

# Chemoprävention von kolorektalen Karzinomen bei Colitis ulcerosa

Croog VJ, Ullman TA, Itzkowitz SH. Chemoprevention of colorectal cancer in ulcerative colitis. *Int J Colorectal Dis* 2003;18:392–400.

**Hintergrund:** Patienten mit Colitis ulcerosa haben ein höheres Risiko, an kolorektalen Karzinomen zu erkranken, als die Allgemeinbevölkerung. Sowohl die Krankheitsdauer als auch die Ausdehnung der Colitis ulcerosa stellen wichtige Risikofaktoren dar. Das Gleiche gilt auch für das Vorhandensein einer primär sklerosierenden Cholangitis, einer Familienanamnese von kolorektalen Karzinomen und (in einigen Studien) die Diagnose der Colitis ulcerosa in jungen Jahren. Anstrengungen, das Risiko zu reduzieren, fokussierten sich auf die koloskopische Überwachung als beste Alternative zu der definitiveren, aber weniger angenehmen Möglichkeit der prophylaktischen Kolektomie. Angeregt durch die Ergebnisse über kolorektale Karzinome in einzelner Literatur, wächst das Interesse an den Möglichkeiten der Chemoprävention von kolorektalen Karzinomen bei Patienten mit Colitis ulcerosa.

**Patienten und Methode:** Die bisher publizierten Daten gehen davon aus, dass 5-Ami-

nosalicylsäure (5-ASA) eine schützende Wirkung gegen die Entwicklung von Dysplasien und kolorektalen Karzinomen aufweist. Orale, jedoch nicht die topischen Steroide scheinen ebenfalls chemoprotektiv zu sein; allerdings kann eine dauerhafte Anwendung mit dieser Indikation nicht empfohlen werden. Ursodeoxycholinsäure war ebenfalls in der Lage, das Risiko der Entwicklung von Neoplasien bei Colitis-ulcerosa-Patienten mit primärer sklerosierender Cholangitis zu minimieren.

**Ergebnisse:** Darüber hinaus gibt es Hinweise, die aber noch nicht eindeutig bewiesen sind, dass auch Folsäure bei Patienten mit Colitis ulcerosa eine chemoprotektive Wirkung besitzt.

**Schlussfolgerung:** Weitere Untersuchungen sind erforderlich, um ihre chemoprotektive Wirkung sowie die weiterer Stoffe eindeutig definieren zu können.

## Kommentar

Ein Sechstel aller Todesfälle bei Patienten mit Colitis ulcerosa lassen sich auf das Vorhandensein eines kolorektalen Karzinoms zurückführen. Zu den Risikofaktoren hierfür zählen Dauer und Ausmaß der Colitis, das zusätzliche Bestehen einer primär sklerosierenden Cholangitis, das Auftreten von kolorektalen Karzinomen in der Familie sowie einigen Studien zufolge auch das Erstmanifestationsalter bei Colitis ulcerosa.

Im Vorfeld ist wichtig zu wissen, dass die chronische Inflammation bei einer Colitis ulcerosa ein Substrat für die Karzinogenese erzeugt, das sich von sporadisch auftretenden kolorektalen Karzinomen unterscheidet. Basierend auf der unterschiedlichen Biologie dieser kolorektalen Karzinome lassen sich gesicherte Effekte bestimmter Chemotherapeutika nicht in jedem Fall auf ein durch eine Colitis ulcerosa bedingtes kolorektales Karzinom übertragen. Abgesehen davon gibt es keine randomi-

sierten prospektiven Studien, die einen eindeutigen Effekt eines Wirkstoffs zur Verhinderung der neoplastischen Progression zeigen. Dies wäre jedoch mit einem enormen Aufwand verbunden und auch aus ethischen Gründen nicht vertretbar.

Mehrere Arbeiten konnten die Risikoreduktion durch 5-ASA für die Entstehung eines Kolonkarzinoms nahe legen. Die vielversprechendsten Ergebnisse entstammen einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie von Eaden et al. [3]. Eine regelmäßige Einnahme von 5-ASA-Präparaten über 5–10 Jahre resultierte in einer 75%igen Senkung des Risikos, an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken. Der Gebrauch von Mesalamin war hier mit dem höchsten Schutzfaktor assoziiert, idealerweise in einer Dosierung von mehr als 1,2 g pro Tag.

Eine dauerhafte Therapie der Colitis ulcerosa mit 5-ASA-haltigen Präparaten wird grundsätzlich zur Remissionserhaltung empfohlen. Bei gleichzeitigem Vorliegen von Risikofaktoren für die Entstehung eines Kolonkarzinoms stellen 5-ASA-Präparate darüber hinaus eine zusätzliche wichtige präventive Maßnahme dar. In einer Studie von Kane et al. [4] wurde gezeigt, dass die Compliance unter den sich in Remission befindenden Patienten mit Colitis ulcerosa hinsichtlich der regelmäßigen Einnahme von 5-ASA-Präparaten jedoch nur bei etwa 40% liegt. Die Feststellung, dass 5-ASA-haltige Präparate einen chemoprotektiven Effekt nach sich ziehen, könnte die Compliance mit großer Wahrscheinlichkeit erhöhen.

Auch andere antiinflammatorische Medikamente wurden im Hinblick auf eine Chemoprävention untersucht. Azathioprin, Methotrexat und Cyclosporin konnten nicht mit einer Chemoprävention assoziiert werden. Systemisch, jedoch nicht lokal eingesetzte Steroide ha-

ben möglicherweise eine chemopräventive Wirkung [3]. Aufgrund der Nebenwirkungen sind diese bei der Chemoprävention der Colitis ulcerosa nicht indiziert.

Auch die Einnahme von Folsäure kann möglicherweise von Vorteil sein: Basierend auf einer aktuellen Metaanalyse von Diculescu et al. [2] und einer Übersichtsarbeit von Bott et al. [1] wird die Intervention mit Folsäure (in einer Supplementierung, die die allgemeinen Zufuhrempfehlungen weit übersteigt) mit einem chemoprotektiven Effekt assoziiert. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass eine methyrlarme Kost, d.h. die Kombination aus einer relativ hohen Alkoholaufnahme und einer geringen Folsäure- und/oder Methioninzufuhr, das Risiko für die Entwicklung kolorektaler Karzinome noch erhöht. Dennoch bedarf es hier dringend weiterer multizentrischer, randomisierter, prospektiver klinischer Studien, um die Rolle von Folsäure in der Chemoprävention der Colitis ulcerosa zu evaluieren.

Die Autoren beschreiben mehrere tierexperimentelle und In-vitro-Studien sowie einige wenige unkontrollierte klinische Studien, in denen eine Intervention mit Ursodeoxycholsäure bei Patienten mit Colitis ulcerosa und primär sklerosierender Cholangitis chemopräventive Eigenschaften zeigte. Eine kürzlich veröffentlichte randomisierte, plazebokontrollierte Studie demonstrierte eine hochsignifikante Risikoreduktion (74%) hinsichtlich eines kolorektalen Karzinoms bei Patienten mit Colitis ulcerosa und primär sklerosierender Cholangitis [5]. In diesem Zusammenhang wäre es sicher interessant zu ermitteln, ob Ursodeoxycholsäure bei CU-Patienten auch ohne Vorliegen einer primär sklerosierenden Cholangitis chemopräventiv wirkt.

Croog et al. haben eine interessante Übersichtsarbeit vorgelegt. Weitere Stu-

dien sind notwendig, um den chemoprotektiven Effekt der beschriebenen sowie weiterer Wirkstoffe zu verifizieren.

#### Literatur

1. Bott C, Lembcke B, Stein J. Kolorektales Karzinom und Folsäure. *Z Gastroenterol* 2003;41:263–70.
2. Diculescu M, Ciocirlan M, Pitigoi D, Becheanu G, Croit A, Spanache S. Folic acid and sulfasalazine for colorectal carcinoma chemoprevention in patients with ulcerative colitis: the old and new evidence. *Rom J Gastroenterol* 2003;12:283–6.
3. Eaden J, Abrams K, Ekbom A, Jackson E, Mayberry J. Colorectal cancer prevention in ulcerative colitis: a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:145–53.
4. Kane SV, Cohen RD, Aikens JE, et al. Prevalence of nonadherence with maintenance mesalamine in quiescent ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2929–33.
5. Pardi DS, Loftus EV, Kremers WK, Keach J, Lindor KD. Ursodeoxycholic acid as a chemopreventive agent in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2003;124:889–93.

*Prof. Dr. Heinz-J. Krammer, Mannheim*  
*Dipl. oec. troph. Franka Schlieger,*  
*Mannheim*

## Die Behandlung des primären analen Adenokarzinoms mittels multimodaler Therapie

Beal KP, Wong D, Guillem JG, Paty PB, Saltz LL, Wagman R, Minsky BD. Primary adenocarcinoma of the anus treated with combined modality therapy. *Dis Colon Rectum* 2003;46:1320–4.

**Hintergrund:** Ziel der Studie war die Analyse der lokalen Tumorkontrolle und des Überlebens von Patienten mit analen Adenokarzinomen, die einem multimodalen Behandlungsregime zugeführt worden waren.

**Patienten und Methode:** 13 Patienten mit primärem analem Adenokarzinom (T1: ein; T2: vier; T3: drei; T4: fünf Patienten sowie N0: neun; N1: zwei; N2: zwei Patienten) kamen zwischen 1989 und 2001 zur Behandlung in die Abteilung für Onkologische Strahlentherapie am Memorial Sloan Kettering Cancer Center in New York. Dabei wurden drei generelle Behandlungswege besprochen je nach Präferenz des behandelnden Arztes und des Patienten sowie dem jeweiligen Tumorstadium. Die Behandlungsmodalitäten umfassten eine prä-

operative kombinierte Radiochemotherapie, gefolgt von einer abdominoperinealen Resektion (n = 5), wobei vier der fünf Patienten postoperativ mit einer Chemotherapie behandelt wurden. Eine lokale Exzision mit anschließender alleiniger postoperativer Radiotherapie bzw. kombinierter Radiochemotherapie erhielten fünf Patienten, drei Patienten eine abdominoperineale Exstirpation mit postoperativer Kombinationstherapie. Zwei Patienten erhielten eine Brachytherapie.

**Ergebnisse:** Bei einem durchschnittlichen Nachuntersuchungszeitraum von 19 Monaten betrug das durchschnittliche Überleben 26 Monate, die Lokalrezidivrate lag bei 37% und das 2-Jahres-Gesamtüberleben betrug 62%. In einer Subgruppe von acht Patienten, die mit-

tels abdominoperinealer Exstirpation und prä- bzw. postoperativer Bestrahlung oder einer kombinierten Therapie behandelt worden waren, lag die lokale Kontrolle bei 63%, wobei drei der acht Patienten rezidivfrei blieben. Von den fünf Patienten, die sich einer lokalen Exzision unterzogen hatten, gefolgt von einer postoperativen Bestrahlung oder einer Kombinationsbehandlung, lag die lokale Tumorkontrolle bei 60%, wobei nach sekundärer

Rektumexstirpation ein Patient eine lokale Tumorpersistenz zeigte und ein Patient ohne Tumornachweis blieb.

**Schlussfolgerung:** Trotz begrenzter Erfahrung weisen die Daten darauf hin, dass eine abdominoperineale Exstirpation kombiniert mit einer Radiochemotherapie ein empfehlenswertes Vorgehen bei dieser seltenen Tumorart darstellt.

**Kommentar**

Eine interdisziplinäre Arbeitsgruppe aus dem renommierten Sloan-Kettering Cancer Center in New York hat sich in einer retrospektiven Analyse mit dem eigenen Patientengut der letzten 12 Jahre auseinander gesetzt, das mit der seltenen Diagnose Adenokarzinom des Analkanals behandelt worden war. Von insgesamt 310 Patienten mit der Diagnose Analkarzinom konnten lediglich 13 Patienten (6%) mit primärem Adenokarzinom des Analkanals identifiziert werden. Hinsichtlich der Behandlung dieser seltenen Tumorentität gab es keinen einheitlichen Behandlungsalgorithmus, jedoch eine einheitliche Strategie in Form eines multimoda-

len Therapieansatzes. Insgesamt fünf Patienten erhielten eine präoperative Radiochemotherapie mit nachfolgender abdominoperinealer Rektumexstirpation, drei Patienten zunächst eine abdominoperineale Rektumexstirpation mit adjuvanter Radiochemotherapie und fünf Patienten eine lokale Tumorexzision mit adjuvanter Radiochemotherapie. Die Chemotherapie richtete sich nach den gängigen 5-FU/Leucovorin-Schemata analog den Protokollen, die in der Behandlung des Rektumkarzinoms angewendet werden. Im Ergebnis beträgt das 2-Jahres-Überleben 62%, wobei in 38% eine lokale Tumorkontrolle nicht erreicht werden konnte. Die Autoren sind sich der limitierten Daten bewusst und schlussfolgern, dass eine abdominoperineale Rektumexstirpation, kombiniert mit einer prä- oder postoperativen Radiochemotherapie, zu einem günstigen Überleben und einer guten lokalen Tumorkontrolle beiträgt.

**Tabelle 1.** Lokalrezidivrate, 5- und 10-Jahres-Gesamtüberleben und tumorfreies 5- und 10-Jahres-Überleben je nach Behandlungsmodalität wie Radiatio und chirurgische Resektion (RT + OP), Radiochemotherapie (RCT) und abdominoperineale Rektumexstirpation (APR). Die Behandlungsarme unterscheiden sich signifikant (\*p = 0,027; \*\*p = 0,038) hinsichtlich Gesamtüberleben und tumorfreies Überleben. Es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Lokalrezidivrate.

	RT + OP n = 45	RCT n = 31	APR n = 6
Lokalrezidivrate	37%	36%	20%
Gesamtüberleben			
3 Jahre	47%*	75%*	42%
5 Jahre	29%	58%	21%
10 Jahre	23%	39%	21%
Tumorfreies Überleben			
5 Jahre	25%**	54%**	22%
10 Jahre	18%	20%	22%

Es ist ein Verdienst der Autoren, sich mit dieser seltenen Tumorentität auseinander gesetzt zu haben. Von den 13 Patienten wurden zwölf Patienten nach einem Rektumkarzinom-Schema behandelt (Radiatio: 50–56 Gy; Chemotherapie: 5-FU, Leucovorin) und lediglich ein Patient mit einer Kombina-

tion von Cisplatin, Mitomycin C und 5-FU einschließlich 56 Gy Radiatio.

Die geringe Fallzahl, kombiniert mit der Heterogenität der Therapie, lässt im Prinzip keine Schlussfolgerungen oder Empfehlungen zu. Die Folgerung, dass die Kombination von Radiochemotherapie und abdominoperinealer Rektumexstirpation – in welcher Reihenfolge auch immer – günstige Ergebnisse zeigt, halten wir für sehr gewagt. Immerhin schneidet die Gruppe der primär lokal exzidierten Patienten hinsichtlich krankheitsfreiem Überleben nicht schlechter ab als die verbleibenden Patienten.

Leider gehen die Autoren nur marginal auf die bislang größte und bedeutendste Studie zu diesem Thema ein. Die „Rare Cancer Network“-Gruppe aus Lille in Frankreich hat 82 Patienten mit der Primärdiagnose anales Adenokarzinom zusammengetragen. Die französischen Kollegen teilten die Patienten in drei Behandlungsgruppen: 1. Radiatio + Operation; 2. Radiochemotherapie; 3. abdominoperineale Rektumexstirpation. Je nach Behandlungsmodalität konnten die Autoren eine Aussage machen hinsichtlich Lokalrezidivrate, Gesamt- und tumorfreiem Überleben im 5- und 10-Jahres-Intervall (Tabelle 1).

In der multivariaten Analyse konnten die Autoren für das Überleben eines Patienten vier unabhängige prognostische Faktoren identifizieren: T-Kategorisierung, N-Kategorisierung, histologisches Tumorgrading und Behandlungsmodalität: Ein längeres Überleben

konnte in der Gruppe der primär radiochemotherapierten Patienten gefunden werden. Die Autoren empfehlen daher analog zur Behandlung des analen Plattenepithelkarzinoms auch beim analen Adenokarzinom die primäre Radiochemotherapie und sofern notwendig die sekundäre abdominoperineale Rektumexstirpation als Salvagetherapie.

Unserer Ansicht nach scheint es sinnvoll, die erfolgreichen neoadjuvanten Konzepte, die in der Behandlung des analen Plattenepithelkarzinoms und des fortgeschrittenen distalen Rektumkarzinoms etabliert sind, für die Behandlung des primären Adenokarzinoms des Analkanals anzuwenden, solange spezifische Studien zu dieser Tumorentität fehlen.

#### Literatur

1. Belkacemi Y, Berger C, Poortmans P, Piel G, Zouhair A, Meric JB, Nguyen TD, Krenkli M, Behrensmeier F, Allal A, De Looze D, Bernier J, Scandolaro L, Mirimanoff RO, Rare Cancer Network. Management of primary anal canal adenocarcinoma: a large retrospective study from the Rare Cancer Network. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56:1274–83.
2. Joon DL, Chao MW, Ngyn SY, Joon ML, Guiney MJ. Primary adenocarcinoma of the anus: a retrospective analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:1199–205.
3. Papagikos M, Crane CH, Skibber J, Janjan NA, Feig B, Rodriguez-Bigas MA, Hung A, Wolff RA, Delclos M, Lin E, Cleary K. Chemoradiation for adenocarcinoma of the anus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:667–78.

*Priv.-Doz. Dr. Alois Fürst, Regensburg*

# Der klinische Wert der präoperativen mechanischen Darmreinigung bei elektiven kolorektalen Eingriffen

## Eine systematische Übersicht

Wille-Jørgensen P, Guenaga KF, Castro AA, Matos D. Clinical value of preoperative mechanical bowel cleansing in elective colorectal surgery: a systematic review. *Dis Colon Rectum* 2003;46:1013–20.

Guenaga KF, Matos D, Castro AA, Atallah AN, Wille-Jørgensen P. Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;2:CD001544.

**Hintergrund:** Die vorliegende Studie war ausgerichtet worden, um einen wissenschaftlichen Beweis und klinische Ergebnisse der präoperativen mechanischen Darmreinigung vor elektiven kolorektalen Operationen zu erbringen.

**Patienten und Methode:** Es erfolgte eine systematische Literatursuche in elektronischen Datenbanken, Konferenzprotokollen sowie die manuelle Suche nach Referenzlisten früherer Literatursuchen ohne jegliche Spracheinschränkungen. Allerdings wurden nur randomisierte Studien in diese Untersuchung aufgenommen. Eine Qualitätsbewertung jeder gefundenen Studie wurde ebenfalls durchgeführt. Die Ergebnismaßeinheiten waren Operationsinfektionen, Mortalität und Anastomosendehiszenzen. Metaanalysen der ausgewählten Studiengruppen wurden mit Hilfe des Peto-Odds-Ratio-Tests durchgeführt.

**Ergebnisse:** Die Ergebnisse jedes einzelnen Resultats waren wie folgt: 1. Gesamte Ana-

stomosendehiszenzrate – sechs Studien; 5,5% mit Darmreinigung im Vergleich zu 2,9% ohne Darmreinigung; Odds-Ratio 1,94; 95%-Konfidenzintervall (CI) 1,09–3,43;  $p = 0,02$ . 2. Peritonitis – drei Studien; 5,1% mit Darmreinigung im Vergleich zu 2,8% ohne Darmreinigung; Odds-Ratio 1,90; 95%-CI: 0,78–4,64; nicht signifikant. 3. Wundinfektion – sechs Studien; 7,4% mit Reinigung im Vergleich zu 5,7% ohne Reinigung; Odds-Ratio 1,34; 95%-CI 0,85–2,13; nicht signifikant.

**Schlussfolgerung:** In der Literatur findet sich kein Hinweis auf positive Auswirkungen einer Darmreinigung vor elektiven kolorektalen Eingriffen. Die Darmreinigung scheint jedoch mit einem erhöhten Risiko der Ausbildung von Anastomosendehiszenzen in Zusammenhang zu stehen. Weitere Untersuchungen zur Unterscheidung der Auswirkungen einer präoperativen Darmreinigung bei Eingriffen an Kolon und Rektum sind erforderlich.

### Kommentar

Historisch kennzeichnet die Einführung der präoperativen Darmreinigung als

Aspekt aseptischer Arbeitsweise in der Chirurgie einen Fortschritt in der Beherrschung und Senkung der chirurgischen Morbidität und Mortalität nach

kolorektalen Eingriffen. Gleichwohl war den Chirurgen früh aufgefallen, dass eine kotige Kontamination von Darmnähten die Wundheilung in der Regel nicht behinderte. Die auf Hermann Schloffer zurückgehende Strategie des dreizeitigen Vorgehens bei der Behandlung kolorektaler Karzinome: 1. Anlage eines primären Stomas, 2. Darmresektion und Kontinuitätswiederherstellung und 3. Stomarückverlegung, berücksichtigte bereits implizit das eigentliche Risiko für eine Anastomosensuffizienz, die Minderdurchblutung der Darmwand, indem sie vor der Anlage einer Anastomose für eine Dekompression des obstruierten und distendierten Darmes sorgte.

In den 1970er Jahren wurden erste Zweifel an der Notwendigkeit einer präoperativen Darmvorbereitung formuliert [3, 4]. Inzwischen liegen zahlreiche experimentelle Hinweise darauf vor, dass eine eingeschränkte Mikrozirkulation in den Darmstümpfen für Störungen der Anastomosenheilung wesentlich verantwortlich ist, während septische Komplikationen nach Operationen am Kolorektum erst infolge einer Insuffizienz auftreten oder auf eine defekte Darmbarriere oder intraoperative Keimverschleppung zurückgehen.

Ein weiterer Schritt zur Vermeidung septischer Komplikationen wurde mit der perioperativen Antibiotikaprophylaxe gemacht. Nur wenige Autoren haben seither untersucht, ob im Hinblick auf die Inzidenz insuffizienter Anastomosen einerseits und septischer Komplikationen andererseits eine komplette Darmreinigung zusätzlich zu einer perioperativen Antibiotikaapplikation angezeigt ist.

Die Metaanalyse von Wille-Jørgensen et al. (inhaltsgleich in der Cochrane Database und in *Dis Colon Rectum* veröffentlicht) stellt die dazu publizierte aktuelle englischsprachige Literatur, be-

stehend aus zwei Abstracts und vier vollständig publizierten, prospektiv randomisierten Arbeiten [2, 5, 6], zusammenfassend vor. (Eine weitere von Wille-Jørgensen et al. zitierte brasilianische Arbeit von Fillmann et al. *Rev Bras Colo-Proct* 1995;15:70–1 habe ich leider nicht finden können.) Inzwischen ist eine der Studien, die den Autoren der Metaanalyse lediglich als Abstract vorlag, ebenfalls vollständig publiziert worden [9].

In diesen Untersuchungen wurden insgesamt 1 195 Patienten vor elektiven kolorektalen Eingriffen randomisiert einer präoperativen Darmreinigung unterzogen (n = 567) oder ohne vorangehende Darmreinigung operiert (n = 583). Nur zwei Studienendpunkte wurden gemeinsam in allen fünf Arbeiten verfolgt: die Insuffizienzrate und die Rate postoperativer Wundheilungsstörungen. Während Wundheilungsstörungen in beiden Patientengruppen gleich häufig auftraten (7,4% vs. 5,7%; OR 1,34; 95%-CI 0,85–2,13; p > 0,05), war die Inzidenz insuffizienter Anastomosen nach präoperativer Darmreinigung höher als nach kolorektalen Eingriffen ohne vorangehende Darmreinigung (5,5% vs. 2,9%; OR 1,94; 95%-CI 1,09–3,34, p = 0,02). Nach Applikation einer Sensitivitätsanalyse nach dem Random-Effect-Modell war die Differenz der kumulativen Insuffizienzraten jedoch nicht länger signifikant. Die Datenmenge dieser Metaanalyse ist sicher zu klein und heterogen, als dass eindeutig signifikante Ergebnisse zu erwarten gewesen wären [8].

Dass der Verzicht auf eine präoperative Darmreinigung nicht mit einer höheren Inzidenz insuffizienter Anastomosen einhergeht, mag man der Metaanalyse entnehmen dürfen. Dies entspricht Beobachtungen, die im Rahmen anderer nichtrandomisierter Untersuchungen [10] gemacht worden sind, und

korrespondiert mit experimentellen Daten [1, 7]. Ob eine präoperative Darmreinigung das Risiko einer Anastomoseninsuffizienz erhöht, lässt sich mit den Daten nicht belegen.

Die Metaanalyse ist angesichts der sehr heterogenen Gruppe der zusammengefassten Studien sicher nicht in der Lage, eine evidenzbasierte Richtungsentscheidung zu formulieren, insbesondere wenn es darum geht, eine lang geübte und scheinbar bewährte Praxis abzulösen. Dennoch mag sie ausreichenden Anlass dazu geben, die Indikation zur präoperativen Darmreinigung zu überdenken und im Rahmen einer großen, sorgfältig angelegten Multicenterstudie zu überprüfen.

#### Referenzen

1. Bingol-Kologlu M, Senocak ME, Talim B, Kale G, Ocal T, Buyukpamukcu N. A comparative histopathologic evaluation of the effects of three different solutions used for whole bowel irrigation: an experimental study. *J Pediatr Surg* 2000;35:564–8.
2. Burke P, Mealy K, Gillen P, Joyce W, Traynor O, Hyland J. Requirement for bowel preparation in colorectal surgery. *Br J Surg* 1994;81:907–10.
3. Hughes ES. Asepsis in large-bowel surgery. *Ann R Coll Surg Engl* 1972;51:347–56.
4. Irving AD, Scrimgeour D. Mechanical bowel preparation for colonic resection and anastomosis. *Br J Surg* 1987;74:580–1.
5. Miettinen RP, Laitinen ST, Makela JT, Paakkonen ME. Bowel preparation with oral polyethylene glycol electrolyte solution vs. no preparation in elective open colorectal surgery: prospective, randomized study. *Dis Colon Rectum* 2000;43:669–75;discussion 675–7.
6. Santos JC, Jr., Batista J, Sirimarco MT, Guimaraes AS, Levy CE. Prospective randomized trial of mechanical bowel preparation in patients undergoing elective colorectal surgery. *Br J Surg* 1994;81:1673–6.
7. Schein M, Assalia A, Eldar S, Wittmann DH. Is mechanical bowel preparation necessary before primary colonic anastomosis? An experimental study. *Dis Colon Rectum* 1995;38:749–52;discussion 752–4.
8. Tekkis PP. Meta-analyses. *Dis Colon Rectum* 2003;46:1019–20.
9. Zmora O, Mahajna A, Bar-Zakai B, Rosin D, Hershko D, Shabtai M, et al. Colon and rectal surgery without mechanical bowel preparation: a randomized prospective trial. *Ann Surg* 2003;237:363–7.
10. Zmora O, Pikarsky AJ, Wexner SD. Bowel preparation for colorectal surgery. *Dis Colon Rectum* 2001;44:1537–49.

*Priv.-Doz. Dr. Stephan T. Samel,  
Göttingen*

## Kurzfristiges präoperatives Nichtrauchen beeinflusst die postoperative Komplikationsrate nach kolorektalen Eingriffen nicht: Randomisierte klinische Untersuchung

Sørensen LT, Jørgensen T. Short-term pre-operative smoking cessation intervention does not affect postoperative complications in colorectal surgery: a randomized clinical trial. *Colorectal Disease* 2003;5:347–52.

**Hintergrund:** Raucher haben ein höheres Risiko für komplizierte Gewebe- und Wundheilungen nach Operationen als Nichtraucher. Die Autoren untersuchten die Hypothese, dass ein kurzzeitiger präoperativer Rauchstopp vor kolorektalen Operationen die Inzidenz von postoperativen Gewebe- und Wundkomplikationen reduzieren würde.

**Patienten und Methode:** Von Februar 1998 bis März 2001 wurden 60 Patienten, die täglich rauchten und sich einer kolorektalen Operation unterziehen mussten, randomisiert eingeteilt in 2–3 Wochen vor der Operation entweder nicht mehr zu rauchen, mit Betreuung und Nikotinersatztherapie, bzw. die täglichen Rauchgewohnheiten beizubehalten. Postoperative Gewebe- und Wundkomplikationen, die eine operative oder medikamentöse Behandlung erforderten, wurden nach der Entlassung sowie 30 Tage postoperativ mittels einer geblindeten Ergebnisbewertung begutachtet.

**Ergebnisse:** In einem präoperativen Zeitraum von 15 (8–24) Tagen (Mittelwert, Interquartilsabstand [IQR]) hörten 89% der Patienten in der Interventionsgruppe versus 13% in der Kontrollgruppe mit dem Rauchen auf bzw. reduzierten den Nikotinkonsum um mehr als die Hälfte ( $p < 0,05$ ). In einem postoperativen Zeitraum von 11 (10–13) Tagen lagen die entsprechenden Werte bei 92% bzw. 50% ( $p < 0,05$ ). Postoperative Gewebe- und Wundkomplikationen traten bei 33% (9 von 27) Patienten in der Interventionsgruppe auf im Vergleich zu 27% (8 von 30) in der Nichtraucher-Kontrollgruppe. Gleichermaßen fanden sich zwischen den beiden Gruppen auch keine Unterschiede in der gesamten postoperativen Komplikationsrate.

**Schlussfolgerung:** Ein kurzzeitiger Rauchstopp reduziert das Risiko von komplizierten Gewebe- und Wundheilungsstörungen oder anderen Komplikationen bei kolorektalen Operationen nicht.

### Kommentar

Raucher, die sich einer kolorektalen oder anderen Operation unterziehen müssen, haben ein höheres Risiko für komplizierte Gewebe- und Wundheilungsstörungen als Nichtraucher [2–4]. Als Ursache hierfür gilt die mangelnde Verfügbarkeit von Sauerstoff im Gewebe, wodurch die reparativen Prozesse der Wundheilung unterdrückt werden [1].

Sørensen et al. [3] konnten anhand einer retrospektiven Datenerhebung feststellen, dass Raucher (und Alkoholiker) nach kolorektalen Operationen einem höheren Risiko ausgesetzt sind, Wundheilungsstörungen an der Anastomose zu erleiden.

Ziel der vorliegenden Studie war, den Effekt von *kurzfristigem präoperativem* Nichtrauchen auf die postoperative Komplikationsrate nach anastomotischen Operationen des Kolons oder

des Rektums zu erfassen. Die präoperative Phase betrug durchschnittlich 15 Tage. 60 von ursprünglich 300 vorgesehenen Patienten wurden randomisiert in zwei Gruppen eingeteilt. Von denjenigen, die der Interventionsgruppe zugeordnet waren, zeigten sich 1/3 enthalten, 2/3 reduzierten den Nikotinkonsum um mehr als die Hälfte (mit Hilfe von Nikotinmedikamenten). Die der Kontrollgruppe zugeordneten Patienten waren angehalten, ihre Rauchgewohnheiten beizubehalten.

Die kurzfristige präoperative Rauchabstinenz hatte keinen Einfluss auf die Wundheilung und allgemeine postoperative Komplikationen.

Den Autoren zufolge muss beachtet werden, dass nicht alle Patienten der Interventionsgruppe mit dem Rauchen aufgehört haben. Darüber hinaus haben einige Patienten der Kontrollgruppe ihre Rauchgewohnheiten reduziert. Trotz Berücksichtigung des aktuellen

Rauchverhaltens einiger Patienten konnten keine Unterschiede bezüglich der postoperativen Komplikationsrate festgestellt werden.

Die Autoren kommen zu der Erkenntnis, dass der negative Effekt des Rauchens hinsichtlich Wundinfektionen und anderer Komplikationen erst in einer längeren Abstinenzphase neutralisiert werden kann. Dafür spricht auch das Ergebnis einer randomisierten kontrollierten Studie von Møller et al. [2]: Patienten, die sich einer Hüft- oder Knieoperation unterziehen mussten, wurden bereits 6–8 Wochen vor der Operation entwöhnt. Die der Interventionsgruppe zugeordneten Patienten waren signifikant weniger von allgemeinen postoperativen Komplikationen, hier vor allem von postoperativen Wundkomplikationen, betroffen (18% vs. 52%).

Sørensen et al. [4] zeigen in einer aktuellen Studie, dass die Zahl an Wundinfektionen nach einer Schnittwunde bereits nach einer präoperativen 4-wöchigen Abstinenzzeit identisch mit der von Nichtrauchern ist.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass ein positiver Effekt auf

die Wundheilung erst nach mindestens 4 Wochen präoperativen Nichtrauchens gewährleistet wird. Eine kürzere präoperative Abstinenzphase geht nicht mit einer geringeren Rate an Gewebe- und Wundheilungsstörungen einher.

#### Literatur

1. Hopf HW, Hunt TK, West JM, Blomquist P, Goodson WH 3rd, Jenson JA, Jonsson K, Paty PB, Rabkin JM, Upton RA, von Smitten K, White JD. Wound tissue oxygen tension predicts the risk of wound infection in surgical patients. *Arch Surg* 1997;132:997–1004.
2. Møller AM, Villebro N, Pedersen T, Tønnesen H. Effect of preoperative smoking intervention on postoperative complications: a randomized clinical trial. *Lancet* 2002;359:114–7.
3. Sørensen LT, Jørgensen T, Kirkeby LT, Skovdal J, Vennits B, Wille-Jørgensen. Smoking and alcohol abuse are major risk factors for anastomotic leakage in colorectal surgery. *Br J Surg* 1999;86:927–31.
4. Sørensen LT, Karlsmark T, Gottrup F. Abstinence from smoking reduces incisional wound infection: a randomized controlled trial. *Ann Surg* 2003;238:1–5.

*Dipl. oec. troph. Franka Schlieger,  
Mannheim,  
Prof. Dr. Heinz-J. Krammer,  
Mannheim*

## Beeinträchtigungen der Kontinenz nach Ileumpouch-analer Anastomose reduzieren die Lebensqualität nicht

Holubar S, Hyman N. Continence alterations after ileal pouch-anal anastomosis do not diminish quality of life. *Dis Colon Rectum* 2003;46:1489–91.

**Hintergrund:** Die restorative Kolektomie gilt als Methode der Wahl bei langjähriger Colitis ulcerosa. Je nach verwendeter Technik bei der

Erstellung der Ileumpouch-analen Anastomose – mit oder ohne Mukosektomie, Handnaht oder Doppelklammernahtanastomose –

sind Einschränkungen der Kontinenz die Regel. Unklar ist dabei, in welchem Ausmaß diese funktionellen Defizite die Lebensqualität beeinflussen und deshalb die Indikationsstellung und Methodenwahl modifiziert werden sollten.

**Patienten und Methode:** Retrospektiv wurden 55 Patienten mit Colitis ulcerosa nach restorativer Kolektomie mit Ileumpouch-analer Anastomose in Doppelklammernahttechnik aus einer prospektiv angelegten Pouch-Datenbank zufällig ausgewählt und, stratifiziert nach Alter und Geschlecht, mit Patienten verglichen, bei denen im selben Zeitraum eine laparoskopische Cholezystektomie durch den gleichen Chirurgen durchgeführt worden war. Die Mindestnachbeobachtungsdauer betrug jeweils 1 Jahr.

Es wurden Kontinenz (Stuhlinkontinenz-Schweregradindex nach Rockwood) und Lebensqualität (Stuhlinkontinenz-Lebensqualitätsskala nach Rockwood) jeweils per Post

und Telefon erfasst und mittels Varianzanalyse vergleichend untersucht.

**Ergebnisse:** Beide Gruppen (51 Pouch- vs. 50 Cholezystektomie-Patienten) unterschieden sich nicht bezüglich Alter, Geschlechtsverteilung und Nachbeobachtungsdauer. Die Pouch-Patienten verzeichneten im Median sechs Darmentleerungen pro Tag (Spanne 2–15), wobei zwei Patienten über mehr als nur gelegentliche nächtliche Inkontinenzepisoden (gelegentlich = öfter als 1-mal pro Monat) berichteten. Zwar waren die durchschnittlichen Inkontinenzindizes der Pouch-Patienten signifikant schlechter (17,8 vs. 10,7;  $p = 0,03$ ), doch unterschieden sich die Lebensqualitätsindizes zwischen den beiden Gruppen nicht.

**Schlussfolgerung:** Obwohl die Kontinenz nach restorativer Kolektomie mit Ileumpouch-analer Anastomose in Doppelklammernahttechnik reduziert ist, bleibt die Lebensqualität unbeeinflusst.

### Kommentar

Konzept und Präsentation der Studie sind klar und eindeutig. Trotz ihrer Nachteile – retrospektive Analyse von relativ wenigen Individuen aus zwei nicht detailliert charakterisierten Patientengruppen – scheint die zentrale Schlussfolgerung plausibel, um so mehr als diese Studie nahezu die Neuauflage einer 1992 publizierten, 400 Patienten umfassenden (und nicht zitierten!) Arbeit mit identischer Schlussfolgerung darstellt [4].

Folgende Punkte gilt es zu bedenken:

1. Patienten mit Colitis ulcerosa leiden bereits präoperativ an abdominellen Symptomen (Schmerzen, Verdauungsstörungen mit Diarrhö, Beeinträchtigungen der Kontinenz). Dadurch werden sie ganz im Gegensatz zu Patienten mit FAP, welche i.d.R.

beschwerdefrei sind, bei identischer Operationstechnik durch ihre operativ bedingten Funktionseinbußen wesentlich weniger beeinträchtigt [1, 3]. Die Verallgemeinerung im Titel bleibt somit fraglich.

2. Die Studie lässt konzeptbedingt die tatsächliche operationsbedingte Veränderung der Lebensqualität außer Acht, da ein Vergleich mit dem präoperativen Status nicht gezogen wird. Ebenso werden postoperative zeitliche Änderungen, also die Anpassung des Individuums, nicht berücksichtigt. Inwieweit Gewöhnung eine Rolle spielt – die Datenlage ist konträr [2, 4, 6] –, bleibt hier unklar.

3. Da die einzelnen Untergruppen des Stuhlinkontinenz-Schweregradindex nicht aufgeführt sind, bleibt es Spekulation, ob allein die erhöhte Frequenz oder zusätzlich substanzialer Stuhlverlust für den schlechteren Kontinenz-Score bei den Pouch-Patienten

verantwortlich ist. Wäre es nur die Frequenz, würde die unveränderte Lebensqualität weniger erstaunen.

4. Der Einfluss der Anastomosenhöhe mit entsprechend verbliebener Transitionalzellzone, die aktuelle Pouchgröße, die Pouchentleerung und evtl. bestehende Pouchitis bleiben in der Studie unberücksichtigt. Schlussfolgerungen für ein individuelles Vorgehen aus funktioneller Sicht lassen sich nicht ziehen.
5. Die eingeschränkte Kontinenzleistung der Kontrollgruppe erstaunt trotz der bekannten Tatsache, dass generell die Kontinenz – auch ohne Schwangerschaft und Geburt – im Alter nachlässt und somit per se keine Erkrankung vorliegt. Leider sind die Daten, wohl aufgrund der geringen Fallzahlen, nicht nach Geschlecht, Alter und Untergruppen des Stuhlinkontinenz-Schweregradindex dargestellt.
6. Zwischen Körperfunktion und Lebensqualität, auf deren problematische Messung und Quantifizierung hier gar nicht erst eingegangen werden soll, scheint kein linearer Zusammenhang zu sein. Vielmehr werden geringe Funktionseinbußen lange Zeit kompensiert und beeinträchtigen erst ab einem höheren Schwellenwert das psychische Wohlbefinden relevant [5]. Chirurgische Maßnahmen, die keine morphologische Restitutio er-

möglichen, sollten deshalb im funktionellen Ergebnis immer unterhalb dieses Schwellenwertes angesiedelt sein.

#### Literatur

1. Berndtsson I, Öresland T. Quality of life before and after proctocolectomy and IPAA in patients with ulcerative proctocolitis – a prospective study. *Colorectal Disease* 2003;5:173–9.
2. Fazio VW, O’Riordain MG, Lavery IC, Church JM, Lau P, Strong SA, Hull T. Long-term functional outcome and quality of life after stapled restorative proctocolectomy. *Ann Surg* 1999;230:575–84.
3. Günther K, Braunrieder G, Bittorf BR, Hohenberger W, Matzel KE. Patients with familial adenomatous polyposis experience better bowel function and quality of life after ileorectal anastomosis than after ileoanal pouch. *Colorectal Dis* 2003;5:38–44.
4. Köhler LW, Pemberton JH, Hodge DO, Zinsmeister AR, Kelly KA. Long term functional results and quality of life after ileal pouch-anal anastomosis and cholecystectomy. *World J Surg* 1992;16:1126–32.
5. Rothbarth J, Bemelman WA, Meijerink WJH, Stiggelbout AM, Zwinderman AH, Buyze-Westerweel ME, Delemarre JBVM. What is the impact of fecal incontinence on quality of life? *Dis Colon Rectum* 2001;44:67–71.
6. Weinryb RM, Liljeqvist L, Poppen B, Gustavsson JP. A longitudinal study of long-term quality of life after ileal pouch-anal anastomosis. *Am J Surg* 2003;185:333–8.

*Priv.-Doz. Dr. Klaus Günther,  
Regensburg*

## Histologische Analyse des bestrahlten Analsphinkters

Da Silva GM, Berho M, Wexner SD, Efron J, Weiss EG, Nogueras JJ, Vernava AM, Connor JT, Gervaz P. Histologic analysis of the irradiated anal sphincter. *Dis Colon Rectum* 2003;46:1492–7.

**Hintergrund:** Es gibt sowohl quantitativ als auch qualitativ deutliche Hinweise, dass die Beckenbestrahlung einen nachteiligen Einfluss auf die anorektale Funktion hat. Allerdings konnte bisher kein histologischer Nachweis von Sphinkterverletzungen erbracht werden. Die vorliegende Studie wurde durchgeführt, um bei Patienten mit Rektumkarzinom, die sich einer abdominoperinealen Resektion nach adjuvanter Chemoradiotherapie unterzogen hatten, Kollagenablagerungen und Nervenveränderungen im Bereich des Sphincter ani internus histologisch zu bewerten und den Grad der histologischen Veränderungen im Zeitintervall zwischen Chemoradiotherapie und abdominoperinealer Resektion zu korrelieren.

**Patienten und Methode:** Prospektiv wurden Gewebeproben des Analkanals von Patienten gesammelt, die sich einer abdominoperinealen Resektion unterziehen mussten. Repräsentative Schnitte wurden transversal in Höhe der Linea dentata angefertigt. Unter Verwendung von Trichrom und S-100-Proteinfärbung bewertete ein einziger Pathologe, dem die Behandlungsart der einzelnen Patienten nicht bekannt war, die Kollagenablagerungen bzw. die Dichte der Nervenfasern im Sphincter internus.

**Ergebnisse:** Zwölf Patienten erhielten eine Strahlentherapie wegen eines Rektumkarzinoms (Chemoradiotherapie-Gruppe), sechs Patienten wurden von ein und demselben Chirurgen operiert, davon vier Patienten mit Rektumkarzinom (ein Leiomyosarkom) und zwei mit Morbus Crohn (Kontrollgruppe). Es bestand ein Trend zu verstärkter Fibrose (Einbau von > 10% der normalen Strukturen durch Kollagen) und Nervendichte in der Chemoradiotherapie-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe ( $p = 0,08$  bzw.  $p = 0,05$ ). Die Nervenfaserdichte erhöhte sich signifikant mit Erhöhung des Intervalls zwischen Chemoradiotherapie und der abdominoperinealen Resektion ( $p = 0,04$ ).

**Schlussfolgerung:** Die Bestrahlung des Beckens schädigt den myenterischen Plexus des Sphincter ani internus von Patienten mit Rektumkarzinomen; diese Veränderungen scheinen zeitabhängig zu sein. Ein Trend in Richtung erhöhter Kollagenablagerung wurde ebenfalls beobachtet. Zusammen bedeuten diese Ergebnisse eine morphologische Basis übereinstimmend mit den früher beschriebenen physiologischen und klinischen Veränderungen im Analsphinkter von Patienten, die wegen eines Rektumkarzinoms bestrahlt worden waren.

### Kommentar

Hinweise und Untersuchungen zu Funktionsminderungen des Analsphinkters nach Strahlentherapie der Region sind alt. Im Wesentlichen werden zwei Folgen beobachtet: Schon im Zuge der Frühreaktion kommt es zu einer Minderung des Sphinkterruhrdrucks. Sie wird von einem gesunden Sphinkterorgan kompensiert, nicht jedoch von einem vorgeschädigten. Als Spätreaktion ist eine zunehmende Sklerose zu registrieren, die schließlich den After förmlich erstarren lassen kann und zumindest eine Feinkontinenzstörung bewirkt. Beide Veränderungen

betreffen vornehmlich den Sphincter internus. Die zu beurteilende Arbeit versucht auf rein histomorphologischer Basis diese Veränderungen zu validieren. Verglichen werden zwölf Patienten mit unterschiedlich weit zurückliegender Radiochemotherapie (6–144 Wochen) mit sechs nicht vorbestrahlten Patienten, die sich sämtlich einer abdominoperinealen Rektumexstirpation unterziehen mussten. Dabei fokussieren die Autoren sich auf zwei Aspekte: die Fibrosebildung und Veränderungen an den myenterischen Nervenbahnen. Überdeutlich werden die methodischen Schwierigkeiten, über rein qualitative Aspekte zu quantitativen Aussagen und

damit einer wie auch immer gearteten Messbarkeit zu kommen. Letztlich beschränken sie sich in der als vorläufig deklarierten Mitteilung dann auch auf die Feststellung einer mit der Zeit zunehmenden Fibrose und Nervendichte des Sphincter internus.

Angesichts der wachsenden Bedeutung der neoadjuvanten Radiochemotherapie ist natürlich die Frage einer hierdurch bedingten Sphinkterfunktionsminderung von überragendem Interesse, insbesondere im Hinblick auf tiefe anteriore Resektionen oder gar koloanale Anastomosen, sind doch diese ohnehin schon durch zum Teil grobe Stuhlregulationsstörungen und eine Sphinktertonussenkung belastet. Dies könnte zumindest bei Vorschäden zum Verzicht auf eine so genannte Kontinenzzerhaltung zwingen. Auf jeden Fall aber sollte nach einer derartigen Vorbestrahlung ein konsequentes Kontinenzmonitoring erfolgen, bevor man sich zu einem resezierenden Verfahren entschließt.

Gerade weil die klinische Wertigkeit der registrierten Befunde noch sehr unklar ist, hätten klinische und apparative Informationen über etwaige prä- und postradiotherapeutische Veränderungen der Kontinenzscores den eigentlichen Wert dieser Mitteilung ausmachen können. Dass dies unterblieb, ist um so unverständlicher, da der Erstautor und fünf von acht(!) Koautoren offenbar Chirurgen sind, sie von daher ein eminentes klinisches Interesse an den Konsequenzen der Befunde haben müssten,

so aber ihr wissenschaftlicher Beitrag nicht über den von „Materiallieferanten“ hinausgeht. Hinsichtlich dieser therapeutischen Konsequenzen hätte man sich dann auch mehr als nur den Verweis auf ein sphinkterschonendes Bestrahlungsregime in der Diskussion gewünscht [1, 2].

Somit bleibt als Fazit: Die präoperative Radiochemotherapie führt zu histomorphologisch fassbaren Veränderungen im Musculus sphincter ani internus in Form von Fibrose und Nervverdichtungen, die mit zeitlichem Abstand noch zunehmen, also auch Spätauswirkungen haben können. Die klinische Wertigkeit wird ebensowenig beantwortet wie etwaige therapeutische Konsequenzen. An die Adresse der Chirurgen geht vom Kommentator die Forderung, bei vorbestrahlten Patienten vor einer potentiellen anterioren Resektion ein konsequentes Kontinenzmonitoring vorzunehmen.

#### Literatur

1. Gervaz P, Coucke PH, Gillet M. Pelvic irradiation and anorectal function: a plea for sphincter-preserving radiation therapy. *Gastroenterol Clin Biol* 2001;25:457–62.
2. Gervaz P, Wexner S, Pemberton J. Pelvic radiation and anorectal function: introducing the concept of sphincter-preserving radiation therapy. *J Am Coll Surg* 2002;195:387–94.

*Prof. Dr. Rainer Winkler, Schleswig*

# Juvenile Obstipation: Langzeitnachuntersuchung bis über die Pubertät hinaus

Van Ginkel R, Reitsma JB, Büller HA, Van Wijk MP, Taminiou JAJM, Benninga MA. Childhood constipation: longitudinal follow-up beyond puberty. *Gastroenterology* 2003;125:357–63.

**Hintergrund:** Bisher existieren nur spärliche Daten über die Prognose bei juveniler Obstipation und die mögliche Persistenz bis in das Erwachsenenalter.

**Patienten und Methode:** Ein Kollektiv von 418 Patienten mit Obstipation, die zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Untersuchung über 5 Jahre alt waren (279 Jungen; Durchschnittsalter 8 Jahre), nahmen an Studien zur Bewertung der therapeutischen Maßnahmen der Obstipation teil. Alle Kinder wurden in der Folge in das entsprechende Nachsorgeprogramm aufgenommen, wobei prospektive Daten mit standardisiertem Fragebogen nach initialen 6-wöchigen intensiven Behandlungsmaßnahmen gesammelt wurden, dann nach 6 Monaten und anschließend im Abstand von 1 Jahr.

**Ergebnisse:** Die Nachuntersuchung konnte bei mehr als 95% der Kinder durchgeführt werden. Der durchschnittliche Nachuntersuchungszeitraum lag bei 5 Jahren (Verteilung 1–8 Jahre). Der kumulierte Prozentsatz der Kinder mit erfolgreicher Behandlung während des Nachuntersuchungszeitraums betrug nach 1 Jahr 60% und stieg bis zum

Zeitpunkt nach 8 Jahren auf 80%. Eine erfolgreiche Behandlung war häufiger möglich bei Kindern ohne Enkopresis und jenen Kindern, die zum Zeitpunkt der Entleerungsstörungen bereits > 4 Jahre alt waren. Bei 50% der Kinder kam es mindestens einmal zu einem Rezidiv, und zwar häufiger bei Jungen als bei Mädchen (relatives Risiko [RR] 1,73; 95%-Konfidenzintervall [CI], 1,15–2,62). In der Gruppe der Kinder mit einem Alter von  $\geq 16$  Jahren war eine Obstipation immer noch in 30% der Fälle vorhanden.

**Schlussfolgerung:** Nach intensiver initialer medikamentöser und verhaltenstherapeutischer Behandlung waren 60% aller Kinder, die in ein tertiäres medizinisches Zentrum für chronische Obstipation überwiesen worden waren, zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung nach 1 Jahr erfolgreich behandelt worden. Ein Drittel der Kinder, die über die Pubertät hinaus nachuntersucht werden konnten, klagten immer noch über schwere Obstipationsprobleme. Diese Ergebnisse stehen der allgemeinen Einschätzung entgegen, die davon ausgeht, dass die juvenile Obstipation während oder noch vor Ende der Pubertät verschwindet.

## Kommentar

Unter funktioneller chronischer Obstipation bei Kindern und Jugendlichen werden Beschwerdekomplexe subsumiert, deren Pathophysiologie und Ätiologie noch undurchsichtig sind. Die Darmmotilität ist bei den betroffenen Kindern und Jugendlichen normal, und

lediglich das Rektum kann bei lange währendender Stuhlretention eine reaktive Dilatation und Atonie aufweisen. Eine Charakterisierung und Klassifizierung [5] erfolgt nach klinischen Aspekten der Rom-II-Klassifikation (Tabelle 1). Die Dyschezie Neugeborener wird auf eine Diskoordination der Beckenbodenmuskulatur bei steigendem intraabdominel-

lem Druck zurückgeführt. Die funktionelle Obstipation älterer Kinder nimmt mit dem Abstillen und der Umgewöhnung an normale Kost ihren Anfang. Charakteristisch dafür sind feste bis harte Stühle, die nur wenige Male in der Woche abgesetzt werden. Die funktionelle Stuhlretention tritt in der Regel während der Sauberkeitserziehung oder mit der Einschulung auf und ist dadurch gekennzeichnet, dass die Kinder die Defäkation vermeiden, z.B. aus Angst vor Schmerzen. Diese Kinder fallen oft durch eine begleitende Enkopresis auf, die zunächst die Fehldiagnose einer Inkontinenz nahe legen kann [2]. Inzwischen wird an einer neuen Fassung dieser Klassifikation (Rom-III) gearbeitet, die den variantenreichen klinischen/diagnostischen Befunden differenzierter Rechnung tragen soll.

Die Diagnose einer funktionellen Obstipation bedarf der eindeutigen Differenzierung von einer intestinalen Obstruktion oder Pseudoobstruktion. Das kongenitale aganglionöse Megakolon Hirschsprung ist mit einer Inzidenz von 1:5000 die häufigste Obstruktionsursache bei Neugeborenen [7]. Die Inzidenz von intestinalen neuronalen Dysplasien oder Hypoganglionosen, die überwiegend im Rahmen komplexer Entwicklungsstörungen auftreten, ist unklar [3]. Bei Kindern mit einer chronischen intestinalen Pseudoobstruktion werden dagegen keine anatomischen Veränderungen gefunden. Die chronische in-

testinale Pseudoobstruktion tritt sporadisch oder familiär gehäuft auf und geht vermutlich auf intestinale Neuro- oder Myopathien zurück [4]. Differentialdiagnostisch ist neben diesen Erkrankungen auch an metabolisch-endokrine (z.B. Mukoviszidose), neurologische (z.B. Meningomyelozele) oder psychiatrische Störungen (z.B. Anorexia nervosa) und pharmakologische Effekte (z.B. Anticholinergika) zu denken. Mechanische Ursachen einer Obstruktion wie kongenitale oder postentzündliche intestinale Strikturen und Tumoren, Fehlbildungen oder Abszesse lassen sich in der Regel klinisch eindeutig diagnostizieren.

Die Prognose einer chronischen funktionellen Obstipation im Kindesalter wird in der Literatur und in praxi unterschiedlich eingeschätzt, ebenso wie die Behandlungsempfehlungen mehr empirisch orientiert als evidenzbasiert sind [1, 8]. Aus der Klinik für pädiatrische Gastroenterologie des Akademisch Medisch Centrum/Emma Kinderziekenhuis in Amsterdam liegt nun eine Untersuchung von 418 Kindern mit chronischer funktioneller Obstipation vor, die der Frage nach der Prognose dieser Beschwerden bei Kindern und Jugendlichen sowie prognostisch relevanten Faktoren nachgeht. Vorzüge dieser Studie sind das longitudinale Follow-up, strikte Einschlusskriterien (mindestens 2 von 4:  $\leq 3$ mal Stuhlgang/Woche;  $\geq 2$ mal Enkopresis/Woche;  $\geq 1$ mal

**Tabelle 1.** Rom-II-Kriterien der funktionellen Obstipation im Kindesalter [5].

Neugeborendyschezie	Funktionelle Obstipation	Funktionelle Stuhlretention
Neugeborene bis 6 Monate	Säuglings- und Vorschulalter	Bis 16 Jahre
Mindestens 10 min Drücken und Weinen	Mindestens 2 Wochen lang überwiegend steinharte Stühle $\leq 2$ /wöchentlich	Mindestens 12 Wochen währendes Absetzen großer Stühle $\leq 2$ /wöchentlich
Erfolgreiche Stuhlentleerung bei einem sonst gesunden Neugeborenen	Keine strukturellen, endokrinen oder metabolischen Erkrankungen	Retentionsverhalten, Vermeiden der Defäkation unter Einsatz der Beckenboden- und Glutealmuskulatur

großvolumige Stuhlportion/Monat; palpable Stuhlwalze) und eine große Patientenzahl. Die Kinder hatten in den Jahren 1993–1999 an verschiedenen konservativen Therapiestudien der Klinik teilgenommen und wurden nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 5 Jahren (1–8 Jahre) hinsichtlich ihres Defäkationsverhaltens und begleitender Symptome abschließend evaluiert. Van Ginkel et al. stellten fest, dass Kinder, die erst nach ihrem 4. Geburtstag eine chronische Obstipation entwickelten, nach Beginn der Studientherapie in der Regel schneller beschwerdefrei waren als Neugeborene, die bereits in ihrem 1. Lebensjahr an Obstipation litten (RR 1,15; 95%-CI: 1,11–2,15). Eine begleitende Enkopresis ging ebenfalls mit einem deutlich geringeren Therapieerfolg einher (RR 0,87; 95%-CI: 0,80–0,94). Rezidivierende Obstipationsepisoden nach initialem Behandlungserfolg waren häufig und traten meist bereits im 1. Jahr und häufiger bei Jungen als bei Mädchen auf (RR 1,73; 95%-CI: 1,15–2,26). 8 Jahre nach initialer Behandlung aber waren etwa 70% aller Mädchen und Jungen beschwerdefrei. Die übrigen 30% der Patienten, die bis zu ihrem 16. Lebensjahr nicht beschwerdefrei waren, zeigten auch darüber hinaus keine Heilungstendenzen und litten weiter an chronischer Obstipation. Es kommt demnach nicht zu einer spontanen Remission der chronischen Obstipation während der Pubertät.

Die Studie macht deutlich, dass Kinder, die an einer funktionellen Obstipation leiden, einer intensiven Therapie und einer regelmäßigen und langfristi-

gen Nachsorge bedürfen, insbesondere wenn eine Enkopresis die Obstipation kompliziert. Die psychosoziale Belastung, die mit Enkopresis einhergeht, ist sicher nicht zu unterschätzen [6]. Die schlechte Prognose der chronischen Obstipation bei immerhin 30% der untersuchten Kinder lässt zudem an unerkannte somatische Obstipationsursachen denken.

### Referenzen

1. Baker SS, Liptak GS, Colletti RB, Croffie JM, Di Lorenzo C, Ector W, et al. Constipation in infants and children: evaluation and treatment. A medical position statement of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;29:612–26.
2. di Lorenzo C, Benninga MA. Pathophysiology of pediatric fecal incontinence. *Gastroenterology* 2004;126:Suppl 1:33–40.
3. Martucciello G, Torre M, Pini Prato A, Lerone M, Campus R, Leggio S, et al. Associated anomalies in intestinal neuronal dysplasia. *J Pediatr Surg* 2002;37:219–23.
4. Mousa H, Hyman PE, Cocjin J, Flores AF, Di Lorenzo C. Long-term outcome of congenital intestinal pseudoobstruction. *Dig Dis Sci* 2002;47:2298–305.
5. Rasquin-Weber A, Hyman PE, Cucchiara S, Fleisher DR, Hyams JS, Milla PJ, et al. Childhood functional gastrointestinal disorders. *Gut* 1999;45:Suppl 2:II60–8.
6. Sprague-McRae JM, Lamb W, Homer D. Enkopresis: a study of treatment alternatives and historical and behavioral characteristics. *Nurse Pract* 1993;18:52–3,56–63.
7. Swenson O. Hirschsprung's disease: a review. *Pediatrics* 2002;109:914–8.
8. Youssef NN, Di Lorenzo C. Treatment options for refractory childhood constipation. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2002;5:377–87.

*Priv.-Doz. Dr. Stephan Samel,  
Göttingen*