

Aus dem  
CharitéCentrum 08 für Chirurgische Medizin  
Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Campus Benjamin Franklin  
Kommissarische Direktorin PD Dr. med. Katharina Beyer  
Ehemaliger Direktor Univ.-Prof. Dr. med. Martin E. Kreis

## **Habilitationsschrift**

# **Die mehrzeitige restaurative Proktokolektomie bei Colitis ulcerosa – Indikation, Operationsverfahren und Lebensqualität**

zur Erlangung der Lehrbefähigung  
für das Fach Chirurgie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

**Dr. med. Claudia Seifarth**  
geboren am ... in Apolda

**Eingereicht: August 2021**

**Dekan: Prof. Dr. med. Axel Radlach Pries**

- 1. Gutachter: Prof. Dr. med. T. Keck, Lübeck**
- 2. Gutachter: Prof. Dr. med. St. Kersting, Greifswald**

# Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung.....	1
1.1.	Klinisches Bild der Colitis ulcerosa .....	1
1.2.	Epidemiologie und Ätiologie der Colitis ulcerosa .....	1
1.3.	Pathophysiologie der Colitis ulcerosa .....	2
1.4.	Konservative Therapie der Colitis ulcerosa .....	3
1.5.	Rolle der Chirurgie in der Behandlung der Colitis ulcerosa .....	4
1.5.1.	Die zweizeitige Proktokolektomie.....	5
1.5.2.	Die dreizeitige Proktokolektomie.....	5
1.6.	Erkenntnisse nach chirurgischer Therapie der Colitis ulcerosa .....	6
1.6.1.	Lebensqualität nach restaurativer Proktokolektomie .....	6
1.6.2.	Frühkomplikationen nach restaurativer Proktokolektomie .....	7
1.6.3.	Spätkomplikationen nach restaurativer Proktokolektomie.....	8
1.7.	Zielsetzung.....	9
2.	Eigene Arbeiten .....	11
2.1.	Die Proktokolektomie bei Colitis ulcerosa – Ist ein mehrzeitiges Vorgehen bei Immunsuppression sinnvoll?.....	11
2.2.	Auswirkungen der Minimierung des Zugangstraumas bei der laparoskopischen Kolektomie bei PatientInnen mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen .....	20
2.3.	Einfluss der mehrzeitigen Proktokolektomie auf die Lebensqualität von PatientInnen mit therapierefraktärer Colitis ulcerosa .....	28
2.4.	Zeitpunkt der Chirurgie bei Colitis ulcerosa im Zeitalter der Biologica - aus PatientInnensicht .....	37
2.5.	Risikofaktoren für eine frustrane ileopouchanale Anastomose (IPAA) bei PatientInnen mit therapierefraktärer Colitis ulcerosa.....	45
3.	Diskussion.....	52
3.1.	Die Proktokolektomie bei Colitis ulcerosa – Ist ein mehrzeitiges Vorgehen bei Immunsuppression sinnvoll?.....	52
3.2.	Auswirkungen der Minimierung des Zugangstraumas bei der laparoskopischen Kolektomie bei PatientInnen mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen .....	53
3.3.	Einfluss der mehrzeitigen Proktokolektomie auf die Lebensqualität von PatientInnen mit therapierefraktärer Colitis ulcerosa.....	54
3.4.	Zeitpunkt der Chirurgie bei Colitis ulcerosa im Zeitalter der Biologica – aus PatientInnensicht .....	55

3.5. Risikofaktoren für eine frustrane ileopouchanale Anastomose (IPAA) bei PatientInnen mit therapierefraktärer Colitis ulcerosa.....	56
4. Zusammenfassung.....	59
5. Literaturangaben.....	61
6. Danksagung .....	72
7. Erklärung .....	73

## Abkürzungen

IPAA - Ileopouchanale Anastomose

IBDQ - Inflammatory Bowel Disease Questionnaire

FiQoL - Fecal incontinence Quality of Life Scale

CCS - Cleveland Clinic Score

SF-12 - Short Form 12

# 1. Einleitung

## 1.1. Klinisches Bild der Colitis ulcerosa

Die Erstbeschreibung der Colitis ulcerosa erfolgte durch Samuel Wilks im Jahr 1859<sup>1</sup>. Sie gehört zusammen mit dem Krankheitsbild des Morbus Crohn zu den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. Beiden gemein ist ein chronischer, meist schubförmiger Krankheitsverlauf. Im Gegensatz zum Morbus Crohn ist Colitis ulcerosa jedoch auf das Kolon und das Rektum fokussiert. Die entzündliche Aktivität beschränkt sich auf die Mukosa und breitet sich kontinuierlich von aboral nach oral aus, was bis zu einer Pancolitis führen kann. Die klinische Symptomatik ist gekennzeichnet durch zum Teil blutige Durchfälle, krampfartige Bauchschmerzen und Tenesmen. Dies kann zu einer Gewichtsabnahme führen. Eine Komplikation des therapierefraktären Schubs stellt das toxische Megakolon dar. Das Risiko der malignen Entartung mit Ausbildung von Dysplasien oder Karzinomen ist erhöht. Auch extraintestinale Manifestationen, wie Gelenk- oder Augenbeteiligung, dermatologische Symptome wie Aphten, Erythema nodosum oder eine primär sklerosierende Cholangitis sind möglich.

## 1.2. Epidemiologie und Ätiologie der Colitis ulcerosa

Die Colitis ulcerosa kann grundsätzlich PatientInnen jeden Alters betreffen. Typisch sind jedoch zwei Altersgipfel. Es findet sich eine Häufung in der zweiten bis dritten Lebensdekade und zwischen der sechsten und achten Lebensdekade. Ein Unterschied hinsichtlich der Geschlechterverteilung scheint nicht vorzuliegen<sup>2,3</sup>. Die Inzidenz der Colitis Ulcerosa beträgt in Deutschland aktuell etwa 4 pro 100000 EinwohnerInnen<sup>4,5</sup>. Untersuchungen der Prävalenz berichten über etwa 160 bis 250 pro 100000 EinwohnerInnen<sup>5</sup>. Es kommt jedoch seit einiger Zeit zu einer weltweiten Zunahme der Inzidenz, insbesondere in den sogenannten Schwellenländern, wie in Teilen Südamerikas und Asiens<sup>6</sup>. In Europa und Nordamerika und Canada scheint es zu einem Plateau oder sogar Rückgang der Inzidenzen gekommen zu sein<sup>7-9</sup>.

Die Ätiologie ist bislang nicht vollständig geklärt. Es handelt sich am ehesten um ein multifaktorielles Geschehen mit autoimmunen und genetischen Einflüssen, Einflüssen aus der Umwelt sowie körpereigenen Einflüssen wie dem Mikrobiom<sup>2,10</sup>. Die familiäre Häufung beinhaltet neben dem vierfach erhöhten Krankheitsrisiko Verwandter ersten Grades auch eine Häufung bei eineiigen Zwillingen von 6 bis 13%<sup>11,12</sup>. Ferner gibt es Belege für eine polygene Vererbung. Genome-wide association studies (GWAS) haben 30 für die Colitis ulcerosa spezifische Genloci identifiziert. Weitere 137 Loci teilt sich die Erkrankung mit dem Morbus Crohn<sup>13-15</sup>.

Das Mikrobiom des Darms spielt bekanntermaßen eine wichtige Rolle bei zahlreichen Körperfunktionen und der Entstehung verschiedener Krankheiten. Die Zusammensetzung des Mikrobioms ist bei der Colitis ulcerosa gestört, was auch als „microbial dysbiosis“ bezeichnet wird. Die eigentliche Bakterienvielfalt verschiebt sich bei der Colitis ulcerosa Richtung Enterobakterien<sup>16,17</sup>. Weiterhin konnten verringerte Clostridien- und Bacteroidesstämme gefunden werden. Beide spielen eine wichtige Rolle als Energielieferanten und für antiinflammatorische Prozesse des Kolons<sup>18</sup>. In der Diskussion befindet sich jedoch noch die Frage, ob Dysbiosis bei Colitis ulcerosa ein primäres oder sekundäres Phänomen darstellt.

Es sind bestimmte Risikofaktoren beschrieben, die Krankheitsaktivität fördern oder in Zusammenhang mit der Entstehung der Colitis ulcerosa gebracht werden. Hierzu wird unter anderem die westliche Ernährung mit rotem Fleisch, zahlreichen Kohlehydraten und ungesättigten Fettsäuren gezählt<sup>19</sup>. Als protektiver Faktor zählt das Rauchen, wobei bislang nicht geklärt, welche Ursache dieser Effekt hat<sup>20,21</sup>. Auch eine Appendektomie in der Vorgeschichte scheint aus bislang ungeklärter Ursache einen schützenden Einfluss auf das Krankheitsgeschehen zu haben<sup>22</sup>.

### 1.3. Pathophysiologie der Colitis ulcerosa

Die Colitis ulcerosa ist bekanntermaßen auf die Kolonmukosa beschränkt. Mit ihrer oberflächlichen Schicht, dem Epithel, dient als Abwehrbarriere für das darmeigene Immunsystem. Das hier produzierte Mucin dient nicht nur als physiologische Barriere, sondern weist selbst antimikrobielle Eigenschaften auf<sup>2,23</sup>. Bei der Colitis ulcerosa ist die Produktion des Mucin beeinträchtigt<sup>23</sup>. Die daraus resultierende gesteigerte Permeabilität der Mukosa führt zum Eindringen verschiedener Antigene und einer Aktivierung des darmeigenen Immunsystems. Es kommt eine Immunreaktion in Gang, die dendritische Zellen aktiviert<sup>24</sup>.

Über eine Aktivierung von Toll-like-Rezeptoren kommt es schließlich zur Aktivierung zahlreicher Transkriptionsfaktoren wie NF-kappaB<sup>25</sup>. Infolgedessen kommt es zur Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine, wie TNF-alpha und IL-12 und -23, und intrazellulärer Proteine<sup>26,27</sup>. Ferner wird durch eine Dysregulation von T-Zellen über eine Aktivierung von Zytokinen Apoptose von Epithelzellen induziert und tight junctions unterbrochen<sup>28,29</sup>. Durch die so angestoßenen Entzündungsreaktion kommt es zu einer Gewebeschädigung der Mukosa mit Ulzerationen und Nekrosen.

#### 1.4. Konservative Therapie der Colitis ulcerosa

Im Vordergrund der Behandlung der Colitis ulcerosa steht die konservative, also die medikamentöse Therapie. Hierbei wird unterschieden in die Therapie eines Schubes und in die Erhaltungstherapie. Die Behandlung erfolgt stufenweise und wird abhängig vom Schweregrad angepasst. Ferner kann je nach Krankheitsausprägung und notwendiger Medikation entschieden werden, ob die Behandlung ambulant oder stationär erfolgen muss. Ziel ist es, aus dem Schub heraus in eine Remission zu gelangen.

Zu Beginn einer konservativen Schubtherapie der unkomplizierten Colitis ulcerosa steht bei lokal begrenztem, linksseitigen, kolorektalen Befall die topische Gabe von Mesalazin, ggf. in Erweiterung um topische Steroide, im Vordergrund. Bei unzureichendem Ansprechen soll eine systemische Steroidtherapie oder Budenosid eingeleitet werden. Für den Remissionserhalt steht primär die Therapie mit 5-Aminosalizylaten zur Verfügung, welche bei erneuten Schüben um Anti-TNF, Vedolizumab oder Thiopurine eskaliert werden kann<sup>30</sup>.

Bei der komplizierten Verlaufsform der Colitis ulcerosa sollte in einem interdisziplinären Zentrum immer enge Rücksprache mit einem/einer erfahrenen Viszeralchirurgin gehalten werden<sup>30</sup>. Bei der medikamentösen Therapie steht die systemische Steroidgabe im Vordergrund. Bei fehlendem Ansprechen kann um TNF-Antikörper, Tofacitinib, Ustekinumab, Ciclosporin A oder Tacrolimus eskaliert werden. Gleichzeitig sollte jedoch auch die Proktokolektomie erwogen und mit den PatientInnen besprochen werden<sup>30</sup>. Somit können unnötige Komplikationen einer verzögerten chirurgischen Therapie vermieden werden. Wenn eine Remission erreicht werden konnte, bestehen mehrere Möglichkeiten des Remissionserhalts. Je nach Erkrankungsaktivität, Schubzahl und Ansprechen vorhergehender

Therapien können Thiopurine, 5-Aminosalizylate, Ciclosporin, Tacrolimus oder TNF-Antikörper eingesetzt werden<sup>30</sup>.

### 1.5. Rolle der Chirurgie in der Behandlung der Colitis ulcerosa

Im Vordergrund der Behandlung der Colitis ulcerosa steht noch immer die konservative, also medikamentöse Behandlung. Aufgrund des ständigen Fortschritts in der medikamentösen Behandlung kann die Erkrankung häufig gut unter Kontrolle gebracht werden. Eine Operation ist nur unter bestimmten Umständen nötig, die in den entsprechenden Leitlinien exakt festgehalten werden<sup>30</sup>. PatientInnen fürchten häufig den großen operativen Eingriff und fürchten mögliche postoperativen Komplikationen. Außerdem spielen kosmetische Aspekte und die körperliche Integrität eine große Rolle bei der Entscheidung für oder gegen eine Operation<sup>31</sup>.

Im Krankheitsverlauf ist eine Operation jedoch zu gewissen Zeitpunkten unumgänglich<sup>32,33</sup>. Dazu gehört der akute, schwere therapierefraktäre Schub aber auch der chronisch aktive Krankheitsverlauf ohne ausreichende Wirkung der medikamentösen Therapie. Die aktuellen deutschen Leitlinien zur Behandlung der Colitis ulcerosa empfehlen in einem solchen Fall eine operative Therapie<sup>30</sup>. Ferner steigt bei langjährigem Krankheitsverlauf das maligne Entartungsrisiko. Durch Vorliegen einer primär sklerosierenden Cholangitis kann das Risiko weiter steigen. Zudem sind PatientInnen mit Colitis ulcerosa häufiger von einem kolorektalen Karzinom betroffen als die durchschnittliche Normalbevölkerung. Eine Indikation zur Operation stellt demnach eine koloskopisch gesicherte Dysplasie oder ein Colitis ulcerosa assoziiertes Karzinom dar. Bei unklaren Kolonstenosen besteht stets Malignitätsverdacht und es sollte operiert werden<sup>31</sup>.

Eine weitere Operationsindikation stellen Notfallsituationen wie zum Beispiel eine Perforation oder starken Blutungen dar. In diesen Fällen sollten die PatientInnen dringlich operiert werden. Das derzeitige Standardverfahren in der operativen Therapie der Colitis ulcerosa stellt die restaurative Proktokolektomie dar. Zur Kontinuitätswiederherstellung mit ein Ileum-J-Pouch (ileopouchanale Anastomose = IPAA) unter Vorschaltung eines protektiven Ileostomas angelegt. Letzteres kann nach etwas zehn bis zwölf Wochen zurückverlagert werden<sup>31</sup>.

### 1.5.1. Die zweizeitige Proktokolektomie

Die mehrzeitige Proktokolektomie beschreibt, dass die Operation in mehreren Teilschritten erfolgt<sup>34</sup>. Bei der zweizeitigen restaurativen Proktokolektomie erfolgt zunächst die vollständige Proktokolektomie und Anlage eines Ileumpouches mittel ileopouchanaler Anastomose unter Vorschaltung eines protektiven Ileostomas. Letzteres kann nach etwa acht bis zehn Wochen in einem zweiten Schritt wieder zurückverlagert werden.

Für eine zweizeitige Operation kommen PatientInnen in Frage, die sich in einem guten Allgemein- und Ernährungszustand befinden. Außerdem sollten sie nur einer geringen Immunsuppression unterliegen. Für das zweizeitige Verfahren eignen sich daher vor allem PatientInnen mit chronischem Krankheitsverlauf ohne wesentliche Immunsuppression sowie PatientInnen mit Dysplasien oder Karzinomen, die in den regelmäßig durchgeführten Vorsorgekoloskopien detektiert werden können<sup>31</sup>. Die zweizeitige Proktokolektomie wird überwiegend elektiv, also geplant, durchgeführt und kann daher häufig, wenn ausreichend Expertise vorliegt, minimal invasiv erfolgen.

### 1.5.2. Die dreizeitige Proktokolektomie

Im Gegensatz zur zweizeitigen Operation ist der erste Schritt des dreizeitigen Vorgehens die Kolektomie. Das verbleibende Rektum wird blind verschlossen und ein endständiges Ileostoma ausgeleitet. Der zweite Schritt der Operation erfolgt etwa drei Monate später. Es erfolgt die Proktektomie, der Ileum-J-pouch wird gebildet und entweder mittels Handnaht oder Stapler eine ileopouchanale Anastomose durchgeführt sowie ein protektives Ileostoma vorgeschaltet<sup>35</sup>. Im dritten Schritt der Operation erfolgt die Ileostomarückverlagerung, wie beim zweizeitigen Operieren, etwa acht bis zehn Wochen später<sup>31</sup>.

Der Grund für die Unterteilung der restaurativen Proktokolektomie in drei Operationsschritte besteht in dem häufig reduzierten gesundheitlichen Allgemein- und Ernährungszustand der PatientInnen. Aufgrund hoher Komplikationsraten nach Ileumpouchanlage wird bei PatientInnen in reduziertem Allgemein- und Ernährungszustand sowie bei PatientInnen mit hoher Immunsuppression ein dreizeitigen Operationsverfahren empfohlen<sup>30</sup>. Eine weitere Indikation zum dreizeitigen Vorgehen liegt vor, wenn ein akuter Schub durch Medikamente nicht zum Abheilen gebracht werden kann oder es zu einer Verschlechterung kommt<sup>31</sup>. Die

Operation sollte in einer solchen Situation nicht verzögert werden, da es sonst zu einer Sepsis und HerzKreislaufversagen kommen kann. Weitere Notfallindikationen sind das toxische Megakolon mit der Gefahr der Perforation sowie schwere Hb-relevante Blutungen. Hierbei besteht ein zu hohes Risiko für postoperative Komplikationen, insbesondere einer Anastomoseninsuffizienz der IPAA. Das Verfahren wird daher gesplittet und sollte dreizeitig durchgeführt werden<sup>31</sup>. Das Ziel des zusätzlichen Operationsschritts beim dreizeitigen Vorgehen besteht daher in der Reduktion der bestehenden Immunsuppression nach der Kolektomie und damit Schaffen besserer Grundvoraussetzungen für den Hauptteil der Prozedur, der Pouchanlage<sup>36-38</sup>.

## 1.6. Erkenntnisse nach chirurgischer Therapie der Colitis ulcerosa

Durch die mittlerweile vorliegende jahrzehntelange Erfahrung mit der chirurgischen Therapie der Colitis ulcerosa und der immer fortschreitenden Optimierung der restaurativen Proktokolektomie mit ileopouchanaler Anastomose liegen bereits einige fundierte Erkenntnisse zum generellen Outcome der PatientInnen vor. So konnten in der Vergangenheit bereits gute funktionelle Ergebnisse<sup>39,40</sup>, eine hohe Patientenzufriedenheit sowie eine akzeptable Komplikationsrate nach IPAA gezeigt werden<sup>41-43</sup>.

### 1.6.1. Lebensqualität nach restaurativer Proktokolektomie

Die Untersuchung der Lebensqualität nach operativer Therapie der Colitis ulcerosa stellt sicherlich den wichtigsten Outcome Parameter für die entsprechenden PatientInnen und ein gutes Qualitätsmerkmal dar. Allein der chronische Charakter der Erkrankung belastet die PatientInnen häufig bereits jahrelang. Bei einem Großteil der PatientInnen kann durch eine gut eingestellte medikamentöse Therapie zwar eine Remission erreicht werden, etwa 20 bis 30% der PatientInnen bedürfen jedoch im Laufe ihres Lebens einer operativen Therapie<sup>44</sup>. Hier stellt sich immer wieder die Frage nach der Lebensqualität nach einem solch einschneidenden Erlebnis. Einige, auch Langzeitdaten hierzu, liegen bereits vor<sup>41,45</sup>. Grundsätzlich lässt sich die Lebensqualität der PatientInnen mit Colitis ulcerosa postoperativ mit denen der gesunden Normalbevölkerung vergleichen<sup>46</sup>. Die Lebensqualität nach IPAA wird meist als gut bewertet. Selbst das Auftreten bestimmter Komplikationen, wie Fisteln, Stenosen oder IPAA assoziierten

Abszessen muss nicht auf eine reduzierte Lebensqualität hinweisen. Außerdem scheint die Dauer eines bereits vorhandenen ileoanal Pouches und das weibliche Geschlecht einen positiven Einfluss auf die Lebensqualität zu haben<sup>47</sup>. Auch eine Langzeituntersuchung an PatientInnen mit 30 Jahre alten Ileumpouches zeigte trotz teils hoher Komplikationsraten für Pouchitis, Stenose, Obstruktion und Fisteln eine zufriedenstellende stabile Lebensqualität, was die Langlebigkeit von Pouches unterstreicht<sup>39</sup>. Die genannte Arbeit führt ferner eine signifikante Zunahme der täglichen Stuhlfrequenz von 5,7 auf 6,2 und nachts von 1,5 auf 2,1 im Laufe der Jahre auf. Diese Zahlen stellen jedoch akzeptable Werte dar.

Insgesamt ist die Datenlage hinsichtlich der Lebensqualität nach restaurativer Proktokolektomie jedoch recht inhomogen mit teils geringen PatientInnenzahlen und unterschiedlichen Untersuchungsmethoden und -scores. So wird die Lebensqualität teilweise vor und nach der IPAA oder im Vergleich zur Normalbevölkerung oder im Vergleich zur Proktomie mit endständigem Stoma usw. untersucht<sup>44</sup>. Es ist daher immer noch Spielraum für übersichtlichere oder detaillierte Analysen auch hinsichtlich der Weiterentwicklung des Verfahrens.

#### 1.6.2. Frühkomplikationen nach restaurativer Proktokolektomie

Zu den häufigsten Frühkomplikationen nach ileopouchanaler Anastomose zählen die Anastomoseninsuffizienz und die Pouchnekrose. In einem umfangreichen systematischen Review und Metaanalyse wurde die Rate an frühen Anastomoseninsuffizienzen mit 6.1% (95% CI 2.5%–11.1%) und der späten Pouchleckagen mit 8 bis 10,1% angegeben<sup>44</sup>. Die Pouchnekrose ist wesentlich seltener und liegt bei etwa 1%<sup>43</sup>. Eine der häufigsten Ursachen liegt einem Dünndarmvolvulus, wodurch es zu einer Verdrehung der Mesenterialwurzel mit konsekutiver Minderperfusion kommt<sup>48</sup>.

Beides, sowohl die Anastomoseninsuffizienz als auch die Pouchnekrose, kann im Extremfall zu einer zum Teil auch kurzfristigen Pouchexplantation führen<sup>49</sup>. In den meisten Fällen sind jedoch begrenzte Befunde mit Insuffizienzen an der IPAA oder des Pouchohres beherrschbar und können mit Drainage oder interventioneller Therapie, beispielsweise der Endovac Therapie, zum Ausheilen gebracht werden<sup>50,51</sup>. Ähnliches gilt für eine begrenzte Pouchnekrose.

### 1.6.3. Spätkomplikationen nach restaurativer Proktokolektomie

Die häufigste Spätkomplikation nach Ileumpouchanlage stellt die Pouchitis dar. Sie betrifft etwa 25 bis 45% aller PatientInnen und tritt in unterschiedlichen Schweregraden auf<sup>52-55</sup>. Meist handelt es sich um die kurzweilige, passagere Form der akuten Pouchitis, welche sich konservativ, insbesondere mittels Antibiotikatherapie oder Rektalschäumen gut behandeln lässt<sup>53,56</sup>. In etwa 10 bis 30% entwickelt sich eine chronische Pouchitis<sup>52</sup>. Für die Therapie der chronischen Pouchitis stehen orale oder topische 5-Aminosalicylsäure, Steroide (Budesonid, Beclomethason), Immunmodulatoren wie Azathioprin und Mercaptopurin, oder TNF Antikörper (Infliximab, Adalimumab) zur Verfügung<sup>30,51</sup>. Zur Sicherung der Diagnose gehört neben der Erhebung der typischen Anamnese mit erhöhter Stuhlfrequenz, teils blutigen Stuhlgängen, Inkontinenz und Tenesmen, die Endoskopie mit histologischer Probengewinnung zum diagnostischen Standard. Hierbei sollte auch ein eventuell zugrundeliegender Morbus Crohn oder eine andere infektiöse Genese ausgeschlossen werden.

Stenosen der IPAA treffen etwa 10 bis 17% der PatientInnen und sind gekennzeichnet durch Stuhlverhalt, abdominelle Schmerzen und nächtliche Inkontinenz<sup>52,57-59</sup>. Besonders gehäuft treten Stenosen nach komplikativem Heilungsverlauf mit Anastomoseninsuffizienz der IPAA, Fisteln oder Abszessen, bei PatientInnen mit Morbus Crohn sowie chronischer Pouchitis oder Cuffitis auf<sup>52</sup>. Symptomatische Stenosen können dilatiert werden und benötigen in den wenigsten Fällen eine Pouchexplantation<sup>52</sup>.

Pouchfisteln, meist um pouchovaginale Fisteln, treten mit einer Häufigkeit von etwa 3 bis 15% nach IPAA auf<sup>60,61</sup>. Ursächlich für pouchanale oder pouchovaginale Fisteln kommen perioperative Komplikationen wie Anastomoseninsuffizienz, chronische Pouchitis, Abszedierung oder Morbus Crohn in Frage. Technische, intraoperative Probleme, können ebenfalls zur Ausbildung einer pouchovaginalen Fistel führen<sup>62</sup>. Die Patientinnen spüren meist den Übertritt von Stuhl in die Vagina. Was bereits hoch verdächtig auf eine Fistel ist, kann mittels Pouchoskopie oder dem hochsensitiven MRT gesichert werden. Die Behandlung ist komplex und komplikativ mit hohen Rezidivzahlen<sup>63</sup>. Zur Verfügung stehen in der operativen Versorgung verschiedene plastische Rekonstruktion (Mukosa-Muskel-Flap, Gracilis Flap, Martius Flap) aber auch die Anlage eines Diversionsstomas. Bei Therapieversagen sämtlicher Optionen muss mit den PatientInnen auch über eine Pouchexplantation gesprochen werden<sup>61</sup>.

Zu den bedeutendsten Spätkomplikationen nach IPAA zählt die Stuhlinkontinenz. Verschiedenen Analysen zeigen, dass die Stuhlinkontinenz mit einer Einschränkung der Lebensqualität assoziiert. Daher wird viel Fokus auf präventive und therapeutische Maßnahmen im Rahmen der restaurativen Proktokolektomie gelegt. Wie sich gezeigt hat, führte die zunehmende Umsetzung der Stapler IPAA zu einer verbesserten Kontinenzleistung, vermutlich durch den Erhalt der Transitionalzone<sup>64,65</sup>. Ein weiterer positiver Einflussfaktor auf eine bessere Kontinenzleistung scheint die Entscheidung zum mehrzeitigen Vorgehen zu sein. Dieser Effekt, so argumentieren die Autoren, scheint auf eine postoperative Morbidität zurückzuführen sein<sup>66</sup>.

PatientInnen mit Colitis ulcerosa befinden sich meist im gebärfähigen Alter, sodass die Frage nach dem Einfluss auf die Fertilität eine große Rolle spielt und immer mit den PatientInnen im Vorfeld eines chirurgischen Eingriff besprochen werden sollte. In der Literatur wird eine bis dreifach eingeschränkte Fertilität bei weiblichen Patienten beschrieben<sup>67,68</sup>. Durch die Weiterentwicklung zur Laparoskopie scheint das Risiko reduzierbar<sup>69</sup>. Andere operative Therapieoptionen wie die Ileorektostomie oder Kolektomie mit endständigem Ileostoma können zwar ebenfalls das Risiko einer Infertilität senken, gelten jedoch nicht als Standard in der operativen Therapie der Colitis ulcerosa<sup>70,71</sup>.

## 1.7. Zielsetzung

Die restaurative Proktokolektomie mit ileopouchanaler Anastomose wird seit Mitte der 80iger Jahre bei PatientInnen mit Colitis ulcerosa durchgeführt. Seit der Erstbeschreibung 1978 durch Parks und Nicholls und die Einführung des J-Pouches 1983 durch Utsunomiya<sup>72,73</sup> gilt die Proktektomie mittlerweile als Goldstandard der chirurgischen Therapie der Colitis ulcerosa<sup>74,75</sup>.

Das Verfahren hat sich im Laufe der Jahrzehnte weiterentwickelt. Heutzutage wird der Eingriff überwiegend laparoskopisch durchgeführt. Auch hinsichtlich der optimalen Pouchgröße und -länge gibt es mittlerweile gesicherte Daten<sup>76,77</sup>. Der 15 cm lange Pouch wird mit Linearstaplern gebildet und die pouchanale Anastomose entweder per Handnaht oder mit einem Zirkularstapler hergestellt. Mit dem Ziel der besseren Diskrimination und Kontinenzleistung, insbesondere der nächtlichen Kontinenz durch Erhalt der Transitionalzone wird heute die Stapler IPAA bevorzugt<sup>64,78,79</sup>. Da hierbei jedoch ein Mukosarest von circa 2 cm

im tiefen Rektum (Cuff) verbleibt, entstehen immer wieder Diskussion über das damit einhergehende erhöhte Risiko für ein Proktitisrezidiv und das Ausbilden eines Karzinoms<sup>80</sup>. Die Cufflänge sollte daher 2 cm nicht überschreiten. Eine eventuelle Cuffitis kann konservativ behandelt werden<sup>30</sup>. Eine weitere Weiterentwicklung stellte die im Laufe der 80iger Jahre zunehmend durchgeführte mehrzeitige Proktokolektomie bei PatientInnen mit hoher Krankheitsaktivität dar<sup>81</sup>.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es die Indikationen zum mehrzeitigen Verfahren genauer zu prüfen. Die Entscheidung für ein mehrzeitiges Verfahren sollte auf wissenschaftlichen Erkenntnissen beruhen, da mit einem mehrzeitigen Verfahren ein weiterer Krankenhausaufenthalt und eine zusätzliche Operation für die PatientInnen entsteht. Die so operierten PatientInnen befinden sich außerdem häufiger in langer Krankschreibung und fallen somit länger in ihren Berufen aus. Ferner spielt die Analyse der Lebensqualität vor und nach mehrzeitigem Verfahren eine Rolle auf die Entscheidung zum oder gegen das Verfahren. Durch die im Vordergrund stehende konservative Therapie kann es außerdem zu einer teilweise unnötigen Verzögerung der chirurgischen Therapie kommen. Der optimale Operationszeitpunkt wäre daher von weiterem Interesse aus PatientInnensicht. Außerdem gilt es etablierte Operationsverfahren stets zu prüfen und nach Verbesserungsmöglichkeiten zu untersuchen.

## 2. Eigene Arbeiten

### 2.1. Die Proktokolektomie bei Colitis ulcerosa – Ist ein mehrzeitiges Vorgehen bei Immunsuppression sinnvoll?

**Seifarth C**, Gröne J, Slavova N, Siegmund B, Buhr HJ, Ritz JP.

Proctocolectomy in ulcerative colitis: is a multistep procedure in cases of immunosuppression advisable? *Chirurg*. 2013 Sep;84(9):802-8. <https://doi.org/10.1007/s00104-013-2552-6>

Im Vordergrund der Therapie der Colitis ulcerosa steht zunächst die medikamentöse Therapie. Sollte es zu einem Therapieversagen kommen, bei der Ausbildung von Dysplasien oder Karzinomen oder im Notfall besteht die Indikation zur restaurativen Proktokolektomie mit ileopouchanaler Anastomose (IPAA). Die IPAA kann komplikationsbehaftet sein, vor allem bei PatientInnen in reduziertem Allgemein- oder Ernährungszustand. Auch bei PatientInnen, die eine ausgeprägte immunsuppressive Therapie erhalten oder Operationen, die im Rahmen einer Notfallsituation erfolgen, besteht ein erhöhtes Risiko für postoperative Komplikationen der IPAA. Vor allem eine Anastomoseninsuffizienz hat erhebliche Folgen für die PatientInnen und sollte vermieden werden. Die restaurative Proktokolektomie wird daher heutzutage häufig mehrzeitig durchgeführt. Hierbei wird in einem ersten Operationsschritt zunächst eine Kolektomie mit Blindverschluss des Rektums auf Höhe des rektosigmoidalen Übergangs durchgeführt und ein endständiges Ileostoma angelegt. Im zeitlichen Abstand von etwa drei Monaten erfolgt dann der zweite Operationsschritt, die Restproktektomie und Anlage eines ileoanal Pouches unter Vorschaltung eines doppelläufigen Ileostomas. Nach weiteren 10 bis 12 Wochen wird als letzter, dritter, Operationsschritt die Rückverlagerung des Ileostomas durchgeführt. Gemäß den ECCO Leitlinien 2008 wird das dreizeitige Verfahren für PatientInnen empfohlen, die mehr als zwei Immunsuppressiva erhalten oder länger als sechs Wochen mit mehr als 20 mg Kortison behandelt wurden<sup>32</sup>. Somit kann nach dem ersten Schritt der Kolektomie die Medikation abgesetzt werden. Die PatientInnen können sich in den folgenden drei Monaten erholen und unter gebesserten Voraussetzungen dem zentralen und für sie wichtigsten Teilschritt, der IPAA, unterzogen werden. Ein dreizeitiges Vorgehen bedeutet jedoch auch einen weiteren Krankenhausaufenthalt und eine weitere Operation für die entsprechenden PatientInnen. Zum Zeitpunkt dieser Arbeit lag nur wenig eingeschränkte Literatur vor, die sich mit dem tatsächlichen Erfolg des zentralen Operationsschrittes, der

IPAA, beschäftigt hat. Es war daher Ziel der Arbeit, das Outcome der PatientInnen mit Colitis ulcerosa nach zwei- und dreizeitigem Verfahren hinsichtlich der IPAA, im Folgenden als Indexoperation bezeichnet, zu untersuchen.

Von 225, die zwischen 1997 und 2010 eine Proktokolektomie an der Charité – Campus Benjamin Franklin erhalten haben, konnten 105 PatientInnen mit Colitis ulcerosa und IPAA in die Auswertung eingeschlossen werden. Die restlichen PatientInnen wurden aufgrund einer anderen Diagnose als Colitis ulcerosa sowie fehlender Möglichkeit oder Wunsch der PatientInnen ausgeschlossen. Von den übrigen 105 PatientInnen wurden 71 einem zweizeitigen und 34 PatientInnen einem dreizeitigen Verfahren unterzogen. PatientInnen mit einem dreizeitigen Vorgehen hatten im Vergleich zum zweizeitigen Vorgehen vor Beginn der chirurgischen Therapie signifikant mehr Immunsuppressiva (79,3 vs. 62%,  $p < 0,05$ ). Bis zur Indexoperation (IPAA) konnte die Immunsuppression bei PatientInnen mit dreizeitigen Vorgehen auf 10% reduziert werden ( $p < 0,05$ ).

Beim dreizeitigen Vorgehen zeigten sich im Vergleich zum zweizeitigen Vorgehen für die Indexoperation IPAA signifikant ( $p < 0,05$ ) kürzere Operationszeiten, kürzere Liegedauer sowie ein kürzerer Aufenthalt auf der Intensivstation. Ferner traten signifikant ( $p < 0,05$ ) weniger Majorkomplikationen, also Komplikationen, die einer Reoperation oder Intervention bedurften, auf. Im Gegensatz zum zweizeitigen Vorgehen wiesen PatientInnen mit dreizeitigem Vorgehen einen signifikant ( $p < 0,05$ ) höheren BMI auf und nahmen weniger immunsuppressive Medikamente ( $p < 0,05$ ) ein.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass durch die Wahl zum dreizeitigen Verfahren für PatientInnen mit mehrfacher oder hoher Immunsuppression bei Colitis ulcerosa bessere Voraussetzungen für den zentralen Operationsschritt, die pouchanale Anastomose, geschaffen werden können und die somit das Outcome der PatientInnen verbessert werden kann.

Diese Arbeit ist nicht open access zugänglich.

Sie erhalten Einblick unter: <https://doi.org/10.1007/s00104-013-2552-6>

Diese Arbeit ist nicht open access zugänglich.

Sie erhalten Einblick unter: <https://doi.org/10.1007/s00104-013-2552-6>

Diese Arbeit ist nicht open access zugänglich.

Sie erhalten Einblick unter: DOI: <https://doi.org/10.1007/s00104-013-2552-6>

Diese Arbeit ist nicht open access zugänglich.

Sie erhalten Einblick unter: <https://doi.org/10.1007/s00104-013-2552-6>

Diese Arbeit ist nicht open access zugänglich.

Sie erhalten Einblick unter: <https://doi.org/10.1007/s00104-013-2552-6>

Diese Arbeit ist nicht open access zugänglich.

Sie erhalten Einblick unter: <https://doi.org/10.1007/s00104-013-2552-6>

Diese Arbeit ist nicht open access zugänglich.

Sie erhalten Einblick unter: <https://doi.org/10.1007/s00104-013-2552-6>

## 2.2. Auswirkungen der Minimierung des Zugangstraumas bei der laparoskopischen Kolektomie bei PatientInnen mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen

**Seifarth C**, Ritz JP, Kroesen A, Buhr HJ, Groene J.

Effects of minimizing access trauma in laparoscopic colectomy in patients with IBD  
Surg Endosc. 2015 Jun;29(6):1413-8. <https://doi.org/10.1007/s00464-014-3817-y>.

Bei der Auswahl des optimalen chirurgischen Verfahrens für PatientInnen mit Colitis ulcerosa spielt nicht nur die Entscheidung zur zwei- oder dreizeitigen restaurativen Proktokolektomie eine wichtige Rolle. Das postoperative Outcome wird auch durch die Wahl des operativen Zugangswegs wesentlich beeinflusst. Minimal-invasive Eingriffe bedeuten einen Fortschritt nicht nur in der Kosmetik, sondern auch im postoperativen Outcome.

Mit der vorliegenden Arbeit sollten zwei minimal-invasive Zugangswege zur Kolektomie oder Proktokolektomie bei PatientInnen mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen verglichen werden: die total laparoskopische Resektion ohne notwendige Bergeinzision für das Präparat und die laparoskopisch assistierte Resektion mit Bergeschnitt für das Präparat. In die Auswertung eingeschlossen wurden 109 PatientInnen (Colitis ulcerosa = 86, Morbus Crohn = 23), die zwischen 2006 und 2012 an der Charité – Campus Benjamin Franklin einer (Prokto-)Kolektomie unterzogen wurden. Eine total laparoskopische Resektion erfuhren 64 PatientInnen mit Colitis ulcerosa und 13 PatientInnen mit Morbus Crohn, eine laparoskopisch assistierte Resektion erhielten 22 PatientInnen mit Colitis ulcerosa und 10 PatientInnen mit Morbus Crohn. Die PatientInnen unterschieden sich nicht hinsichtlich ihrer demographischen Daten. Lediglich PatientInnen mit Colitis ulcerosa und totaler laparoskopischer Resektion wiesen eine höhere Krankheitsaktivität im Vergleich zu PatientInnen mit laparoskopisch assistierter Resektion auf.

In den Ergebnissen zeigten sich bis auf eine kürzere Operationszeit für die laparoskopische Resektion (211,5 vs. 240 min.,  $p = 0,002$ ) keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden minimal-invasiven Zugangswegen. Die Wundinfektionsrate schien tendenziell erhöht bei der Gruppe der laparoskopisch assistierten Resektion ( $p = 0,07$ ).

Laparoskopische Resektionsverfahren für PatientInnen mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen sind und ermöglichen ein gutes kosmetisches Ergebnis. Die Arbeit konnte

zeigen, dass eine weitere Reduktion des Zugangsweges zur total laparoskopischen Resektion einen möglichen Vorteil für geringe Wundinfekte haben könnte. Dies würde für die jungen und häufig immunsupprimierten PatientInnen besondere Rolle spielen.

Diese Arbeit ist nicht open access zugänglich.

Sie erhalten Einblick unter: <https://doi.org/10.1007/s00464-014-3817-y>

Diese Arbeit ist nicht open access zugänglich.

Sie erhalten Einblick unter: <https://doi.org/10.1007/s00464-014-3817-y>

Diese Arbeit ist nicht open access zugänglich.

Sie erhalten Einblick unter: <https://doi.org/10.1007/s00464-014-3817-y>

Diese Arbeit ist nicht open access zugänglich.

Sie erhalten Einblick unter: <https://doi.org/10.1007/s00464-014-3817-y>

Diese Arbeit ist nicht open access zugänglich.

Sie erhalten Einblick unter: <https://doi.org/10.1007/s00464-014-3817-y>

Diese Arbeit ist nicht open access zugänglich.

Sie erhalten Einblick unter: <https://doi.org/10.1007/s00464-014-3817-y>

### 2.3. Einfluss der mehrzeitigen Proktokolektomie auf die Lebensqualität von PatientInnen mit therapierefraktärer Colitis ulcerosa

**Seifarth C**, Börner L, Siegmund B, Buhr HJ, Ritz JP, Gröne J.

Impact of staged surgery on quality of life in refractory ulcerative colitis. *Surg Endosc.* 2017 Feb;31(2):643-649. <https://doi.org/10.1007/s00464-016-5010-y>.

In den vorangegangenen beiden Arbeiten konnte gezeigt werden, dass die Wahl zum mehrzeitigen Vorgehen bei immunsupprimierten Patienten vorteilhaft für das Outcome der IPAA ist und eine weitere Reduktion des chirurgischen Zugangsweges mögliche Effekte auf eine bessere Wundheilung darstellt. In der folgenden Arbeit sollte die Lebensqualität von PatientInnen nach mehrzeitiger Proktokolektomie aufgrund von Colitis ulcerosa untersucht werden.

Die mehrzeitigen Verfahren der restaurativen Proktokolektomie unterscheiden sich in das zwei- und das dreizeitige Verfahren. Beim dreizeitigen Verfahren erfolgt vor der IPAA zunächst eine Kolektomie mit Anlage eines endständigen Ileostomas. Für dieses Verfahren werden vor allem PatientInnen in reduziertem Allgemein- und Ernährungszustand sowie PatientInnen mit hoher Immunsuppression oder NotfallpatientInnen ausgewählt. Gleichzeitig bedeutet dieses Verfahren eine zusätzliche Operation und einen weiteren Krankenhausaufenthalt mit eventuellem Einfluss auf die Lebensqualität der PatientInnen. Ziel der folgenden Arbeit war es daher, die Langzeitlebensqualität unserer PatientInnen mit Colitis ulcerosa und einem zwei- oder dreizeitigem Verfahren zu untersuchen.

Von 223 PatientInnen mit einer Proktokolektomie zwischen 1997 und 2011 konnten 108 PatientInnen vollständig einem zwei- oder dreizeitigem Verfahren unterzogen und somit in die Analyse eingeschlossen werden. Die Erhebung der Daten zur Lebensqualität bis 20 Jahre nach Stomarückverlagerung erfolgte anhand validierter Fragebögen wie dem IBDQ<sup>82,83</sup>, FIQoI<sup>84</sup>, CCS<sup>85</sup> und SF-12<sup>86,87</sup>. Bei einer hohen Rücklaufquote von 84,3% konnten 84 PatientInnen mit gültigen Fragebögen ausgewertet werden.

Die Ergebnisse zeigten, dass die Lebensqualität nach Proktokolektomie insgesamt besser war als vor der Operation, und das unabhängig von der Wahl des Verfahrens (zwei- oder dreizeitig). Auch Unterschiede bezüglich spezifischer Einschränkungen wie Stuhlinkontinenz oder Stuhlfrequenz ließen sich nicht finden.

Die Indikation zu einem zwei- oder dreizeitigen Verfahren bei PatientInnen mit Colitis ulcerosa sollte daher nur in Abhängigkeit des Gesundheitszustandes und der zugrundeliegenden Immunsuppression, nicht jedoch aufgrund etwaiger Bedenken hinsichtlich einer eventuellen Einschränkung der Lebensqualität getroffen werden.

Diese Arbeit ist nicht open access zugänglich.

Sie erhalten Einblick unter: <https://doi.org/10.1007/s00464-016-5010-y>

Diese Arbeit ist nicht open access zugänglich.

Sie erhalten Einblick unter: <https://doi.org/10.1007/s00464-016-5010-y>

Diese Arbeit ist nicht open access zugänglich.

Sie erhalten Einblick unter: <https://doi.org/10.1007/s00464-016-5010-y>

Diese Arbeit ist nicht open access zugänglich.

Sie erhalten Einblick unter: <https://doi.org/10.1007/s00464-016-5010-y>

Diese Arbeit ist nicht open access zugänglich.

Sie erhalten Einblick unter: <https://doi.org/10.1007/s00464-016-5010-y>

Diese Arbeit ist nicht open access zugänglich.

Sie erhalten Einblick unter: <https://doi.org/10.1007/s00464-016-5010-y>

Diese Arbeit ist nicht open access zugänglich.

Sie erhalten Einblick unter: <https://doi.org/10.1007/s00464-016-5010-y>

## 2.4. Zeitpunkt der Chirurgie bei Colitis ulcerosa im Zeitalter der Biologica - aus PatientInnensicht

Gröne J, Lorenz EM, **Seifarth C**, Seeliger H, Kreis ME, Mueller MH.

Timing of surgery in ulcerative colitis in the biological therapy era – the patient’s perspective. Int J Colorectal Dis. 2018 Oct;33(10):1429-1435. <https://doi.org/10.1007/s00384-018-3129-0>.

In den vorhergehenden Arbeiten konnte die Indikation zur mehrzeitigen restaurativen Proktokolektomie und die resultierende verbesserte Lebensqualität gezeigt werden. Von weiterem Interesse war nun der optimale Zeitpunkt zur Operation. Da es bei PatientInnen mit therapierefraktärer Colitis ulcerosa hierfür bislang keine Bestimmungen gab, lag die Entscheidung gemeinsam bei den behandelnden ÄrztInnen und den betroffenen PatientInnen. Ziel der folgenden Arbeit war es herauszufinden, ob die alleinige Entscheidung durch PatientInnen zu einem früheren, späteren oder dem gleichen Zeitpunkt geführt hätte. Hierfür wurden 190 PatientInnen mit IPAA wegen Colitis ulcerosa zwischen 2004 und 2015 aus einer prospektiv geführten Datenbank identifiziert und mit einem standardisierten Fragebogen nachverfolgt.

Die 57,4% auswertbaren Fragebögen ergaben eine mittlere Zeit von 11,2 Jahren von der Erstdiagnose bis zur Operation. Die Hauptindikation zur Operation bestand in einem therapierefraktärem Krankheitsverlauf (70,6%), gefolgt von Colitis ulcerosa assoziierten Karzinomen (11%), high-grade Dysplasien oder Stenosen (11,9%) und septischen Komplikationen (6,4%). Bei 50,6% der PatientInnen mit einem therapierefraktärem Krankheitsverlauf zeigte sich retrospektiv der Wunsch nach einem früheren Operationszeitpunkt als dem tatsächlich durchgeführten.

Ein erheblicher Anteil an PatientInnen wünschte sich einen früheren Operationszeitpunkt. Daher sollte der Zeitpunkt der Entscheidung zur Operation durch eine frühere chirurgische Konsultation besser eruiert werden.

Diese Arbeit ist nicht open access zugänglich.

Sie erhalten Einblick unter: <https://doi.org/10.1007/s00384-018-3129-0>

Diese Arbeit ist nicht open access zugänglich.

Sie erhalten Einblick unter: <https://doi.org/10.1007/s00384-018-3129-0>

Diese Arbeit ist nicht open access zugänglich.

Sie erhalten Einblick unter: <https://doi.org/10.1007/s00384-018-3129-0>

Diese Arbeit ist nicht open access zugänglich.

Sie erhalten Einblick unter: <https://doi.org/10.1007/s00384-018-3129-0>

Diese Arbeit ist nicht open access zugänglich.

Sie erhalten Einblick unter: <https://doi.org/10.1007/s00384-018-3129-0>

Diese Arbeit ist nicht open access zugänglich.

Sie erhalten Einblick unter: <https://doi.org/10.1007/s00384-018-3129-0>

Diese Arbeit ist nicht open access zugänglich.

Sie erhalten Einblick unter: <https://doi.org/10.1007/s00384-018-3129-0>

## 2.5. Risikofaktoren für eine frustrane ileopouchanale Anastomose (IPAA) bei PatientInnen mit therapierefraktärer Colitis ulcerosa

Frese JP, Gröne J, Lauscher JC, Kreis ME, **Seifarth C**

Risk factors for failure of ileal pouch-anal anastomosis in patients with refractory ulcerative colitis. Surgery. 2021 Sep. <http://doi.org/10.1016/j.surg.2021.07.004>.

Die restaurative Proktokolektomie mit IPAA stellt den Goldstandard in der chirurgischen Therapie der Colitis ulcerosa dar. In den zuvor aufgeführten Arbeiten wurde die Wahl des optimalen chirurgischen Verfahrens und Zugangsweges analysiert für die Proktokolektomie analysiert. Hierbei konnte gezeigt werden, dass das dreizeitige Verfahren für Patienten mit ausgeprägter Immunsuppression vorteilhaft ist für das Outcome nach IPAA. Ferner profitieren PatientInnen von minimal-invasiven Zugangswegen. Diese bieten nicht nur ein besseres kosmetisches Ergebnis sondern können auch einen Vorteil bei der Wundheilung für die häufig immunsupprimierten PatientInnen darstellen.

Der operative Schritt der ileopouchanal Anastomose stellt nicht nur den zentralen Schritt der restaurativen Proktokolektomie dar. Er bedeutet für die PatientInnen den wesentlichen Punkt für ihre zukünftige Kontinenzleistung. Durch die IPAA kann die Stuhlpassage mit sehr gutem Outcome und hoher Lebensqualität wiederhergestellt werden. In den Vorarbeiten wurden bereits die verschiedenen mehrzeitigen Verfahren beschrieben werden. Unabhängig davon kann es aufgrund technischer oder konstitutioneller Schwierigkeiten zu Problemen bei der Pouchanlage kommen. Das kann im Extremfall dazu führen, dass die Operation mit der Anlage eines endständigen Ileostomas beendet werden muss. In der folgenden Arbeit sollten Einflussfaktoren auf eine solche frustrane IPAA untersucht werden.

Zwischen 2000 und 2020 wurde bei 391 PatientInnen mit Colitis ulcerosa eine restaurative Proktokolektomie durchgeführt. Die PatientInnen wurden aufgeteilt in eine erfolgreiche IPAA (IPAA+) und eine frustrane IPAA (IPAA-) Gruppe. Der perioperative Verlauf und das Outcome der PatientInnen wurde retrospektiv analysiert.

Bei 6,6% (n = 26) der PatientInnen führten intraoperative Schwierigkeiten zu einer frustranen IPAA (IPAA-). In 84,6% der Fälle war ein verkürztes Dünndarmmesenterium ursächlich für den frustranen Operationsverlauf. Die Analyse der perioperativen Daten ergab ein Überwiegen des

männlichen Geschlechts (80,8%) in der IPAA- Gruppe. Die PatientInnen mit IPAA- waren außerdem älter, wiesen einen höheren BMI und mehr extraintestinale Manifestationen auf. Im Vergleich zur IPAA+ Gruppe fanden sich in der IPAA- Gruppe häufiger PatientInnen mit arteriellem Hypertonus und Cushing Syndrom.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass PatientInnen mit frustraner Pouchanlage häufiger übergewichtig sind und unter einer hohen Immunsuppression stehen. Ein mehrzeitiges Verfahren und verbesserte präoperative Ausgangsbedingungen können daher möglicherweise die Erfolgsrate der IPAA erhöhen.

Diese Arbeit ist nicht open access zugänglich.

Sie erhalten Einblick unter: <http://doi.org/10.1016/j.surg.2021.07.004>

Diese Arbeit ist nicht open access zugänglich.

Sie erhalten Einblick unter: <http://doi.org/10.1016/j.surg.2021.07.004>

Diese Arbeit ist nicht open access zugänglich.

Sie erhalten Einblick unter: <http://doi.org/10.1016/j.surg.2021.07.004>

Diese Arbeit ist nicht open access zugänglich.

Sie erhalten Einblick unter: <http://doi.org/10.1016/j.surg.2021.07.004>

Diese Arbeit ist nicht open access zugänglich.

Sie erhalten Einblick unter: <http://doi.org/10.1016/j.surg.2021.07.004>

### 3. Diskussion

Im Laufe ihres Lebens müssen etwa 20 bis 30% der PatientInnen mit Colitis ulcerosa einer Operation unterzogen werden<sup>44</sup>. Hierbei gilt als Goldstandard die restaurative Proktokolektomie mit Ileumpouch und ileopouchanaler Anastomose. Das Verfahren hat sich seit seiner Erstbeschreibung im Jahr 1978 durch Parks und Nicholls<sup>72</sup> weiterentwickelt und wird mittlerweile überwiegend minimalinvasiv und mehrzeitig durchgeführt. Jedes operative Verfahren, so auch die restaurative Proktokolektomie, reift durch wissenschaftliche Analysen und Auswertungen der Ergebnisse, durch das frühzeitige Erkennen von Problemen und Komplikationen und kann so von einer Weiterentwicklung oder Verbesserung profitieren. Ziel der hier vorliegenden Arbeit war es anhand der bekannten Studienlage persistierende Schwierigkeiten und Fragestellungen aufzutun und zu beantworten. Dazu zählte unter anderem der Einfluss neuer immunsuppressiver Medikamente auf die Wahl zu einem mehrzeitigen Verfahren und die Bedeutung für die Lebensqualität der PatientInnen. Es stellte sich außerdem die Frage, ob eine weitere Reduktion des Zugangstraumas einen Einfluss auf das postoperative Outcome darstellen könne. Der optimale Operationszeitpunkt, vor allem in Hinblick auf die sich immer weiter verbessernde medikamentöse Therapie, war ebenfalls in großen Teilen ungeklärt.

#### 3.1. Die Proktokolektomie bei Colitis ulcerosa – Ist ein mehrzeitiges Vorgehen bei Immunsuppression sinnvoll?

Da die restaurative Proktokolektomie in vielen Fällen in mehreren Operationsschritten, also mehrzeitig, durchgeführt wird, sind auch weitere Krankenhausaufenthalte für die PatientInnen nötig. Es stellt sich daher immer wieder die Frage, wann das mehrzeitige Vorgehen tatsächlich indiziert ist. Es ist bereits bekannt, dass bei PatientInnen mit mehrfacher oder langanhaltender Immunsuppression das Risiko für postoperative Komplikationen wie Anastomoseninsuffizienzen oder Wundinfekte steigt<sup>88,89</sup>. Daher ist eine Splittung des Verfahrens in mehrere Teilschritte sinnvoll<sup>90</sup>. Etwa drei bis sechs Monaten nach der Kolektomie kann schließlich die Restproktektomie und Ileumpouchanlage durchgeführt werden. In der Zwischenzeit erholen sich die PatientInnen von den abgesetzten immunsuppressiven Medikamenten und die Bedingungen für die Pouchanlage können

optimiert werden<sup>38</sup>. Die Wahl zum mehrzeitigen Verfahrens geht jedoch mit einem zusätzlichen Krankenhausaufenthalt und operativen Eingriff einher<sup>90</sup>, was einen potentiellen Einfluss auf die Lebensqualität haben könnte. Diese Thematik wird in zukünftigen Arbeiten unserer Arbeitsgruppe untersucht werden. In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass PatientInnen mit ausgeprägter Immunsuppression durch eine Splittung zum dreizeitigen Verfahren von einem besseren Outcome nach der Ileumpouchanlage profitierten. Vor allem die Rate an Majorkomplikationen konnte durch dieses Verfahren gesenkt werden. Wie sich jedoch die Langzeitergebnisse nach zwei- und dreizeitiger Proktokolektomie darstellen, soll Aufgabe künftiger Arbeiten sein.

### 3.2. Auswirkungen der Minimierung des Zugangstraumas bei der laparoskopischen Kolektomie bei PatientInnen mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen

Neben dem konventionellen Zugang für diese Proktokolektomie gibt es laparoskopische Verfahren, die die Invasivität reduzieren. Der laparoskopische Zugang wurde erstmals 1991 von Jacobs et al. und 1993 von Franklin et al. beschrieben<sup>91,92</sup> und hat sich seitdem zu einem Standardzugang entwickelt<sup>93-96</sup>. Die laparoskopische Resektion erfordert eine zusätzliche Inzision zur Entnahme des Resektats, während die totale bergeinzisionslose Resektion reduziert das Zugangstrauma weiter Trauma<sup>97-99</sup>. Bei diesem Verfahren wird das Präparat transanal oder durch die Inzision entfernt, die ohnehin zur Anlage der Ileostomie durchgeführt werden muss. Das Ziel der hier aufgeführten Arbeit war es daher zu prüfen, ob eine weitere Reduktion des Zugangstraumas das postoperative Outcome verbessern kann. Es konnte gezeigt werden, dass sich beide laparoskopische Verfahren nur geringfügig im Hinblick auf das perioperative Outcome unterscheiden: Bei der bergeinzisionslosen Kolektomie war die Operationszeit kürzer, wobei hier die zunehmende Erfahrung in der Durchführung laparoskopischer Chirurgie vermutlich eine Rolle spielte<sup>100</sup>. Mit einer medianen Operationszeit von 211 Minuten bei der bergeinzisionslosen und 240 Minuten bei der laparoskopischen Resektion war die Operationszeit kürzer als die von Larson et al. berichtete<sup>100</sup>, aber vergleichbar mit den Ergebnissen von Telem et al. und Kroesen et al.<sup>97-99</sup>. Insgesamt war der postoperative Verlauf beider Verfahren vergleichbar in der Mehrzahl der erfassten Parameter<sup>100</sup>. Wundinfektionen traten jedoch tendenziell seltener nach bergeinzisionsloser Resektion auf<sup>100</sup>. Der Vorteil, der durch eine reduzierte Inzisionslänge bei

laparoskopischen Eingriffen erzielt werden kann, wurde bereits in anderen Studien beschrieben<sup>97-99</sup>. Dies ist ein erheblicher Vorteil, da Wundinfekte häufig sind, insbesondere bei immunsupprimierten PatientInnen<sup>101,102</sup>. Wundinfekte verursachen zusätzliche Kosten, erhöhen den Pflegeaufwand, beeinflussen das kosmetische Ergebnis, verlängern den Krankenhausaufenthalt und erhöhen nicht zuletzt die Rate an Inzisionshernien<sup>103</sup>. Somit könnte eine reduzierte Wundkomplikationsrate nach bergeinzisionsloser Resektion einen relevanten Vorteil dieses Ansatzes darstellen.

### 3.3. Einfluss der mehrzeitigen Proktokolektomie auf die Lebensqualität von PatientInnen mit therapierefraktärer Colitis ulcerosa

Nachdem gezeigt werden konnte, dass bei stark immunsupprimierten PatientInnen, reduziertem Allgemein- und Ernährungszustandes und in Notfällen die IPAA als mehrzeitiges Verfahren durchgeführt werden sollte<sup>84</sup>, um die Bedingungen für eine erfolgreiche IPAA zu optimieren, bleibt es noch unklar, ob die zusätzliche Operation und der Krankenhausaufenthalt einen Einfluss auf die Lebensqualität haben.

In der vorliegenden Arbeit konnte eine bessere Lebensqualität nach mehrzeitiger restaurativen Proktokolektomie im Vergleich zum präoperativen Zustand gezeigt werden<sup>104</sup>. Die Lebensqualität wurde nicht beeinflusst durch die Entscheidung für ein zwei- oder dreizeitiges Verfahren<sup>104</sup>. PatientInnen gaben eine grundsätzlich höhere allgemeine krankheitsbezogene Lebensqualität nach der Operation, gemessen mit dem IBDQ, an. Diese Ergebnisse konnten bis zu 20 Jahre nach der Operation bestätigt werden<sup>104</sup>. Das allgemeine körperliche und mentale Verhalten im Alltag unterschied sich nicht zwischen den beiden verschiedenen Operationsverfahren. Es kann daher geschlussfolgert werden, dass die Entscheidung für das mehrzeitige Verfahren mit zusätzlichem Krankenhausaufenthalt und Operation nicht mit einer verminderten Lebensqualität verbunden ist<sup>104</sup>. Auch hinsichtlich der häufigsten postoperativen Langzeitkomplikationen fanden sich keine Unterschiede zwischen den beiden Verfahren, auch nicht bis zu 20 Jahre nach der Stomarückverlagerung<sup>104</sup>. Die Komplikationen waren unabhängig von der Wahl des Verfahrens. Eine Ausnahme stellte ein vermehrt festgestellter Ileus nach dem zweizeitigen Verfahren dar<sup>104</sup>. Bislang wird die Pathologie des postoperativen und späten Ileus als multifaktoriell bedingt angenommen und ist nicht vollständig geklärt. Intraoperative Blutungen, Bluttransfusion oder Peritonitis

induzieren wahrscheinlich einen Ileus<sup>105–107</sup>. Tatsächlich fanden wir in einer vorausgegangenen Arbeit vermehrt Blutungen, Anastomoseninsuffizienzen, Sepsis und Infektionen der Operationsstelle nach zweizeitiger Prozedur<sup>90</sup>. Interessanterweise hatte die Häufigkeit des Ileus keinen Einfluss auf die Lebensqualität. Dies war überraschend, da größere Komplikationen wie Ileus üblicherweise die Lebensqualität reduzieren. Betroffene PatientInnen benötigten einen weiteren Krankenhausaufenthalt und müssen in einigen Fällen erneut operiert werden. Dies hatte jedoch keinen Einfluss auf die PatientInnen in unserer Studie, vermutlich wegen ihrer allgemeinen Zufriedenheit und verbesserten Lebensqualität nach der primären Operation<sup>104</sup>.

Obwohl es häufiger zu einer Pouchitis kam, konnte kein Einfluss auf die Lebensqualität bezüglich Inkontinenz und Stuhlverhalten nachgewiesen werden<sup>104</sup>. Dieses unerwartete Ergebnis stand im Widerspruch zu einigen Daten aus anderen Studien<sup>108</sup>, während eine andere Studie keinen Zusammenhang zwischen hohen Pouchitisraten und dem Verlust der Lebensqualität finden konnte<sup>109</sup>. Bei unseren PatientInnen wurden regelmäßige Nachuntersuchungen durchgeführt, wodurch ein akutes Pouchversagen und chronische Pouchitis frühzeitig erkannt und zeitnah behandelt werden.

Trotz vergleichbarer Stenoserraten nach zwei- und dreizeitiger restaurativen Koloproktomie zeigten PatientInnen mit zweizeitigem Verfahren eine geringere Lebensqualität in Bezug auf Stuhlverhalten und Inkontinenz<sup>104</sup>. Hinsichtlich des Mangels an Daten in der Literatur zur Lebensqualität nach mehrzeitiger Chirurgie bei PatientInnen mit Colitis ulcerosa, bleibt die Diskussion dieses Themas spekulativ. Es ist möglich, dass PatientInnen mit einem zweizeitigen Verfahren mehr unter einer postoperativen Stenose leiden, weil ihr anfänglicher Gesundheitszustand besser war<sup>104</sup>. PatientInnen mit dreizeitigem Verfahren begannen mit einem schlechteren allgemeinen Gesundheitszustand und litten oft unter einer langjährigen Immunsuppression. Daher litt die Lebensqualität dieser PatientInnen möglicherweise weniger von einer postoperativen Stenose<sup>104</sup>.

### 3.4. Zeitpunkt der Chirurgie bei Colitis ulcerosa im Zeitalter der Biologica – aus PatientInnensicht

Nachdem die Indikation zur mehrzeitigen Proktokolektomie und die daraus resultierende Lebensqualität in den vorhergehenden Arbeiten dargestellt werden konnte, sollte nun der

optimale Zeitpunkt zur Operation aus PatientInnensicht dargestellt werden. Es konnte eine allgemeine PatientInnenzufriedenheit mit dem operativen Vorgehen gezeigt werden<sup>110</sup>. Mehr als 80% der PatientInnen würden sich einer IPAA erneut unterziehen. Andererseits waren 43% der PatientInnen der Meinung, dass die chirurgische Therapie früher hätte durchgeführt werden können. Hauptursächliche für die operative Verzögerung waren Angst und mangelnde Informationen über die operativen Möglichkeiten<sup>110</sup>. Ursächlich für die Entscheidung zu einem frühen operativen Vorgehen ist bekanntermaßen ein therapierefraktärer Krankheitsverlauf<sup>111</sup>. Nach der Einführung der Anti-TNF- $\alpha$ -Therapie auf dem deutschen Markt im Jahr 2006 kam es aufgrund widersprüchlicher Berichte über die Sicherheit von Infliximab, Nebenwirkungen und die Auswirkungen auf die Notwendigkeit einer Operation zu Entscheidungsschwierigkeiten hinsichtlich des Operationszeitpunktes<sup>112</sup>. Jede zweite PatientIn nutzte das Internet, um sich über Behandlungsmöglichkeiten zu informieren. Bessere und validierte Informationen können jedoch durch etablierte Webseiten von Selbsthilfeorganisationen oder medizinische Fachgremien bereitgestellt werden<sup>110</sup>. Häufig bleiben HausärztInnen die wichtigste und auch einzige Informationsquelle für die betroffenen PatientInnen. Durch die damit verbundene häufig mangelnde chirurgische Konsultation sind die PatientInnen einseitig informiert und es fehlen detaillierte Informationen über chirurgische Behandlungsmöglichkeiten, Erfolgsraten und mögliche Komplikationen. Dies kann zu einer Verzögerung der chirurgischen Therapie führen. Um dieses Problem anzugehen, beziehen einige Zentren ChirurgInnen frühzeitig in den Behandlungsprozess ein und haben interdisziplinäre Gremien für das gemeinsame Management von PatientInnen mit Colitis ulcerosa eingerichtet<sup>110</sup>.

### 3.5. Risikofaktoren für eine frustrane ileopouchanale Anastomose (IPAA) bei PatientInnen mit therapierefraktärer Colitis ulcerosa

Obwohl für die restaurative Proktokolektomie als Goldstandard in der kurativen Behandlung der schweren Colitis ulcerosa bereits jahrzehntelange Erfahrung vorliegt, gelingt es in einigen wenigen Fällen nicht einen Ileumpouch anzulegen. In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass männliches Geschlecht, arterielle Hypertonie, extraintestinale Manifestationen, ASA-Klasse III, erhöhter BMI und erhöhte Prednisolon-Tagesdosis unabhängige Risikofaktoren für die 6,6% Fehlerquote ursächlich war<sup>113</sup>. Technische Schwierigkeiten in der

Ileumpouchanlage können durch ein verkürztes oder verdicktes Mesenterium verursacht werden, was auch in dieser Studie das führende Problem war, entweder durch Adipositas oder Entzündung<sup>114</sup>. Das Anritzen des Peritoneums und die selektive arterielle Ligatur unter Erhalt der mesenterialen Arterienarkade ist für die Verlängerung des Mesenteriums unerlässlich; Äste der Arteria mesenterica superior und der Arteria ileocolica können bei Bedarf und bei ausreichender vaskulärer Kollateralisierung geteilt werden<sup>115</sup>. In unserer Studienkohorte konnte die geplante IPAA in 6,6% nicht durchgeführt werden. In anderen Studien wird von einer geringeren Misserfolgsrate von 4% berichtet<sup>116</sup>. Ein Grund für diesen Unterschied könnte das höhere Alter der PatientInnen der vorliegenden Arbeit sein, und damit auch eine längere Krankheitsdauer und eine höhere Komorbidität<sup>113</sup>. Frühere Berichte zeigten ein steigendes Risiko für fehlgeschlagene Ileumpouchanlagen ab einem Alter von 40 Jahren<sup>117</sup>. Für das dreizeitige Verfahren wurden Vorteile in Bezug auf die Komplikationsrate und das Langzeitergebnis gezeigt, insbesondere bei akuten Operationen unter hochdosierter pharmakologischer Immunsuppression<sup>90,118</sup>. In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass eine erfolgreiche IPAA von einem dreizeitigen Vorgehen profitiert. Eine mögliche Erklärung könnte sein, dass bei einem dreizeitigen Konzept die IPAA unter geringerer Krankheitsaktivität und weniger Immunsuppression durchgeführt wird, was zu einem geringeren Mesenterialödem führt<sup>113</sup>.

PatientInnen mit frustraner IPAA waren überwiegend männlich, wobei hinlänglich bekannt ist, dass Operationen im männlichen Becken aufgrund der engen anatomischen Verhältnisse anspruchsvoller sind<sup>119</sup>. Daneben kann auch die für Männer typische Fettverteilung im Mesenterium mit verdickter Mesenterialwurzel zu Problemen bei der Durchführung der IPAA führen.

Ein höherer BMI stellt einen weiteren Risikofaktor für technische Probleme und postoperative Morbidität in der Viszeralchirurgie dar und konnte in der vorliegenden Arbeit als unabhängiger Einflussfaktor für eine frustrane Pouchanlage identifiziert werden<sup>113</sup>. Dies deckt sich mit Angaben aus der Literatur<sup>120,121</sup>. Darüber hinaus ist eine erhöhte Konversionsrate bei laparoskopischer IPAA bei PatientInnen mit einem hohen BMI bekannt<sup>122</sup>.

Immer wieder umstritten ist der Einfluss von Immunsuppressiva auf die Komplikationsrate und den Erfolg der IPAA. TNF-alpha-Blocker scheinen, im Gegensatz zu einer Langzeitsteroidtherapie, nur einen geringen Einfluss auf die postoperative Morbidität zu haben<sup>101,123</sup>. Der Einsatz dieser Immunsuppressiva war in der vorliegenden Studie ebenfalls

nicht mit einem negativen Einfluss auf die Erfolgsrate der IPAA verbunden. Die perioperative Steroiddosis stellte dahingegen einen potenziellen Risikofaktor in der vorliegenden Arbeit dar, nicht nur für die postoperative Zeit, sondern auch für den Erfolg des IPAA-Verfahrens<sup>113</sup>.

## 4. Zusammenfassung

Die restaurative Proktokolektomie mit Ileumpouchanlage gilt als Goldstandard in der operativen Therapie der Colitis ulcerosa. Das Verfahren wurde 1978 durch Parks und Nicholls<sup>72</sup> erstbeschrieben und hat seitdem eine kontinuierliche Weiterentwicklung erfahren. Es wird heutzutage überwiegend mehrzeitig und minimalinvasiv durchgeführt. Dennoch entstehen, insbesondere im Hinblick auf die stetige Weiterentwicklung der medikamentösen Therapiemaßnahmen, immer wieder neue Herausforderungen an die Umsetzung und weitere Optimierung der chirurgischen Maßnahmen. Eine Heilung der Erkrankung ist zum aktuellen Zeitpunkt noch immer lediglich der Chirurgie zuzuschreiben. Da die immunsuppressive Therapie jedoch im Vordergrund der Behandlung von Colitis ulcerosa PatientInnen steht, muss deren Einfluss auf die Entscheidung zu einem operativen Vorgehen untersucht werden. Steht die Indikation zur Operation fest, muss noch zwischen zwei- oder dreizeitigem Verfahren entschieden werden. Hierbei sollte neben dem Allgemein- und Ernährungszustand der PatientInnen, die präoperative Immunsuppression beachtet werden. Es konnte gezeigt werden, dass das dreizeitige Vorgehen bei ausgeprägter präoperativer Immunsuppression über einen längeren Zeitabschnitt deutliche Vorzüge hinsichtlich einer kürzeren Liegedauer, einer kürzeren Intensivzeit und der geringeren Rate an Major komplikationen im Hinblick auf die Indexoperation Pouchanlage aufweist und daher bei PatientInnen mit Colitis Ulcerosa und einer hohen Rate an Immunsuppression als Verfahren der Wahl gewählt werden sollte<sup>90</sup>. Diese Aspekte finden in den nationalen und internationalen Leitlinien bereits Anwendung. Ferner wurde im Rahmen der zunehmend an Bedeutung gewinnenden Minimalisierung des Zugangsweges von Operationstechniken deren Effekte auf die restaurative Proktokolektomie untersucht. Sowohl die komplette bergeinzisionslose als auch die klassische laparoskopische Proktokolektomie stellten in der vorliegenden Arbeit sichere Operationstechniken für PatientInnen mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen dar und sollten daher durchgeführt werden, wenn entsprechende Expertise vorhanden ist. Neben besseren kosmetischen Ergebnissen scheint sich durch eine weitere Minimierung des Zugangstraumas ein potenzieller Vorteil hinsichtlich reduzierter Wundinfektionen, insbesondere bei den häufig immunsupprimierten PatientInnen, zu ergeben<sup>100</sup>. In einem weiteren Untersuchungsansatz sollte die Lebensqualität der PatientInnen nach einem mehrzeitigen Operationsverfahren, was einen zusätzlichen Krankenhausaufenthalt und

eine weitere Operation beinhaltet, untersucht werden. Es konnte gezeigt werden, dass die restaurative Proktokolektomie zu einer verbesserten Lebensqualität, die sogar mit der Normalbevölkerung vergleichbar ist, führt<sup>104</sup>. Die Lebensqualität wird dabei weder kurz- noch langfristig durch die Wahl für ein zwei- oder dreizeitiges Verfahren beeinflusst. Die Indikation für ein mehrzeitiges Verfahren sollte daher an die Schwere der Grunderkrankung, den Ernährungszustand der PatientInnen und dem Ausmaß der Immunsuppression zum Zeitpunkt der Operation angepasst werden<sup>104</sup>. Sie sollte nicht von der Angst vor Komplikationen oder einer reduzierten Lebensqualität durch eine zusätzliche Operation beim mehrzeitigen Verfahren beeinflusst werden<sup>104</sup>.

Ferner sollte der optimale Zeitpunkt zur Operation untersucht werden. Oft kommt es zu einer Verzögerung einer nötigen Operation, entweder aus Sorge der PatientInnen vor eventuellen Komplikationen oder aufgrund zurückhaltender Überweisung der PatientInnen in einer chirurgischen Klinik. Der Operationszeitpunkt ist somit sehr variabel und abhängig vom Rat der betreuenden ÄrztInnen und der Präferenzen der PatientInnen. Ein Drittel der PatientInnen in der vorliegenden Untersuchung fand, dass ihre Operation früher hätte durchgeführt werden sollen<sup>110</sup>. Bei einer therapierefraktären Erkrankung ist die Beratung zu einer frühen elektiven Operation patientInnenzentriert und in Übereinstimmung mit der Entscheidung der PatientInnen. Frühe interdisziplinäre Diskussionen durch ein auf chronisch entzündliche Darmerkrankungen spezialisiertes Team können Komplikationen reduzieren, Therapiekosten und Nebenwirkungen der immunsuppressiven Medikamente reduzieren<sup>110</sup>.

Trotz der über die Jahrzehnte gesammelten umfangreichen Erfahrung in der operativen Behandlung der Colitis ulcerosa gibt es immer wieder Fälle, in denen die Ileumpouchanlage frustan verläuft. In der vorliegenden Arbeit konnten mehrere unabhängige Risikofaktoren für eine frustrane IPAA identifiziert werden<sup>113</sup>. Eine Verkürzung der Mesenterialwurzel bildet den technischen Hauptgrund für eine fehlgeschlagene IPAA ab<sup>113</sup>. Die Optimierung der präoperativen Bedingungen, wie eine Reduktion des Übergewichts, Entzündung und immunsuppressive Medikation, kann dazu beitragen, die Rate der PatientInnen mit erfolgreicher ileoanaler Pouchkonstruktion zu erhöhen<sup>113</sup>.

## 5. Literaturangaben

1. Wilks S. Morbid appearances in the intestine of Miss Bankes. *London Medical Gazette*; 1859;2:264-5.
2. Du L, Ha C. Epidemiology and Pathogenesis of Ulcerative Colitis. *Gastroenterol Clin North Am*. Dezember 2020;49(4):643–54.
3. Rustgi SD, Kayal M, Shah SC. Sex-based differences in inflammatory bowel diseases: a review. *Ther Adv Gastroenterol*. 2020;13:1756284820915043.
4. Däbritz J, Gerner P, Enninger A, Claßen M, Radke M. Inflammatory Bowel Disease in Childhood and Adolescence. *Dtsch Ärztebl Int*. Mai 2017;114(19):331–8.
5. Dignass A, Preiss JC, Aust DE, Autschbach F, Ballauff A, Barretton G, u. a. [Updated German guideline on diagnosis and treatment of ulcerative colitis, 2011]. *Z Gastroenterol*. September 2011;49(9):1276–341.
6. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, u. a. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *The Lancet*. 23. Dezember 2017;390(10114):2769–78.
7. da Silva BC, Lyra AC, Rocha R, Santana GO. Epidemiology, demographic characteristics and prognostic predictors of ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*. 28. Juli 2014;20(28):9458–67.
8. Molinié F, Gower-Rousseau C, Yzet T, Merle V, Grandbastien B, Marti R, u. a. Opposite evolution in incidence of Crohn’s disease and ulcerative colitis in Northern France (1988-1999). *Gut*. Juni 2004;53(6):843–8.
9. Lakatos P-L. Recent trends in the epidemiology of inflammatory bowel diseases: up or down? *World J Gastroenterol*. 14. Oktober 2006;12(38):6102–8.
10. Gajendran M, Loganathan P, Jimenez G, Catinella AP, Ng N, Umapathy C, u. a. A comprehensive review and update on ulcerative colitis. *Dis--Mon DM*. Dezember 2019;65(12):100851.
11. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel J-F. Ulcerative colitis. *The Lancet*. 29. April 2017;389(10080):1756–70.
12. Tysk C, Lindberg E, Järnerot G, Flodérus-Myrhed B. Ulcerative colitis and Crohn’s disease in an unselected population of monozygotic and dizygotic twins. A study of heritability and the influence of smoking. *Gut*. 1. Juli 1988;29(7):990–6.

13. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, Duerr RH, McGovern DP, Hui KY, u. a. Host–microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*. November 2012;491(7422):119–24.
14. Liu JZ, van Sommeren S, Huang H, Ng SC, Alberts R, Takahashi A, u. a. Association analyses identify 38 susceptibility loci for inflammatory bowel disease and highlight shared genetic risk across populations. *Nat Genet*. September 2015;47(9):979–86.
15. McGovern DPB, Kugathasan S, Cho JH. Genetics of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*. 1. Oktober 2015;149(5):1163-1176.e2.
16. Morgan XC, Tickle TL, Sokol H, Gevers D, Devaney KL, Ward DV, u. a. Dysfunction of the intestinal microbiome in inflammatory bowel disease and treatment. *Genome Biol*. 26. September 2012;13(9):R79.
17. Nagalingam NA, Lynch SV. Role of the Microbiota in Inflammatory Bowel Diseases. *Inflamm Bowel Dis*. 1. Mai 2012;18(5):968–84.
18. Derikx LAAP, Dieleman LA, Hoentjen F. Probiotics and prebiotics in ulcerative colitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 1. Februar 2016;30(1):55–71.
19. Geerling BJ, Dagnelie PC, Badart-Smook A, Russel MG, Stockbrügger RW, Brummer R-JM. Diet as a risk factor for the development of ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 1. April 2000;95(4):1008–13.
20. Gajendran M, Loganathan P, Catinella AP, Hashash JG. A comprehensive review and update on Crohn’s disease. *Dis--Mon DM*. Februar 2018;64(2):20–57.
21. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, Hornung CA, Galandiuk S. Smoking and Inflammatory Bowel Disease: A Meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 1. November 2006;81(11):1462–71.
22. Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekbohm A. Appendectomy is followed by increased risk of Crohn’s disease. *Gastroenterology*. 1. Januar 2003;124(1):40–6.
23. Van Klinken BJ, Van der Wal JW, Einerhand AW, Büller HA, Dekker J. Sulphation and secretion of the predominant secretory human colonic mucin MUC2 in ulcerative colitis. *Gut*. März 1999;44(3):387–93.
24. Hart AL, Al-Hassi HO, Rigby RJ, Bell SJ, Emmanuel AV, Knight SC, u. a. Characteristics of Intestinal Dendritic Cells in Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*. 1. Juli 2005;129(1):50–65.
25. Zhang FX, Kirschning CJ, Mancinelli R, Xu X-P, Jin Y, Faure E, u. a. Bacterial Lipopolysaccharide Activates Nuclear Factor- $\kappa$ B through Interleukin-1 Signaling Mediators in

- Cultured Human Dermal Endothelial Cells and Mononuclear Phagocytes\*. *J Biol Chem.* 19. März 1999;274(12):7611–4.
26. Sands BE, Kaplan GG. The Role of TNF $\alpha$  in Ulcerative Colitis. *J Clin Pharmacol.* 2007;47(8):930–41.
27. Ordás I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ. Ulcerative colitis. *Lancet Lond Engl.* 3. November 2012;380(9853):1606–19.
28. Heller F, Florian P, Bojarski C, Richter J, Christ M, Hillenbrand B, u. a. Interleukin-13 Is the Key Effector Th2 Cytokine in Ulcerative Colitis That Affects Epithelial Tight Junctions, Apoptosis, and Cell Restitution. *Gastroenterology.* 1. August 2005;129(2):550–64.
29. Heller F, Fromm A, Gitter AH, Mankertz J, Schulzke J-D. Epithelial apoptosis is a prominent feature of the epithelial barrier disturbance in intestinal inflammation: effect of pro-inflammatory interleukin-13 on epithelial cell function. *Mucosal Immunol.* November 2008;1(1):S58–61.
30. Kucharzik T, Dignass AU, Atreya R, Bokemeyer B, Esters P, Herrlinger K, u. a. Aktualisierte S3-Leitlinie Colitis ulcerosa – Living Guideline. *Z Gastroenterol.* Dezember 2020;58(12):e241–326.
31. Seifarth C. Koloproktomukosektomie: Wann zweizeitige und wann dreizeitige Operation bei Colitis ulcerosa unter temporärem Stomaeinsatz? In *Bauchredner*; 2015. (Operative Therapie der Colitis Ulcerosa. *Bauchredner*).
32. Travis SPL, Stange EF, Lémann M, Oresland T, Bemelman WA, Chowers Y, u. a. European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Current management. *J Crohns Colitis.* März 2008;2(1):24–62.
33. Ikeuchi H, Uchino M, Matsuoka H, Bando T, Matsumoto T, Tomita N, u. a. Surgery for ulcerative colitis in 1,000 patients. *Int J Colorectal Dis.* August 2010;25(8):959–65.
34. López-Rosales F, González-Contreras Q, Muro LJ, Berber MM, de León HTC, Fernández OV, u. a. Laparoscopic total proctocolectomy with ileal pouch anal anastomosis for ulcerative colitis and familial adenomatous polyposis: initial experience in Mexico. *Surg Endosc.* 1. Dezember 2007;21(12):2304–7.
35. Waljee AK, Higgins PDR, Waljee JF, Tujios SR, Saxena A, Brown LK, u. a. Perceived and actual quality of life with ulcerative colitis: a comparison of medically and surgically treated patients. *Am J Gastroenterol.* April 2011;106(4):794–9.
36. Andersson P, Söderholm JD. Surgery in ulcerative colitis: indication and timing. *Dig Dis*

Basel Switz. 2009;27(3):335–40.

37. Dinnewitzer AJ, Wexner SD, Baig MK, Oberwalder M, Pishori T, Weiss EG, u. a. Timing of restorative proctectomy following subtotal colectomy in patients with inflammatory bowel disease. *Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel.* Mai 2006;8(4):278–82.

38. Cima RR. Timing and indications for colectomy in chronic ulcerative colitis: surgical consideration. *Dig Dis Basel Switz.* 2010;28(3):501–7.

39. Lightner AL, Mathis KL, Dozois EJ, Hahnloser D, Loftus EV, Raffals LE, u. a. Results at Up to 30 Years After Ileal Pouch-Anal Anastomosis for Chronic Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis.* Mai 2017;23(5):781–90.

40. Heikens JT, de Vries J, Goos MRE, Oostvogel HJ, Gooszen HG, van Laarhoven CJHM. Quality of life and health status before and after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis. *Br J Surg.* Februar 2012;99(2):263–9.

41. Michelassi F, Lee J, Rubin M, Fichera A, Kasza K, Karrison T, u. a. Long-term functional results after ileal pouch anal restorative proctocolectomy for ulcerative colitis: a prospective observational study. *Ann Surg.* September 2003;238(3):433–41; discussion 442-445.

42. Hahnloser D, Pemberton JH, Wolff BG, Larson DR, Crownhart BS, Dozois RR. Results at up to 20 years after ileal pouch–anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. *Br J Surg.* 1. März 2007;94(3):333–40.

43. Carcamo L, Miranda P, Zúñiga A, Alexander E, Molina ME, Urrejola G, u. a. Ileal pouch-anal anastomosis in ulcerative colitis: outcomes, functional results, and quality of life in patients with more than 10-year follow-up. *Int J Colorectal Dis.* April 2020;35(4):747–53.

44. Baker DM, Folan A-M, Lee MJ, Jones GL, Brown SR, Lobo AJ. A systematic review and meta-analysis of outcomes after elective surgery for ulcerative colitis. *Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel.* Januar 2021;23(1):18–33.

45. Carcamo L, Miranda P, Zúñiga A, Alexander E, Molina ME, Urrejola G, u. a. Ileal pouch–anal anastomosis in ulcerative colitis: outcomes, functional results, and quality of life in patients with more than 10-year follow-up. *Int J Colorectal Dis.* April 2020;35(4):747–53.

46. Heikens JT, de Vries J, de Jong DJ, den Oudsten BL, Hopman W, Groenewoud JMM, u. a. Evaluation of long-term function, complications, quality of life and health status after restorative proctocolectomy with ileo neo rectal and with ileal pouch anal anastomosis for ulcerative colitis. *Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel.* Juni 2013;15(6):e323-329.

47. Cherem-Alves A, Lacerda-Filho A, Alves PF, Profeta-DA-Luz M, Figueiredo JA, DA-Silva

- RG. Surgical results and quality of life of patients submitted to restorative proctocolectomy and ileal pouch-anal anastomosis. *Rev Col Bras Cir.* 2021;48:e20202791.
48. Landisch RM, Knechtges PM, Otterson MF, Ludwig KA, Ridolfi TJ. Pouch Volvulus in Patients Having Undergone Restorative Proctocolectomy for Ulcerative Colitis: A Case Series. *Dis Colon Rectum.* Juni 2018;61(6):713–8.
49. Berndtsson I, Lindholm E, Öresland T, Börjesson L. Long-Term Outcome After Ileal Pouch-Anal Anastomosis: Function and Health-Related Quality of Life. *Dis Colon Rectum.* Oktober 2007;50(10):1545–52.
50. Wasmann KA, Reijntjes MA, Stellingwerf ME, Ponsioen CY, Buskens CJ, Hompes R, u. a. Endo-sponge Assisted Early Surgical Closure of Ileal Pouch-anal Anastomotic Leakage Preserves Long-term Function: A Cohort Study. *J Crohns Colitis.* 10. Dezember 2019;13(12):1537–45.
51. Gardenbroek TJ, Musters GD, Buskens CJ, Ponsioen CY, D’Haens GR a. M, Dijkgraaf MGW, u. a. Early reconstruction of the leaking ileal pouch-anal anastomosis: a novel solution to an old problem. *Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel.* Mai 2015;17(5):426–32.
52. Leinicke JA. Ileal Pouch Complications. *Surg Clin North Am.* Dezember 2019;99(6):1185–96.
53. Shen B. Diagnosis and Management of Postoperative Ileal Pouch Disorders. *Clin Colon Rectal Surg.* Dezember 2010;23(04):259–68.
54. Coffey JC, McCarthy E, Kavanagh E, Redmond HP, Kirwan WO. Pouchitis: an evolving clinical enigma--a review. *Dis Colon Rectum.* Januar 2009;52(1):140–53.
55. Pappou EP, Kiran RP. The Failed J Pouch. *Clin Colon Rectal Surg.* Juni 2016;29(2):123–9.
56. Pardi DS, D’Haens G, Shen B, Campbell S, Gionchetti P. Clinical guidelines for the management of pouchitis. *Inflamm Bowel Dis.* September 2009;15(9):1424–31.
57. Lewis WG, Kuzu A, Sagar PM, Holdsworth PJ, Johnston D. Stricture at the pouch-anal anastomosis after restorative proctocolectomy. *Dis Colon Rectum.* Februar 1994;37(2):120–5.
58. Prudhomme M, Dozois RR, Godlewski G, Mathison S, Fabbro-Peray P. Anal canal strictures after ileal pouch-anal anastomosis. *Dis Colon Rectum.* Januar 2003;46(1):20–3.
59. Kirat HT, Kiran RP, Lian L, Remzi FH, Fazio VW. Influence of stapler size used at ileal pouch-anal anastomosis on anastomotic leak, stricture, long-term functional outcomes, and

quality of life. *Am J Surg.* Juli 2010;200(1):68–72.

60. Lolohea S, Lynch AC, Robertson GB, Frizelle FA. Ileal pouch-anal anastomosis-vaginal fistula: a review. *Dis Colon Rectum.* September 2005;48(9):1802–10.

61. Johnson PM, O'Connor BI, Cohen Z, McLeod RS. Pouch-vaginal fistula after ileal pouch-anal anastomosis: treatment and outcomes. *Dis Colon Rectum.* Juni 2005;48(6):1249–53.

62. Gorgun E, Remzi FH. Complications of ileoanal pouches. *Clin Colon Rectal Surg.* Februar 2004;17(1):43–55.

63. Machin M, Younan H-C, Slessor A a. P, Mohsen Y. Systematic review on the management of ileoanal pouch–vaginal fistulas after restorative proctocolectomy in the treatment of ulcerative colitis. *Colorectal Dis.* 2021;23(1):34–51.

64. Lovegrove RE, Constantinides VA, Heriot AG, Athanasiou T, Darzi A, Remzi FH, u. a. A comparison of hand-sewn versus stapled ileal pouch anal anastomosis (IPAA) following proctocolectomy: a meta-analysis of 4183 patients. *Ann Surg.* Juli 2006;244(1):18–26.

65. Tonelli F, Giudici F, Di Martino C, Scaringi S, Ficari F, Addasi R. Outcome after ileal pouch-anal anastomosis in ulcerative colitis patients: experience during a 27-year period. *ANZ J Surg.* Oktober 2016;86(10):768–72.

66. Jonker JE, Hofker HS, Trzpis M, Broens PMA. Fecal continence outcomes are associated with the type, height, and stage procedure of ileal pouch-anal anastomosis. *Int J Colorectal Dis.* 2020;35(9):1749–57.

67. Waljee A, Waljee J, Morris AM, Higgins PDR. Threefold increased risk of infertility: a meta-analysis of infertility after ileal pouch anal anastomosis in ulcerative colitis. *Gut.* November 2006;55(11):1575–80.

68. Johnson P, Richard C, Ravid A, Spencer L, Pinto E, Hanna M, u. a. Female infertility after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum.* Juli 2004;47(7):1119–26.

69. Bartels SAL, D'Hoore A, Cuesta MA, Bendsdorp AJ, Lucas C, Bemelman WA. Significantly increased pregnancy rates after laparoscopic restorative proctocolectomy: a cross-sectional study. *Ann Surg.* Dezember 2012;256(6):1045–8.

70. Faye AS, Oh A, Kumble LD, Kiran RP, Wen T, Lawlor G, u. a. Fertility Impact of Initial Operation Type for Female Ulcerative Colitis Patients. *Inflamm Bowel Dis.* 20. August 2020;26(9):1368–76.

71. Delaney CP, Fazio VW, Remzi FH, Hammel J, Church JM, Hull TL, u. a. Prospective, age-related analysis of surgical results, functional outcome, and quality of life after ileal pouch-

anal anastomosis. *Ann Surg.* August 2003;238(2):221–8.

72. Parks AG, Nicholls RJ. Proctocolectomy without ileostomy for ulcerative colitis. *Br Med J.* 8. Juli 1978;2(6130):85–8.

73. Utsunomiya J. [Studies on total colectomy, mucosal proctectomy and ileoanal anastomosis (ileoanostomy)]. *Nihon Geka Gakkai Zasshi.* September 1983;84(9):749–52.

74. Heuschen G, Heuschen UA. Chirurgische Therapie der Colitis ulcerosa im Kindesalter. *Monatsschr Kinderheilkd.* 1. Februar 2004;152(2):153–61.

75. Durno C, Sherman P, Harris K, Smith C, Dupuis A, Shandling B, u. a. Outcome After Ileoanal Anastomosis in Pediatric Patients with Ulcerative Colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* November 1998;27(5):501–7.

76. Hallgren T, Fasth S, Nordgren S, Oresland T, Hallsberg L, Hultén L. Manovolumetric characteristics and functional results in three different pelvic pouch designs. *Int J Colorectal Dis.* August 1989;4(3):156–60.

77. Hardt J, Kienle P. Technik der Proktokolektomie mit ileoanalem Pouch. *Chir.* 1. Juli 2017;88(7):559–65.

78. Heuschen UA, Hinz U, Allemeyer EH, Lucas M, Heuschen G, Herfarth C. One- or two-stage procedure for restorative proctocolectomy: rationale for a surgical strategy in ulcerative colitis. *Ann Surg.* Dezember 2001;234(6):788–94.

79. Schluender SJ, Mei L, Yang H, Fleshner PR. Can a meta-analysis answer the question: is mucosectomy and handsewn or double-stapled anastomosis better in ileal pouch-anal anastomosis? *Am Surg.* Oktober 2006;72(10):912–6.

80. Kucharzik T, Dignass AU, Atreja R, Bokemeyer B, Esters P, Herrlinger K, u. a. Aktualisierte S3-Leitlinie Colitis ulcerosa – Living Guideline. *Z Gastroenterol* 2020 Dec;58(12):e241-e326.

81. Dozois RR, Goldberg SM, Rothenberger DA, Paul S, Utsunomiya J, Nicholls RJ, u. a. Restorative proctocolectomy with ileal reservoir. *Int J Colorectal Dis.* 1986 Jan;1(1):2-19.

82. Guyatt G, Mitchell A, Irvine EJ, Singer J, Williams N, Goodacre R, u. a. A new measure of health status for clinical trials in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* März 1989;96(3):804–10.

83. Irvine EJ, Feagan B, Rochon J, Archambault A, Fedorak RN, Groll A, u. a. Quality of life: a valid and reliable measure of therapeutic efficacy in the treatment of inflammatory bowel disease. Canadian Crohn's Relapse Prevention Trial Study Group. *Gastroenterology.* Februar

1994;106(2):287–96.

84. Rockwood TH, Church JM, Fleshman JW, Kane RL, Mavrantonis C, Thorson AG, u. a. Fecal Incontinence Quality of Life Scale: quality of life instrument for patients with fecal incontinence. *Dis Colon Rectum*. Januar 2000;43(1):9–16; discussion 16-17.
85. Jorge JM, Wexner SD. Etiology and management of fecal incontinence. *Dis Colon Rectum*. Januar 1993;36(1):77–97.
86. McHorney CA, Ware JE, Raczek AE. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. *Med Care*. März 1993;31(3):247–63.
87. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*. Juni 1992;30(6):473–83.
88. Markel TA, Lou DC, Pfefferkorn M, Scherer LR, West K, Rouse T, u. a. Steroids and poor nutrition are associated with infectious wound complications in children undergoing first stage procedures for ulcerative colitis. *Surgery*. Oktober 2008;144(4):540–5; discussion 545-547.
89. Mor IJ, Vogel JD, da Luz Moreira A, Shen B, Hammel J, Remzi FH. Infliximab in ulcerative colitis is associated with an increased risk of postoperative complications after restorative proctocolectomy. *Dis Colon Rectum*. August 2008;51(8):1202–7; discussion 1207-1210.
90. Seifarth C, Gröne J, Slavova N, Siegmund B, Buhr HJ, Ritz J-P. [Proctocolectomy in ulcerative colitis : is a multistep procedure in cases of immunosuppression advisable?]. *Chir Z Für Alle Geb Oper Medizen*. September 2013;84(9):802–8.
91. Franklin ME, Ramos R, Rosenthal D, Schuessler W. Laparoscopic colonic procedures. *World J Surg*. Februar 1993;17(1):51–6.
92. Jacobs M, Verdeja JC, Goldstein HS. Minimally invasive colon resection (laparoscopic colectomy). *Surg Laparosc Endosc*. September 1991;1(3):144–50.
93. Schwenk W, Haase O, Neudecker J, Müller JM. Short term benefits for laparoscopic colorectal resection. *Cochrane Database Syst Rev Online*. 2005;(3):CD003145.
94. Cahill RA, Lindsey I, Jones O, Guy R, Mortensen N, Cunningham C. Single-port laparoscopic total colectomy for medically uncontrolled colitis. *Dis Colon Rectum*. August 2010;53(8):1143–7.
95. Holubar SD, Privitera A, Cima RR, Dozois EJ, Pemberton JH, Larson DW. Minimally invasive total proctocolectomy with Brooke ileostomy for ulcerative colitis. *Inflamm Bowel*

Dis. 2009;15(9):1337–42.

96. Diamond IR, Gerstle JT, Kim PCW, Langer JC. Outcomes after laparoscopic surgery in children with inflammatory bowel disease. *Surg Endosc* [Internet]. 16. April 2010 [zitiert 11. Juni 2010]; Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20396907>

97. Kroesen AJ, Gröne J, Buhr HJ, Ritz JP. [Therapy of refractory proctocolitis and Crohn's disease. Incisionless laparoscopic proctocolectomy with a Brooke ileostomy]. *Chir Z Für Alle Geb Oper Medizen*. August 2009;80(8):730–3.

98. Larson D, Dozois E, Sandborn W, Cima R. Total laparoscopic proctocolectomy with Brooke ileostomy: a novel incisionless surgical treatment for patients with ulcerative colitis. *Surg Endosc*. 2005;19(9):1284–7.

99. Telem DA, Vine AJ, Swain G, Divino CM, Salky B, Greenstein AJ, u. a. Laparoscopic subtotal colectomy for medically refractory ulcerative colitis: the time has come. *Surg Endosc*. Juli 2010;24(7):1616–20.

100. Seifarth C, Ritz J-P, Kroesen A, Buhr HJ, Groene J. Effects of minimizing access trauma in laparoscopic colectomy in patients with IBD. *Surg Endosc*. Juni 2015;29(6):1413–8.

101. Ferrante M, D'Hoore A, Vermeire S, Declerck S, Noman M, Van Assche G, u. a. Corticosteroids but not infliximab increase short-term postoperative infectious complications in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. Juli 2009;15(7):1062–70.

102. Selvasekar CR, Cima RR, Larson DW, Dozois EJ, Harrington JR, Harmsen WS, u. a. Effect of infliximab on short-term complications in patients undergoing operation for chronic ulcerative colitis. *J Am Coll Surg*. Mai 2007;204(5):956–62; discussion 962–963.

103. Baier PK, Glück NC, Baumgartner U, Adam U, Fischer A, Hopt UT. Subcutaneous Redon drains do not reduce the incidence of surgical site infections after laparotomy. A randomized controlled trial on 200 patients. *Int J Colorectal Dis*. Mai 2010;25(5):639–43.

104. Seifarth C, Börner L, Siegmund B, Buhr HJ, Ritz J-P, Gröne J. Impact of staged surgery on quality of life in refractory ulcerative colitis. *Surg Endosc*. Februar 2017;31(2):643–9.

105. Antosh DD, Grimes CL, Smith AL, Friedman S, McFadden BL, Crisp CC, u. a. A case-control study of risk factors for ileus and bowel obstruction following benign gynecologic surgery. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet*. August 2013;122(2):108–11.

106. Chapuis PH, Bokey L, Keshava A, Rickard MJFX, Stewart P, Young CJ, u. a. Risk factors for prolonged ileus after resection of colorectal cancer: an observational study of 2400

consecutive patients. *Ann Surg*. Mai 2013;257(5):909–15.

107. Eckert P. [Pathophysiology and morbidity of paralytic ileus (including peritonitis)]. *Langenbecks Arch Für Chir*. 1985;366:285–9.

108. Leowardi C, Hinz U, Tariverdian M, Kienle P, Herfarth C, Ulrich A, u. a. Long-term outcome 10 years or more after restorative proctocolectomy and ileal pouch-anal anastomosis in patients with ulcerative colitis. *Langenbecks Arch Surg Dtsch Ges Für Chir*. Januar 2010;395(1):49–56.

109. Browne C, Shaikh F, Iqbal N, McGovern B, Rowe S, Neary P. Quality of life, continence and frequency of pouchitis following laparoscopic versus open colectomy and ileal pouch-anal anastomosis: an Irish perspective. *Ir J Med Sci*. 2015 Sep;184(3):655-8.

110. Gröne J, Lorenz E-M, Seifarth C, Seeliger H, Kreis ME, Mueller MH. Timing of surgery in ulcerative colitis in the biologic therapy era-the patient's perspective. *Int J Colorectal Dis*. Oktober 2018;33(10):1429–35.

111. Bewtra M, Kilambi V, Fairchild AO, Siegel CA, Lewis JD, Johnson FR. Patient preferences for surgical versus medical therapy for ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. Januar 2014;20(1):103–14.

112. Biondi A, Zoccali M, Costa S, Troci A, Contessini-Avesani E, Fichera A. Surgical treatment of ulcerative colitis in the biologic therapy era. *World J Gastroenterol*. 28. April 2012;18(16):1861–70.

113. Frese JP, Gröne J, Lauscher JC, Konietschke F, Kreis ME, Seifarth C. Risk factors for failure of ileal pouch-anal anastomosis in patients with refractory ulcerative colitis. *Surgery* [Internet]. 12. August 2021 [zitiert 12. August 2021]; Verfügbar unter: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0039606021006802>

114. Carne PWG, Pemberton JH. Technical aspects of ileoanal pouch surgery. *Clin Colon Rectal Surg*. Februar 2004;17(1):35–41.

115. de Fontgalland D, Brookes SJ, Gibbins I, Sia TC, Wattoo DA. The neurochemical changes in the innervation of human colonic mesenteric and submucosal blood vessels in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Neurogastroenterol Motil Off J Eur Gastrointest Motil Soc*. Mai 2014;26(5):731–44.

116. Araki T, Parc Y, Lefevre J, Dehni N, Turet E, Parc R. The effect on morbidity of mesentery lengthening techniques and the use of a covering stoma after ileoanal pouch surgery. *Dis Colon Rectum*. Mai 2006;49(5):621–8.

117. Browning SM, Nivatvongs S. Intraoperative abandonment of ileal pouch to anal anastomosis--the Mayo Clinic experience. *J Am Coll Surg*. April 1998;186(4):441–5; discussion 445-446.
118. Pellino G, Reif de Paula T, Lawlor G, Keller DS. Restorative surgery for ulcerative colitis in the elderly: an analysis of ileal pouch-anal anastomosis procedures from the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program. *Tech Coloproctology*. Dezember 2020;24(12):1255–62.
119. Rouanet P, Mourregot A, Azar CC, Carrere S, Gutowski M, Quenet F, u. a. Transanal endoscopic proctectomy: an innovative procedure for difficult resection of rectal tumors in men with narrow pelvis. *Dis Colon Rectum*. April 2013;56(4):408–15.
120. Yamashita M, Tominaga T, Nonaka T, Fukuda A, Moriyama M, Oyama S, u. a. Impact of obesity on short-term outcomes of laparoscopic colorectal surgery for Japanese patients with colorectal cancer: A multicenter study. *Asian J Endosc Surg*. 2021 Jul;14(3):432-442.
121. Wahl TS, Patel FC, Goss LE, Chu DI, Grams J, Morris MS. The Obese Colorectal Surgery Patient: Surgical Site Infection and Outcomes. *Dis Colon Rectum*. August 2018;61(8):938–45.
122. Kienle P, Weitz J, Benner A, Herfarth C, Schmidt J. Laparoscopically assisted colectomy and ileoanal pouch procedure with and without protective ileostomy. *Surg Endosc*. Mai 2003;17(5):716–20.
123. El-Hussuna A, Andersen J, Bisgaard T, Jess P, Henriksen M, Oehlenschläger J, u. a. Biologic treatment or immunomodulation is not associated with postoperative anastomotic complications in abdominal surgery for Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol*. Juni 2012;47(6):662–8.

## 6. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich für die umfangreiche und vielschichtige Unterstützung meiner wissenschaftlichen Projekte und damit meiner akademischen Laufbahn bedanken, die ich von so vielen Seiten erhalten habe. Direkt zu Beginn meiner chirurgischen Ausbildung 2009 haben Prof. Jörg-Peter Ritz und Prof. Heinz-Johannes Buhr mein Interesse am Krankheitsbild der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen geweckt. Diesen doch überwiegend jungen und zum Teil schwer kranken Patienten habe ich mich stets nah gefühlt. Neben der zunehmenden klinischen Erfahrung, die ich in der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie am Campus Benjamin Franklin sammeln konnte, entstand bereits früh ein Interesse an der wissenschaftlichen Erarbeitung der Krankheitsbilder Colitis ulcerosa und Morbus Crohn. Damit verbunden habe ich durch insbesondere durch Prof. Ritz eine frühe und intensive Förderung für meine ersten wissenschaftlichen Projekte erfahren. Nach dem Antritt seiner Chefarztposition in Schwerin im Jahre 2011 erfuhr ich eine weitere intensive Förderung bei meinen wissenschaftlichen Projekten durch Prof. Jörn Gröne. Auch ihm möchte ich für sein stets offenes Ohr und die Unterstützung bedanken, die er mir bis heute noch zukommen lässt. Ab 2012 übernahm Prof. Martin E. Kreis die Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie und führte ganz selbstverständlich die Unterstützung meiner weiteren akademischen und klinischen Laufbahn fort. Bei ihm möchte ich mich besonders bedanken. Durch seine ruhige und offene Art war er stets zugänglich für neue Ideen, gegenseitige Inspirationen und Schaffung von Freiräumen für mein wissenschaftliches Arbeiten. Im Laufe der Jahre entstanden zahlreiche gemeinsame Projekte, die von einem regen wissenschaftlichen Gedankenaustausch geprägt waren.

Mein Dank gilt allen KollegInnen der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Campus Benjamin Franklin der Charité, den wissenschaftlichen MitarbeiterInnen des Forschungslabors und den DoktorandInnen, die mich in vielen Projekten begleitet und unterstützt haben.

Von ganzem Herzen danke ich meiner Familie, die im weitentfernten Süd- und Mitteldeutschland stets mitgefiebert hat bei anstehenden Veröffentlichungen oder Kongressbeiträgen. Eine besonders intensive Unterstützung habe ich durch meinen Partner erfahren. Als ärztlicher Kollege hat er mich stets ermutigt und unterstützt auf meinem akademischen Weg. Als Partner zeigte er hartnäckige Geduld und Verständnis und hat mich stets liebevoll bei meinen Zielen unterstützt. Danke, lieber Kai!

## 7. Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

.....

Datum

.....

Unterschrift