraoperative Rektumperforation, einen postoperativen Verlust des Implantats und zwei Fehlplatzierungen mit nachfolgender Explantation. Nach 12 Monaten waren 9 von 10 Implante ideal platziert. Dies resultierte in einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität-Untergruppe Bewältigung und Verhalten, nicht aber in anderen Parametern.

In dieser Studie konnte ein SphinKeeper nur marginale Verbesserungen einer Stuhlinkontinenz erzielen, die Mehrzahl der Messparameter wurden nicht signifikant verbessert. Daher sind größere Studien notwendig, v. a. um geeignete Patienten herauszufinden **(54)**.

Kommentar: Wie so oft bei der Neuentwicklung lassen sich die anfänglichen Ergebnisse nicht reproduzieren. Obige Studie zeigte nach 12 Monaten keine Verbesserung in den Scores und auch nicht in der anorektalen Manometrie. Man ist also auf größere Studien mit randomisiertem Design angewiesen, um einen Therapieeffekt nicht nur auf Placebo zurückzuführen. Man wird sich an andere Methoden erinnern (PTNS, TTNS, Secca), die auch initial sehr gut abschnitten und heute kennt das schon keiner mehr.

14.4.9 Behandlung von Stuhlinkontinenz mit autologen, expandierten mesenchymalen Stammzellen: Ergebnisse einer Pilotstudie

Die Behandlung von Stuhlinkontinenz (faecal incontinence, FI) bleibt eine Herausforderung, weil bisher noch keine definitive optimale Behandlungs-

methode für diese Erkrankung ermittelt wurde. Die regenerative Medizin könnte eine attraktive therapeutische Alternative in der Behandlung von FI sein. Ziel dieser Studie war es, die Sicherheit und Machbarkeit einer Behandlung mit autologen expandierten mesenchymalen Stammzellen aus Fettgewebe (AdMSCs) für Patienten zu ermitteln, die mit struktureller FI diagnostiziert waren.

Diese randomisierte, multizentrische, dreifach-geblindete, Placebo-kontrollierte Pilotstudie wurde an 4 Kliniken in Spanien durchgeführt, mit 16 Erwachsenen mit FI und einem Sphinkterdefekt. Die autologen AdMSCs wurden aus operativ exzidiertem Fettgewebe von diesen Patienten gewonnen. Diesen Patienten wurden mit einer Einzeldosis von 4×10^7 AdMSCs oder Placebo unter Narkose in die Sphinkterläsion injiziert. Untersucht wurde die Sicherheit und Machbarkeit der Behandlung als kumulative Inzidenz von Komplikationen und die Wirksamkeit der Behandlung mittels Cleveland Clinic Faecal Incontinence-Score, Faecal Incontinence Quality of Life-Score sowie Starck-Kriterien zur Klassifizierung von Sphinkterdefekten und anorektalen physiologischen Ergebnissen.

Die Entnahme von Fettgewebe, die Zellisolierung und Infusionsvorgänge waren in allen Patienten erfolgreich. Es gab nur eine Komplikation die mit der Gewinnung des Fettgewebes (ein Hämatom) zusammenhing und keine Komplikation war mit dem Injektionsvorgang assoziiert. Es gab keine signifikanten Unterschiede bei den untersuchten klinischen, manometrischen oder Ultraschall-Parametern.

Diese Studie legt nahe, dass diese Injektionsmethode in den Analspinkter machbar und sicher ist. Ihre Wirksamkeit in der Behandlung von Patienten mit struktureller FI konnte nicht demonstriert werden (55).

Kommentar: Mehrere Versuche in der Vergangenheit mit Stammzellen die Inkontinenz zu verbessern, sind bisher gescheitert – trotz einem sehr großen Aufwand. In einige Studien wurde allogenes Material aus Muskelstammzellen verwendet mit sehr gutem damaligem Ergebnis (56). Man ist nur verwundert, dass diese Therapie mittlerweile nicht in anderen Untersuchungen publiziert wurden. Da wäre obiger Ansatz mit Fettstammzellen weitaus einfacher – zumal eine große Zahl der Mitteleuropäer hier eher übermäßig viel Gewebe zur Verfügung haben.

14.5 Analfissur

14.5.1 Die Behandlung der chronischen Analfissur: Eine Machbarkeitsstudie zum Vergleich von Levorag mit Diltiazem 2 %

Ziel dieser Studie war der Vergleich der Standardbehandlung einer chronischen Fissur mit Diltiazem 2 % mit Levorag. Eine randomisiert kontrollierte klinische Studie wurde durchgeführt. Patienten mit chronischer Analfissur wurden randomisiert in eine Behandlung mit Diltiazem oder Levorag-Gel zweimal täglich für acht Wochen. Die Primärvariable war eine komplette Heilung der Fissur nach zwölf Wochen. Sekundärparameter waren das Auftreten von Komplikationen und die Schmerzreduktion.

55 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen. Eine weitere Aufnahme von Patienten wurde wegen zu langsamer Einschlusszahlen vor geplantem Studienende abgebrochen. Eine komplette Fissurheilung wurde insgesamt von 31 von 55 (56 %) der Patienten erreicht. 18 von 29 (62 % in der Diltiazem-Gruppe im Vergleich mit 13 von 26 (50 %) in der Levorag-Gruppe (p = 0,424). Die Schmerzreduktion war signifikant besser am Tag 7 bei Patienten mit Diltiazem, während sich am Tag 3 und nach 3 Monaten keine Unterschiede zeigten. Drei Patienten (10,3 %) entwickelten ein perianales Ekzem nach Diltiazem Behandlung, in der Levorag-Gruppe traten keine Komplikationen auf.

Diese Studie konnte statistisch keine geringere Wirksamkeit von Levorag gegenüber Diltiazem in der Behandlung einer chronischen Analfissur demonstrieren. Diltiazem führte zu schnellerer Schmerzreduktion, aber auch zu lokaler allergischer Reaktion. Levorag könnte eine Therapie-Alternative bei diesen Patienten sein (57).

Kommentar: Derzeit werden in Deutschland zur Behandlung der chronischen Analfissur Nitrate oder Calciumantagonisten eingesetzt. Obige Salbe ist eine neue Formulatur auf der Basis von Hibiskus, Calendula, Malven und Glycerin. Die Produktion kommt aus Italien und ist in Deutschland nicht direkt in der Apotheke zu erhalten. Worauf sich die Wirkung stützt, wird nicht näher beschrieben. Eine erste Studie (58) konnte vor einigen Jahren zeigen, dass diese Salbe bei akuten Fissuren in 60 % Heilung erreicht. Dem gegenüber tritt bei chronischen Fissuren nur in knapp über 20 % eine Heilung ein. Obige neue Studie zeigt deutlich bessere Resultate, so dass die neue Salbe statistisch auf dem Niveau der Standardtherapie mit Diltiazem lag. Tendenziell war Diltiazem in Bezug auf Heilung etwas besser.

14.5.2 Kurzzeitergebnisse von Platelet-Rich-Plasma in der Behandlung einer chronischen Analfissur

Eine chronische Analfissur ist eine der häufigsten benignen, analen Erkrankungen bei der die konservative Behandlung eine wichtige Rolle spielt. Das Ziel dieser Studie war die Kurzzeitergebnisse und den Erfolg einer Behandlung mit Platelet-Rich Plasma zu untersuchen.

Es wurde eine randomisiert kontrollierte Studie mit zwei Parallelgruppen durchgeführt. 44 Patienten mit chronischer Fissur wurden randomisiert zu Platelet-Rich Plasma- oder einer Kontrollgruppe. Beschwerden und Schmerzintensität wurden zu Beginn der Studie dokumentiert. Die Kontrollgruppe erhielt eine Behandlung mit topischen Glycerintrinitrat (GTN). Platelet-Rich Plasma wurde lokal injiziert und anschließend mit GTN weiter therapiert. Primäres Studienziel war die Reduktion von Schmerzen.

An Tag 10 und 1 Monat nach Behandlungsbeginn war der mittlere Schmerzscore signifikant niedriger bei den Patienten mit dem Platelet-Rich Plasma (p = 0,005). Einen Monat nach Behandlungsbeginn war der mittlere Schmerz-Score um 5,7 Punkte in der Platelet-Rich Plasma-Gruppe zurückgegangen im Vergleich zu 4,1 in der Kontrollgruppe. In beiden Gruppen reduzierte sich der Schmerz, aber die Reduktion war in der Platelet-Rich Plasma-Gruppe signifikant höher (p < 0,001). Eine komplette Epithelisierung und die Erholungsraten waren in der Platelet-Rich Plasma-Gruppe signifikant höher als in der Kontrollgruppe. Nach zwei Monaten lag eine Epithelisierung in 76 % in der Platelet-Rich Plasma-Gruppe im Vergleich zu 20 % der Kontrollgruppe vor.

Platelet-Rich Plasma reduzierte Schmerzen und beschleunigte die Epithelisierung und Heilung bei Patienten mit chronischer Analfissur (59).

Kommentar: Die Standardtherapie mit Salben und Fissurektomie funktioniert bei uns in Deutschland sehr zufriedenstellend. Trotzdem ist die Suche nach einer Verbesserung lesenswert. Das bessere Therapieergebnis erfordert aber auch einen wesentlich größeren Aufwand durch Präparation des plättchenreichen Plasmas und einer zusätzlichen Lokalanästhesie zu deren Applikation. Aber wir wissen ja aus Erfahrungen mit anderen ersten Resultaten, dass sich allzu oft diese Ergebnisse nicht reproduzieren lassen.

14.6 Entleerungsstörungen

14.6.1 Klinische Ergebnisse der transanalen rektalen Stapler-Resektion (STARR) bei Outlet Obstipation: Ist STARR wirklich ein Star im Langzeit-Follow-up?

Das Outlet-Obstipations-Syndrom (obstructive defecation syndrome, ODS) ist eine verbreitete und nicht richtig verstandene Ursache für eine Entleerungsstörung. Die transanale rektale Stapler-Resektion (stapled transanal rectal resection, STARR) ist eine der chirurgischen Optionen bei ODS. Diese Studie untersucht die funktionalen Kurzzeit- und Langzeit-Ergebnisse nach einer STARR bei ODS-Patienten und die prädiktiven Faktoren, die das Ergebnis der Operation bestimmen. Diese Studie ist eine retrospektive Analyse prospektiv gesammelter Daten und wurde in der kolorektalen Abteilung einer tertiären Klinik in Mumbai, Indien, durchgeführt.

Insgesamt 204 Patienten, die sich von Januar 2009 bis Januar 2013 einer STARR-Operation wegen ODS unterzogen hatten, wurden untersucht. Sie wurden 5 Jahre lang periodisch nachverfolgt. Longo-Scores und Patientenzufriedenheit wurden periodisch während des 5-Jahres-Follow-ups bewertet.

204 Patienten (Männer: Frauen = 133:71, mittleres Alter 54,2 Jahre) wurden evaluiert. Der mittlere präoperative Longo-Score betrug 23,2 ± 4,1. Die mittlere Operationsdauer betrug 40 Minuten und die mediane Aufenthaltsdauer in der Klinik 2,1 Tage. Im Follow-up nach 3 Monaten verbesserten sich die Symptome bei 92 % Patienten, nach 12 Monaten waren die Symptome persistierend oder rezidivierend bei 15 % Patienten. Die mittleren Longo-Scores nach 12 Monaten, 3 Jahren bzw. 5 Jahren Follow-up betrugen 7,14, 10,25 bzw. 16,41. Die Patienten-Zufriedenheitsrate wies bezogen auf die Zeit einen abnehmenden Trend auf. Ein ODS-Rezidiv wurde bei 41 (20 %) Patienten beobachtet und bei 78 (38 %) Patienten am Ende der 3 bzw. 5 Jahre.

Die STARR bei ODS ist eine sichere chirurgische Methode mit minimalen Komplikationen und guten funktionalen Kurzzeit-Ergebnissen, sie versagt jedoch bei der Aufrechterhaltung ihrer Wirksamkeit in den Langzeit-Ergebnissen. Eine sorgfältige Patientenauswahl ist extrem wichtig für gute funktionelle Ergebnisse. Limitiert war diese einzelzentrische Studie hinsichtlich ihres retrospektiven Designs und der begrenzten Patientenzahl (60).

Kommentar: Die initialen Ergebnisse nach einer transanalen Stapler-Rektum-Resektion waren durchwegs sehr gut (61), sodass die Methode vor 10–15 Jahren zunehmend eingesetzt wurde. Nun zeigt sich, dass die Langzeitergebnisse doch deutlich hinter diesen Ergebnissen zurückblieben und viele Patienten über erneute Beschwerden berichteten. Somit belegt diese Studie auch den Rückgang, den alle Kliniken mittlerweile berichten. Wenn bei einem Follow-up von nur 80 % bereits 40 % über erneute Beschwerden berichten, so kann man zumindest unterstellen, dass in über 50 % erneute Beschwerden aufgetreten sind.

14.6.2 Gibt es einen Zusammenhang zwischen den subjektiven Beschwerden und der Bildgebung bei Stuhlentleerungsstörungen? Eine prospektive Untersuchung

Ziel der Untersuchung war der Zusammenhang zwischen der Bildgebung (transperinealer und transvaginaler Ultraschall des Beckenbodens und Defäkographie) und den Darm-, Blasen- und vaginalen Beschwerden bei Stuhlentleerungsstörungen.

Eine prospektive Beobachtungsstudie an 216 symptomatischen Frauen untersuchte die Symptom-Scores, Ultraschall und Defäkographie, wobei insbesondere die anatomischen Strukturen untersucht wurden.

Unabhängig von allen Untersuchungen hatten Frauen mit einer Rektozele mehr vaginale Beschwerden (nach Score) also ohne Rektozele. Im Ultraschall waren die Scores höher bei Frauen mit Rektozele. Der Score für Darmbeschwerden war höher mit Rektozele, dieser – wie auch ein Sexualscore - war niedriger bei Intussuszeption. Eine gestörte Koordination war mit einem höheren Darm-Score und einem höheren Outlet-Score assoziiert. Vaginale Symptome waren bei der Defäkographie mit gestörter Koordination kombiniert.

Patienten mit Rektozele in jeglicher Bildgebung waren mit vaginalen Symptomen assoziiert. Bei Patienten mit Darm-Beschwerden aber ohne vaginale Symptome war eine Vorhersage der anatomischen Pathologie nicht möglich **(62)**.

Kommentar: Diese Studie unterstreicht mit wissenschaftlichen Daten, wie wichtig eine gute Anamnese ist und wie schwierig dann eine Korrelation mit der pathologischen Veränderung ist. Umgekehrt kann man nicht von einer pathologischen Veränderung in der Bildgebung auf die Beschwerden schließen. Ein gutes Beispiel: auch eine große Rektozele kann beschwerdefrei oder beschwerdearm sein und stellt per se keine Indikation zur Therapie dar.

14.6.3 Colon-Transit bei Patienten nach anteriorer Resektion: Eine prospektive Vergleichsstudie mit CT-Szintigraphie

Darmfunktionsstörungen nach anteriorer Rektumresektion sind ausgiebig dokumentiert, aber die Pathophysiologie kaum untersucht. Es gibt bisher keine Studie, die die postoperative Colon-Transit-Zeit untersucht hat. Diese Untersuchung hat die Transitzeit mit einfachen Abdomenübersichtsbildern und einer speziellen Photonen-Emissions-CT-Szintigraphie untersucht.

Die Symptome wurden mit dem LARS-Score erhoben. Die Szintigraphie mit Gallium-67 wurde an festgelegten Zeitpunkten durchgeführt. Das Colon wurde

in 9 Abschnitte unterteilt und das Maximum und der Anteil an vorhandenen Isotopen, die Passage-Geschwindigkeit und die Halbwertzeit des Ausscheidens der Isotope gemessen. Diese Parameter wurden in Untergruppen beurteilt.

50 Patienten (37 Männer, mittleres Alter 72,6 Jahre) wurden untersucht. 17 Patienten hatten ein Major-LARS, 9 Patienten ein Minor-LARS und 24 kein LARS. Es fanden sich signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit Major-LARS und ohne LARS: das Maximum war größer, der Anteil an noch sichtbaren Isotopen war kleiner, die Transportgeschwindigkeit war größer und die Halbwertszeit des Ausscheidens war geringer.

Patienten mit Major-LARS hatten eine deutlich schnellere Colon-Transit-Zeit. Dieses könnte die postoperativen Symptome erklären. Die Differenz zu Patienten ohne LASRS war nach 32 Std. am größten (63).

Kommentar: Da in Deutschland jedes Jahr rund 25.000 Rektumkarzinome neu therapiert werden und die große Mehrzahl der Patienten operiert wird, sind von einem LAR-Syndrom viele Patienten betroffen. Obige Studie liefert eine sehr passende Erklärung und untermauert die Stuhlregulation insbesondere die Verbesserung der Stuhlkonsistenz durch Verlängerung der Transitzeit.

14.6.4 Rektum-Entleerungsstörung: Europäischer Consensus zur operativen Therapie

Die klinische Indikationsstellung und Verfahrenswahl bei Rektum-Entleerungsstörung sind unverändert sehr kontrovers und es existiert bisher keine internationale Leitlinie. Diese Publikation stellt einen Konsensus von europäischen Experten zur Behandlung einer Rektum-Entleerungsstörung und deren unterschiedliche Alternativen dar **(64)**.

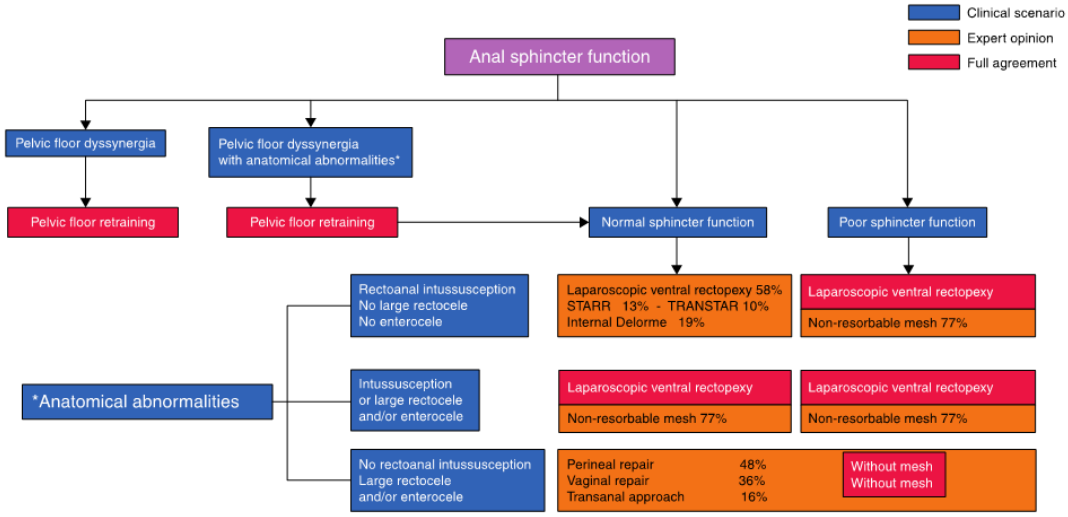


Abb. 4: Therapie-Algorithmuss der Rektum-Entleerungsstörung. Picciariello A et al., BJS, 2021, 108, 1149–1153 **(64)**.

Kommentar: Das Lesen dieser sehr kurzen Leitlinie ist sehr zu empfehlen, da es in Deutschland keine derartige Empfehlung gibt. Bemerkenswert ist, dass die noch vor Jahren immer favorisierte STARR und Transstar-Techniken nur noch wenigen Einzelfällen vorbehalten bleiben und nur noch von wenigen Experten empfohlen werden.

14.7 Sonstiges

14.7.1 Chirurgische Behandlung anorektaler Melanome: Systematischer Review und Meta-Analyse

Das anorektale Melanom ist ein seltenes Malignom mit schlechter Prognose. Die chirurgischen Ansätze bei anorektalem Melanom können kategorisiert werden in Lokalexzisionen (Methoden ohne Entfernung der Lymphknoten und Erhalt des Rektums) und extensive Resektion (Methoden mit Entfernung des Rektums und der pararektalen Lymphknoten). Ziel dieser systematischen Untersuchung und Meta-Analyse war der Vergleich des Überlebens von Patienten, die sich einer extensiven Resektion unterzogen, mit dem von Patienten mit Lokalexzision. Die Patienten wurden gemäß ihres Tumorstadiums stratifiziert.

Es wurde ein Literaturreview durchgeführt gemäß den PRISMA-Leitlinien. MEDLINE und PubMed wurden nach bis März 2021 veröffentlichten Manuskripten durchsucht. Studien wurden auf ihre Eignung geprüft, die die Überlebensergebnisse bei Patienten mit anorektalem Melanom und Lokalexzision gegenüber extensiver Resektion verglichen. Die Meta-Analyse zielte auf das Gesamtüberleben nach den verschiedenen chirurgischen Eingriffen ab und wurde durch den Tumorstatus stratifiziert.

Es wurden 347 Studien gefunden von denen 34 mit insgesamt 1.858 Patienten für die Meta-Analyse eingeschlossen wurden. Es gab keinen signifikanten Unterschied beim Gesamtüberleben zwischen den chirurgischen Ansätzen bei den Patienten pro Stadium (Stadium I Odds Ratio 1,30 (95 %-CI: 0,62–2,72, p = 0,49); Stadium II Odds Ratio 1,61 (95 %-CI: 0,62–4,18, p = 0,33); Stadium I–III Odds Ratio 1,19 (95 %-CI: 0,83–1,70, p = 0,35). Es wurden Untergruppenanalysen für die Zeitintervalle (< 2.000, 2001–2010 und 2011–2021) und den Ursprungskontinent der Studien durchgeführt. Diese Untergruppenanalyse für Zeitintervall und Ursprungskontinent zeigte ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede im Gesamtüberleben.

Es gibt keinen signifikanten Überlebensbenefit für Patienten mit anorektalem Melanom nach der Behandlung entweder mit Lokalexzision oder extensiver Resektion, unabhängig vom Tumorstadium (65).

Kommentar: Eine von mehreren Publikationen der letzten Jahre (66), die auch noch mal unterstreicht, dass bei anorektalen malignen Melanom das OP-Verfahren für das Überleben völlig unerheblich ist.

14.7.2 Behandlung HPV-assoziierter analer Läsionen bei HIV-positiven Patienten – chirurgische Abtragung versus topische Therapie mit Imiquimod

Regelmäßige proktologische Untersuchungen sind bei HIV-positive Patienten aufgrund häufiger anorektaler Erkrankungen erforderlich. Insbesondere HPV-assoziierte Läsionen wie Condylomata acuminata (C. ac.) und anale Dysplasien (AIN) werden sowohl mit operativen Verfahren als auch mit topischer Therapie behandelt. Ziel der Arbeit war es zu untersuchen, ob sich chirurgische Abtragung und topische Therapie mit Imiquimod bez. Heilungsraten und Outcome bei HPV-assoziierten analen Läsionen unterscheiden und ob ein synergistischer Effekt vorliegt.

Es wurden bei 97 HIV-positive Patienten alle proktologischen Untersuchungen und Therapiemaßnahmen über einen Zeitraum von 10 Jahren (11/2004–11/2015) retrospektiv untersucht. Insbesondere wurden Diagnose und Therapie von HPV-assoziierten analen Läsionen mit klinischem Outcome nach chirurgischer Abtragung und topischer Therapie mit Imiquimod analysiert.

Bei 53/97 (54 %) HIV-positiven Patienten wurden HPV-assoziierte anale Läsionen festgestellt. Das mittlere Patientenalter betrug 41,0 ± 11,6 Jahre. Die HIV-Erkrankung war bei ca. der Hälfte der Patienten unter cART gut eingestellt (52 Patienten mit Viruslast < 40 Kopien [53,6 %]). Im Verlauf wurden bei 7/53 Patienten mit C. ac. auch Low-Grade- und bei 18/53 Patienten High-Grade-AINs diagnostiziert. Eine vollständige Remission von C. ac. bzw. AIN nach einer Behandlung von 4 Wochen wurde als Erfolg gewertet. Die Erfolgsquote lag bei der Behandlung von C. ac. mit Imiquimod bei 5/25 (20,0 %) versus OP 30/57 (52,6 %, Mann-Whitney-U-Test $p < 0,05$) versus OP + Imiquimod bei 7/15 (46,7 %). Die Erfolgsquote lag bei der Behandlung von AIN mit Imiquimod bei 4/24 (16,7 %) versus OP bei 47/83 (56,7 %, Mann-Whitney-U-Test $p < 0,05$) versus OP + Imiquimod bei 9/21 (42,8 %). Es traten bei 7/92 Eingriffen chirurgische Komplikationen auf, davon 4 geringgradige und 2 signifikante Blutungen sowie eine Analvenenthrombose. Bei Imiquimod-Behandlung wurden lediglich einzelne Hautirritationen dokumentiert.

Eine operative Erstbehandlung von HPV-assoziierten analen Läsionen bei HIV-positiven Patienten ist einer topischen Therapie mit Imiquimod im Kurzzeitverlauf überlegen. Ein synergistischer Effekt konnte nicht festgestellt werden. Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse unserer Studie empfehlen wir die operative Abtragung der HPV-assoziierten Läsionen bei HIV-positiven Patienten (67).

Kommentar: Auch wenn in anderen Ländern immer wieder die konservative topische Therapie empfohlen wird, hat man da in Deutschland traditionell Bedenken. Obige Arbeit konnte gut zeigen, dass die chirurgische Therapie der topischen Therapie überlegen ist.

14.7.3 Die kolorektale chirurgische Ausbildung in Europa und 20 Jahre Bestehen der EBSQ-Coloproctology-Prüfung

Die kolorektale chirurgische Ausbildung ist in Europa bisher nicht standardisiert. Die kolorektale Prüfung der EBSQ wird seit 1998 jährlich durchgeführt. Diese Studie soll den aktuellen Stand der Spezialisierung auf Koloproktologie darstellen.

Mit einer Umfrage wurde der aktuelle Stand bei den nationalen Delegierten bei der European Society of Coloproctology 2018 erfragt. In Europa gibt es 26 nationale Gesellschaften, 27 jährliche nationale Kongresse, 16 spezialisierte Ausbildungsprogramme und 13 Ausbildungsstipendien. 6 Länder haben eine anerkannte Weiterbildung. In 20 Jahren haben 475 Kandidaten die koloproktologische EBSQ-Prüfung bestanden.

Die spezialisierte kolorektale Ausbildung ist in Europa auch nach 20 Jahren noch nicht standardisiert, obwohl die EBSQ sich für einen unabhängigen Weiterbildungsgang eingesetzt hat (68).



Abb. 5: Länder mit spezialisierter koloproktologischer Weiterbildung in Europa (blau). Teixeira Farinha H et al., Colorectal Disease 2020, 22, 831–838 (68).

Kommentar: Diese Arbeit soll hier nur zitiert werden, um auf die EBSQ-Prüfung aufmerksam zu machen. In einigen Ländern wird diese bereits als nationale Weiterbildungsprüfung anerkannt. In Deutschland haben wir jedoch, wie in den anderen deutschsprachigen Ländern, die Viszeralchirurgie, in die die Koloproktologie in der Weiterbildung integriert ist.

14.7.4 Ist die sterile Abdeckung bei perianalen Operationen notwendig? Erfahrung einer Klinik und Ergebnisse einer nationalen Umfrage

Infektionen chirurgischer OP-Inzisionen (SSI) sind die häufigsten postoperativen Komplikationen. Um das Risiko von SSI zu minimieren, gibt es die strikten Regeln der Aseptik im Operationssaal. Ziel dieser Studie war das Risiko und den kostensparenden Nutzen der Durchführung von perianalen Eingriffen in einer nicht-sterilen Umgebung zu untersuchen.

In die Studie wurden alle Patienten eingeschlossen, die sich zwischen Januar 2014 und Dezember 2017 einer perianalen Operation in unserer Klinik unterzogen hatten, in steriler (S) oder nicht-steriler (NS) Abdeckung, wegen einer infektiösen oder nichtinfektiösen Ursache. Primärergebnis war die SSI-Rate nach 30 Tagen. Sekundärergebnis war die Reinterventionsrate. Zur Untersuchung der aktuellen Strategie hinsichtlich Antiseptik bei perianalen Eingriffen wurde ein Fragebogen an Chirurgen in den Niederlanden geschickt. Zuletzt wurde eine Kostenanalyse gemacht.

Es wurden 376 Patienten eingeschlossen. Die Rate von SSI bei infektiösen Operationen betrug 13 % (S) versus 14 % (NS, p = 0,853) und 5,1 % (S) versus 0,9 % (NS) bei nichtinfektiösen Eingriffen (p = 0,071). Die Reinterventionsraten bei infektiösen Eingriffen waren 3,4 % (S) versus 8,6 % (NS, p = 0,187) und 1,3 % (S) versus 0,0 % (NS) bei nichtinfektiösen Operationen (p = 0,227). Der Fragebogen zeigte auf, dass die meisten Chirurgen perianale Eingriffe mit einer sterilen Abdeckung durchführten, obwohl sie dies nicht praktisch fanden. Der

potenzielle nationale kostensparende Nutzen einer nicht-sterilen Abdeckung beträgt 124,61 € pro Patient.

Diese Studie legt nahe, dass es mit Bezug auf die SSI- und Reinterventionsraten sicher ist, perianale Eingriffe in einer nichtsterilen Umgebung durchzuführen. Eine Anpassung der aktuellen Praxis trägt zu einer Reduzierung bei den Kosten im Gesundheitswesen bei **(69)**.

Kommentar: Und zum Schluss noch ein Hinweis oder Tipp für alle Kollegen – auch wenn dabei jedem Krankenhaushygieniker die Haare zu Berge stehen. In Zeiten knapper Kassen und doch eindeutigen wissenschaftlichen Ergebnissen könnte man sicher mit mancher Krankenhausverwaltung ins Gespräch kommen. Und falls die nicht einverstanden sind, dann macht man mit identischem Setting eine eigene Studie. Ich würde wagen das Ergebnis vorherzusagen!

14.8 Literatur

1. Zheng T, Ellinghaus D, Juzenas S et al: Genome-wide analysis of 944.133 individuals provides insights into the etiology of haemorrhoidal disease. GUT 2021; 0: 1–14.

2. Komporozos V, Ziozia V, Komporozou A, Stravodimos G, Kolinioti A, Papazoglou A. Rubber band ligation of symptomatic hemorrhoids: an old solution to an everyday problem. Int J Colorectal Dis online 2021, 36, 1723–1729. https://doi.org/10.1007/s00384-021-03900-2.

3. Herold A (2018) Hämorrhoidalleiden in: Chirurgische Proktologie Hrsg: Moelle B, Ommer A, Lange J, Girona J, Springer Berlin 3. Auflage ISBN 978-3-662-54681-9, 123-140.

4. Joos A, Arnold R, Borschitz T et al. (2019) AWMF-Leitlinie Hämorrhoidalleiden, Leitlinie Nr.081-007. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/081007l_S3__Hämorrhoidal-leiden_2019-07_01.pdf.

5. Dekker L, Han-Geurts I, Rørvik H, van Dieren, Bemelman W. Rubber band ligation versus haemorrhoidectomy for the treatment of grade II–III haemorrhoids: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials.Tech Coloproctol 2021; 25:663–674.

6. Coughlin O, Wright M, Thorson A, Ternent C. Hemorrhoid Banding: A Cost-Effectiveness Analysis. Dis Colon Rectum 2019; 62: 1085–1094.

7. Giamundo P, De Angelis M, Mereu A.: Hemorrhoid laser procedure with suture-pexy (HeLPexx): a novel effective procedure to treat hemorrhoidal disease. Tech Coloproctol 2020; 24:199–205.

8. Xu L, Chen H, Lin G, Ge Q, Qi H, He X.: Transanal hemorrhoidal dearterialization with mucopexy versus open hemorrhoidectomy in the treatment of hemorrhoids: a meta-analysis of randomized control trials. Tech Coloproctol (2016) 20:825–833.

9. Crea N, Pata G, Lippa M, Chiesa D, Gregorini ME, Gandolfi P. Hemorrhoidal laser procedure: short- and long-term results from a prospective study. The American Journal of Surgery 2014; 208: 21-25.

10. Giamundo P, Salfi R, Geraci M et al. The Hemorrhoid Laser Procedure Technique vs Rubber Band Ligation: A Randomized Trial Comparing 2 Mini-invasive Treatments for Second- and Third-degree Hemorrhoids. Dis Colon Rectum 2011; 54: 693-698.

11. Poskus T, Danys D, Makunaite G, Mainelis A, Mikalauskas S, Poskus E, Jotautas V, Dulskas A, Jasiunas E, Strupas K.: Results of the double-blind randomized controlled trial comparing laser hemorrhoidoplasty with sutured mucopexy and excisional hemorrhoidectomy. Int J Colorectal Dis 2020; 35:481–490.

12. Didelot J-M, Didelot R.: Radiofrequency thermocoagulation of haemorrhoidal bundles, an alternative technique for the management of internal haemorrhoids. Int J Colorectal Dis; 2021, 36, 601–604. https://doi.org/10.1007/s00384-020-03789-3.

13. Renshaw S, Eddama M, Everson M, Taj T, Boulton R, Crosbie J, Cohen R. Radiofrequency ablation for haemorrhoidal disease: description of technique. Techniques in Coloproctology 2019; 23:397–398.

14. Schäfer H, Tolksdorf S, Vivaldi C. Radiofrequenzablation (Rafaelo-Prozedur) zur Therapie von prolabierenden Hämorrhoiden III° - Technik und erste Ergebnisse. coloproctology 2018, 40: 204–210.

15. Eddama M, Everson M, Renshaw S, Taj T, Boulton R, Crosbie J, Cohen C. Radiofrequency ablation for the treatment of haemorrhoidal disease: a minimally invasive and effective treatment modality. Techniques in Coloproctology 2019; 23:769–774.

16. Xia W, Park B, Otutaha B, MacFater W, MacCormick A, Sammour T,Hill A.: Topical analgesia following excisional haemorrhoidectomy: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Int J Colorectal Dis 2020; 35:181–197.

17. Jin J, Bhat S, Lee K-T, Xia W, Hill A. Interventional treatments for prolapsing haemorrhoids: network meta-analysis. BJS Open. 2021 Sep 6;5(5):zrab091.

18. Aibuedefe B, Kling S, Philp M et al.: An update on surgical treatment of hemorrhoidal disease: a systematic review and meta-analysis. Int J Colorectal Dis 2021 36, 2041–2049 https://doi.org/10.1007/s00384-021-03953-3.

19. Van Tol R, Kleijnen J, Watson A, Jongen J, Altomare D, Qvist N, Higuero T, Muris J, Breukink S. European Society of ColoProctology: guideline for haemorrhoidal disease. Colorectal Dis, 2020; 22, 650–662.

20. He Z, Du J, Wu K et al.: Formation rate of secondary anal fistula after incision and drainage of perianal sepsis and analysis of risk factors. BMC Surgery 2020; 20:94,1-7.

21. Sahnan K, Askari A, Adegbola S, Warusavitarne J, Lung P, Hart A, Faiz O, Phillips R, Tozer P. Persistent Fistula After Anorectal Abscess Drainage: Local Experience of 11 Years. Dis Colon Rectum 2019; 62: 327–332.

22. Sorensen K, Möller S, Qvist N.: Needle aspiration treatment vs. incision of acute simple perianal abscess: randomized controlled study. Int J Colorectal Dis 2021, 36, 581–588. https://doi.org/10.1007/s00384-021-03845-6.

23. Isik O, Gulcu B, Ozturk E.: Long-term Outcomes of Laser Ablation of Fistula Tract for Fistula-in-Ano: A Considerable Option in Sphincter Preservation. Dis Colon Rectum 2020; 63: 831-836.

24. Frountzas M, Stergios K, Nikolaou C et al.: Could FiLaC be effective in the treatment of anal fistulas? A systematic review of observational studies and proportional meta-analysis. Colorectal Dis 2020, 22,1874–1884.

25. Marref I, Spindler L, Aubert M, Lemarchand N, Fathallah N, Pommaret E, Soudan D, Pillant-le Moult H, Safa Far E, Fellous K, Crochet E, Mory B, Benfredj P, de Parades V. The optimal indication for FiLaC® is high trans-sphincteric fistula-in-ano: a prospective cohort of 69 consecutive patients. Techniques in Coloproctology 2019; 23:893–897.

26. Stijns J, van Loon Y, Clermonts S, Göttgens K, Wasowicz D, Zimmerman D. Implementation of laser ablation of fistula tract (LAFT) for perianal fistulas: do the results warrant continued application of this technique? Techniques in Coloproctology 2019; 23:1127–1132.

27. Wilhelm A, Fiebig A, Krawczak M. Five years of experience with the FiLaC-Laser for fistula-in-ano management: ong-term follow-up from a single institution. Tech Coloproctol 2017; 21: 269–276.

28. Alam A, Lin F, Fathallah N et al.: FiLaC and Crohn's disease perianal fistulas: a pilot study of 20 consecutive patients. Tech Coloproctol 2020; 24:75–78.

29. Grott M, Rickert A, Hetjens S, Kienle P.: Clinical outcome and quality of life after gracilis muscle transposition for fistula closure over a 10-year period. Int J Colorectal Dis 2021, 36, 569–580.

30. Yellinek S, Barros Sousa C, Gilshtein H et al.: Gracilis Muscle Interposition for Treatment of Complex Anal Fistula: Experience With 119 Consecutive Patients. Dis Colon Rectum 2021; 64: 881–887.

31. Sorensen K, Möller S, Qvist N.: Video-assisted anal fistula treatment versus fistulectomy and sphincter repair in the treatment of high cryptoglandular anal fistula: a randomized clinical study. BJS Open 2021; 00:1-7. DOI:10.1093/bjsopen/zrab097.

32. Litta F, Parello A, De Simone V, Grossi U, Orefice R, Ratto C. Fistulotomy and primary sphincteroplasty for anal fistula: long-term data on continence and patient satisfaction. Techniques in Coloproctology 2019; 23:993–1001.

33. Seyfried S, Bussen D, Joos A, Galata C, Weiss C, Herold A. Fistulectomy with primary sphincter reconstruction. Int J Colorectal Dis 2018. 33: 911–918.

34. Ratto C, Litta F, Donisi L, Parello A. Fistulotomy or fistulectomy and primary sphincteroplasty for anal fistula (FIPS): a systematic review. Tech Coloproctol 2015; 19: 391–400.

35. Iqbal N, Dilke S, Geldof J et al.: Is fistulotomy with immediate sphincter reconstruction (FISR) a sphincter preserving procedure for high anal fistula? A systematic review and meta-analysis. Colorectal Dis 2021; 23:3073–3089.

36. Garcia-Olmo D, Gilaberte I, Binek M et al.: Follow-up Study to Evaluate the Long-term Safety and Efficacy of Darvadstrocel (Mesenchymal Stem Cell Treatment) in Patients with Perianal Fistulizing Crohn's Disease: ADMIRE-CD Phase 3 Randomized Controlled Trial. Dis Colon Rectum 2021 Publish Ahead of Print DOI: 10.1097/DCR.0000000000002325.

37. Panés J, Garcia-Olmo D, Van Assche G, Colombel JF, Reinisch W, Baumgart D, Dignass A, Nachury M, Ferrante M, Kazemi-Shirazi L, Grimaud J, De la Portilla F, Goldin E, Richard MP, Diez MC, Tagarro I, Leselbaum A, Danese S für die ADMIRE CD Study Group Collaborators. Long-term Efficacy and Safety of Stem Cell Therapy (Cx601) for Complex Perianal Fistulas in Patients with Crohn's Disease Gastroenterology 2018; 154: 1334-1342.

38. Lansdorp C, Buskens C, Gecse K et al.: Hyperbaric oxygen therapy for the treatment of rectovaginal fistulas in patients with Crohn's disease: results of the HOT-REVA pilot study. BJS Open 2021; 00: 1-7.

39. Hajibandeh Shahin, Hajibandeh Shahab, Arun C et al.: Meta-analysis of laparoscopic mesh rectopexy versus posterior sutured rectopexy for management of complete rectal prolapse. Int J Colorectal Dis 2021 36, 1357–1366.

40. Lobb H, Kearsey C, Ahmed S et al.: Suture rectopexy versus ventral mesh rectopexy for complete full-thickness rectal prolapse and intussusception: systematic review and meta-analysis. BJS Open 2021; 5: 1-12.

41. Meurette G, Siproudhis L, Leroi A-M et al.: Sacral neuromodulation with the InterStim system for faecal incontinence: results from a prospective French multicentre observational study. Colorectal Dis 2021; 23:1463–1473.

42. Mege D, Meurette G, Brochard C, Damon H, Lambrescak E, Faucheron JL, Wyart V, Lehur PA, Sielezneff I, Siproudhis L, Mion F, Etienney I, Houivet E, Bridoux V and Leroi AM. Sacral

nerve modulation for faecal incontinence: influence of age on outcomes and complications. A multicentre study. Colorectal Dis 2019, 21,1058–1066.

43. Widmann B, Galata C, Warschkow R, Beutner U, Ögredici Ö, Hetzer F, Schmied B, Post S, Marti L. Success and Complication Rates After Sacral Neuromodulation for Fecal Incontinence and Constipation: A Single-center Follow-up Study. J Neurogastroenterol Motil 2019; 25:1-12.

44. Rodrigues F, Chadi S, Cracco A, Sands D, Zutshi M, Gurland B, Da Silva G, Wexner S. Faecal incontinence in patients with a sphincter defect: comparison of sphincteroplasty and sacral nerve stimulation. Colorectal Disease 2016; 19: 456–461.

45. Seifarth C, Slavova N, Degro C et al.: Sacral nerve stimulation in patients with ileal pouch-anal anastomosis. Int J Colorectal Dis 2021 36, 1937–1943.

46. Huang Y, Koh C. Sacral nerve stimulation for bowel dysfunction following low anterior resection: a systematic review and meta-analysis. Colorectal Disease 2019; 21:1240–1248.

47. Brusciano L, Tolone S, Del Genio G et al.: Middle-term Outcomes of Gatekeeper Implantation for Fecal Incontinence. Dis Colon Rectum 2020; 63: 514–519.

48. Ratto C, Buntzen S, Aigner F, Altomare DF, Heydari A, Donisi L, Lundby L, Parello A.: Multi-centre observational study of the Gatekeeper™ for faecal Incontinence. BJS 2016; 103: 290–299.

49. Grossi U, Brusciano L, Tolone S et al.: Implantable Agents for Fecal Incontinence: An Age-Matched Retrospective Cohort Analysis of GateKeeper versus SphinKeeper. Surgical Innovation 2020; 0(0): 1–6.

50. Ratto C, Donisi L, Litta F, Campennı P, Parello A.: Implantation of SphinKeeper™: a new artificial anal sphincter. Tech Coloproctol (2016) 20:59–66.

51. Litta F, Parello A, De Simone Vet al.: Efficacy of Sphinkeeper implant in treating faecal incontinence. BJS 2020; 107: 484–488.

52. La Torre M, Lisi G, Milito G et al.: SphinKeeper for faecal incontinence: a preliminary report. Colorectal Dis 2019; 22: 80–85.

53. Leo C, Leeuwenburgh M, Orlando A et al.: Initial experience with SphinKeeper intersphincteric implants for faecal incontinence in the UK: a two-centre retrospective clinical audit. Colorectal Dis; 22: 2161–2169.

54. Colbran R, Gillespie C, Warwick A.: A prospective trial of the THD SphinKeeper for faecal incontinence. Colorectal Dis; online first, doi: 10.1111/CODI.16037.

55. De la Portilla, F,Guerrero J, Maestre M et al.: Treatment of faecal incontinence with autologous expanded mesenchymal stem cells: results of a pilot study. Colorectal Dis 2021; 23: 698–709.

56. Frudinger A, Marksteiner R, Pfeifer J, Margreiter E, Paede J, Thurner M. Skeletal muscle-derived cell implantation for the treatment of sphincter-related faecal incontinence. Stem Cell Research & Therapy 2018; 9: 233.

57. Nordholm-Carstensen A, Perregaard H, Wahlstrom KL et al.: Treatment of chronic anal fissure: a feasibility study on Levorag Emulgel versus Diltiazem Gel 2 %. Int J Colorectal Dis 2020 35: 615–621.

58. Digennaro R, Pecorella G, La Manna S et al: Prospective multicenter observational trial on the safety and efficacy of LEVORAG-Emulgel in the treatment of acute and chronic anal fissure. Tech Coloproctol 2015; 19:287-292.

59. Yilmaz G, Tanrikulu Y.: Short-term Results of Platelet-Rich Plasma in the Treatment of ChronicAnal Fissure: Randomized Controlled Clinical Study. Dis Colon Rectum 2021; 64: 714–723.

60. Mandovra P, Kalikar V, Patankar R.: Clinical Outcomes of Stapled Transanal Rectal Resection (STARR) for Obstructed Defecation Syndrome: Is STARR really a Star on Long-Term Follow-up? World J Colorectal Surg 2020; 9: 45-9.

61. Schiano di Visconte M, Nicol F, Pasquali A, Bellio G. Clinical outcomes of stapled transanal rectal resection for obstructed defaecation syndrome at 10-year follow-up. Colorectal Disease 2018; 20: 614–622.

62. Hainsworth A, Solanki D, Morris S, Igbedioh C, Schizas A, Williams A.: Is there any association between symptoms and findings on imaging in pelvic floor defaecatory dysfunction? A prospective study. Colorectal Disease. 2021; 23: 237–245.

63. Ng KS, Russo R, Gladman MA.: Colonic transit in patients after anterior resection: prospective, comparative study using single-photon emission CT/CT scintigraphy. BJS, 2021, 108, 1149–1153.

64. Picciariello A, O'Connell PR, Hahnloser D et al.: Obstructed defaecation syndrome: European consensus guidelines on the surgical management. BJS, 2021, 108, 1149–1153.

65. Jutten E, Kruijff S, Brecht Francken A et al.: Surgical treatment of anorectal melanoma: a systematic review and meta-analysis. BJS Open 2021. Nov 9;5(6):zrab107.

66. Taylor JP, Stem M, Yu D, Chen SY, Fang SH,Gearhart SL, Safar B, Efron JE: Treatment Strategies and Survival Trends for Anorectal Melanoma: Is it Time for a Change? World J Surg (2019) 43:1809–1819.

67. Von Websky M, Wesselmann P, Schwarze-Zander C et al.: Treatment of HPV-associated Anal Lesions in HIV-positive patients – Comparison of Surgical Treatment and Topical Therapy with Imiquimod. Zentralbl Chir 2019; 144: 349–354.

68. Teixeira Farinha H, Matzel KE, Nicholls J.: Training in colorectal surgery in Europe and 20 years of the European Board of Surgical Qualification coloproctology examination. Colorectal Disease 2020, 22, 831–838.

69. Van der Klauw A, Voogt E, Frouws M et al.: Is sterile exposure in perianal procedures necessary? A single-institution experience and results from a national survey. Tech Coloproctol 2021; 25:539–548.