

coloproctology 2018 · 40:47–48
<https://doi.org/10.1007/s00053-017-0215-7>
 Online publiziert: 24. November 2017
 © Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
 Springer Nature 2017



R. Proßt

Proktologisches Institut Stuttgart, Stuttgart, Deutschland

Transanale Hämorrhoiden- Dearterialisierung vs. selektive Stapler-Hämorrhoidopexie

Kurzzeitergebnisse

Originalpublikation

Leung ALH et al (2017) A prospective randomized controlled trial evaluating the short-term outcomes of transanal hemorrhoidal dearterialization versus tissue-selecting technique. *Tech Coloproctol.* 21(9):737–743. <https://doi.org/10.1007/s10151-017-1669-x>

Hintergrund. Die gewebeschonende, selektive Stapler-Hämorrhoidopexie („tissue-selecting technique“, TST) ist eine neue Hämorrhoidaloperation, die durch Vermeidung einer zirkulären Klammernaht die unauffälligen Schleimhautbrücken zwischen den Hämorrhoidalkonvoluten intakt lässt. Ziel dieser Studie war die vergleichende Auswertung der Kurzzeitergebnisse der TST und der transanal Hämorrhoiden-Dearterialisierung (THD).

Methoden. Patienten mit symptomatischen Hämorrhoiden wurden in 2 Gruppen randomisiert: 1. TST, 2. THD. Deren demographische und perioperativen Daten, postoperative Schmerz-Scores, Rezidivraten und Patientenzufriedenheit-Scores wurden evaluiert. Patienten mit akut thrombosierte Hämorrhoiden, ausschließlich viertgradigen Hämorrhoiden und anderen analen Begleiterkrankung wurden ausgeschlossen.

Ergebnisse. Von Januar 2013 bis Dezember 2015 wurden 80 Patienten, jeweils

40 Patienten pro Gruppe, in die Studie eingeschlossen. Zwischen den Gruppen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf deren demographische und perioperativen Daten sowie den postoperativen Schmerz-Scores. Die medianen Scores für Blutung und Prolaps nach einem Jahr waren signifikant niedriger in der TST-Gruppe (Blutung 1 vs. 2; $p = 0,001$; Prolaps 1 vs. 2 $p = 0,025$). Es gab signifikant weniger Rezidive in der TST-Gruppe, die eine Revision erforderten (4/40 vs. 17/40; $p = 0,001$). Die Patientenzufriedenheit war signifikant höher nach einer TST-Operation. Die medianen Patientenzufriedenheit-Scores nach TST und THD betragen 4 bzw. 3 (auf einer Skala von 1 bis 4; 4 = höchste Zufriedenheit; $p < 0,00001$).

Schlussfolgerung. Sowohl THD als auch TST sind sicher und lassen ähnliche Kurzzeitergebnisse erkennen. Jedoch ist TST mit einer besseren Symptomreduktion, niedrigeren Rezidivraten und einer höheren Patientenzufriedenheit assoziiert.

Kommentar

Die „tissue-selecting technique“ (TST) stellt eine gewebeschonende Modifikation der Stapler-Hämorrhoidopexie nach Koblandin/Longo dar, die erstmalig 2012 von Lin et al. [1] unter der Bezeichnung „partial stapled hemorrhoidopexy“ (PSH) publiziert wurde: Dabei erfolgt im Gegensatz zur klassischen Technik lediglich eine segmentale Pexie und Resektion der am stärksten vergrößerten Hämor-

rhoidalkonvolute, während die unauffälligen Schleimhaut- und Hämorrhoidalareale unberührt bleiben. Erreicht wird dies mit einem speziellen TST-Zirkularstapler, der – je nach Befund – mit einem 1-, 2- oder 3-fenstrigen Anoskop angewendet wird. Anstelle einer zirkulären Tabaksbeutelnaht werden ausschließlich die durch die Fenster des Anoskops prolabierenden Hämorrhoidalknoten gestochen und reseziert. Dadurch wird eine zirkuläre Klammernaht vermieden.

Die Doppler-gesteuerte Hämorrhoidalarterienligatur (HAL) wurde seit ihrer Erstbeschreibung durch Morinaga et al. 1995 [2] und ihrer Modifikation und Publikation als transanale Hämorrhoiden-Dearterialisierung (THD) durch Sohn et al. 2001 [3] als semioperatives, ambulant durchführbares, schmerzarmes Verfahren zunächst zur Behandlung niedriger Hämorrhoidalstadien eingesetzt. Zur Indikationserweiterung für höhergradige Hämorrhoiden kann zusätzlich eine raffende Mukopexie („rectoanal repair“, RAR) erfolgen, um die prolabierenden Hämorrhoidalkonvolute an ihre normale anatomische Position zu reponieren [4, 5].

Die vorliegende Studie von Leung et al. ist die erste ihrer Art, die die gewebeschonende TST-Stapler-Hämorrhoidopexie mit der THD inklusive raffender Mukopexie vergleicht. Eingeschlossen pro Gruppe wurden 40 Patienten mit zweit- und drittgradigen Hämorrhoiden mit vergleichbarer Symptomatik nach unbefriedigender konservativer Therapie z. B. mittels Gummibandligatur. Es zeigten sich keine relevanten

Die Zusammenfassung der Studie ist die Übersetzung des englischen Abstracts der Originalpublikation.

Unterschiede bei der Operationsdauer, beim Blutverlust, bei der postoperativen Schmerzbelastung, bei der Dauer des Krankenhausaufenthalts (überwiegend ambulant, maximal eine postoperative Nacht in der Klinik) sowie bei der Zeit bis zum ersten Stuhlgang und bis zur Wiederaufnahme normaler körperlicher Aktivität. Bis auf einen postoperativen Harnverhalt in der THD-Gruppe waren keine Frühkomplikationen zu verzeichnen. Innerhalb der ersten 4 Monate zeigten sich zunächst keine signifikanten Unterschiede bezüglich Blutung, Prolaps, Missempfindungen und Pruritus ani. Jedoch ein Jahr nach Operation waren die Scores für Blutung und Prolaps für die TST-Gruppe besser: In der THD-Gruppe ergab sich häufiger die Notwendigkeit zu einer erneuten Behandlung (Ligatur oder Operation). Insgesamt war die Patientenzufriedenheit nach TST höher als nach THD.

Die Ergebnisse dieser Studie stehen teilweise im Widerspruch mit anderen Untersuchungen, welche die THD bzw. HAL-RAR mit der klassischen, zirkulären Stapler-Hämorrhoidopexie vergleichen: So ergaben Studien, dass die THD und die Stapler-Hämorrhoidopexie zwar ähnlich bezüglich Erfolgs- und Rezidivrate, Operationsdauer und Komplikationen sind, die THD jedoch mit signifikant weniger Schmerzen einhergeht [6–8]. Andere Studien attestieren der THD neben der niedrigeren Schmerzbelastung auch eine schnellere Rekonvaleszenz, eine kürzere stationäre Aufenthaltsdauer und eine niedrige Rate an Langzeitkomplikationen [9, 10].

Die Überlegenheit der TST gegenüber der zirkulären Stapler-Hämorrhoidopexie und damit auch gegenüber der THD begründen Leung et al. mit der selektiven, gewebeschonenden Operationstechnik: Weil mukosale Gewebebrücken zwischen den Hämorrhoidalknoten unberührt bleiben, wird die anorektale Dehnfähigkeit nicht wesentlich beeinträchtigt und das Risiko von Stenosen wird deutlich gemindert. Wie eine prospektive Studie von Lin et al. belegt, führt dies zu weniger postoperativen Schmerzen, Tenesmen und imperativem Stuhldrang [11]. Zudem ist das Risiko iatrogen rektovaginaler Fisteln durch das

Stechen und die Resektion ausschließlich der in das Anoskop prolabierenden Hämorrhoidalknoten reduziert [12].

Die TST scheint dann eine gute Therapieoption zu sein, wenn nur segmentale Hämorrhoidalbefunde vorliegen, die eigentlich für eine umschriebene Segmentexzision geeignet wären, man aber dennoch die Vorteile der Stapler-Hämorrhoidopexie, ungeachtet der Kostenfrage, ausnutzen möchte [13]. Dies unterstreicht ein direkter Vergleich der TST mit der Milligan-Morgan Hämorrhoidektomie in zwei großen Studien: Hierbei erwies sich die selektive Stapler-Hämorrhoidopexie bei ähnlicher 1-Jahres-Rezidivrate wie die offene Segmentexzision dieser in Bezug auf Operationsdurchführung, postoperativer Schmerzbelastung und Rekonvaleszenz, sowie Früh- und Langzeitkomplikationen überlegen [14, 15].

Korrespondenzadresse



PD Dr. R. Proßt
Proktologisches Institut
Stuttgart
Esslinger Str. 40, 70182 Stuttgart,
Deutschland
ruediger@prosst.de

Interessenkonflikt. R. Proßt gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- Lin HC, He QL, Ren DL, Peng H, Xie SK, Su D, Wang XX (2012) Partial stapled hemorrhoidopexy: a minimally invasive technique for hemorrhoids. *Surg Today* 42(9):868–875
- Morinaga K, Hasuda K, Ikeda T (1995) A novel therapy for internal hemorrhoids: ligation of the hemorrhoidal artery with a newly devised instrument (Moricorn) in conjunction with a Doppler flowmeter. *Am J Gastroenterol* 90(4):610–613
- Sohn N, Aronoff JS, Cohen FS, Weinstein MA (2001) Transanal hemorrhoidal dearterialization is an alternative to operative hemorrhoidectomy. *Am J Surg* 182(5):515–519
- Testa A, Torino G, Gioia A (2010) DG-RAR (Doppler-guided recto-anal repair): a new mini invasive technique in the treatment of prolapsed hemorrhoids (grade III–IV): preliminary report. *Int Surg* 95(3):265–269
- Ratto C, Giordano P, Donisi L, Parello A, Litta F, Doglietto GB (2011) Transanal haemorrhoidal dearterialization (THD) for selected fourth-degree haemorrhoids. *Tech Coloproctol* 15(2):191–197
- Festen S, van Hoogstraten MJ, van Geloven AA, Gerhards MF (2009) Treatment of grade III and IV haemorrhoidal disease with PPH or THD. A randomized trial on postoperative complications and short-term results. *Int J Colorectal Dis* 24(12):1401–1405
- Giordano P, Nastro P, Davies A, Gravante G (2011) Prospective evaluation of stapled haemorrhoidopexy versus transanal haemorrhoidal dearterialisation for stage II and III haemorrhoids: three-year outcomes. *Tech Coloproctol* 15(1):67–73
- Sajid MS, Parampalli U, Whitehouse P, Sains P, McFall MR, Baig MK (2012) A systematic review comparing transanal haemorrhoidal dearterialisation to stapled haemorrhoidopexy in the management of haemorrhoidal disease. *Tech Coloproctol* 16(1):1–8
- Tsang YP, Fok KL, Cheung YS, Li KW, Tang CN (2014) Comparison of transanal haemorrhoidal dearterialisation and stapled haemorrhoidopexy in management of haemorrhoidal disease: a retrospective study and literature review. *Tech Coloproctol* 18(11):1017–1022
- Infantino A, Altomare DF, Bottini C, Bonanno M, Mancini S, Yalti T, Giamundo P, Hoch J, El Gaddal A, Pagano C, THD group of the SICCR (Italian Society of Colorectal Surgery) (2012) Prospective randomized multicentre study comparing stapler haemorrhoidopexy with Doppler-guided transanal haemorrhoidal dearterialization for third-degree haemorrhoids. *Colorectal Dis* 14(2):205–211
- Lin HC, Ren DL, He QL, Peng H, Xie SK, Su D, Wang XX (2012) Partial stapled hemorrhoidopexy versus circular stapled hemorrhoidopexy for grade III–IV prolapsing hemorrhoids: a two-year prospective controlled study. *Tech Coloproctol* 16(5):337–343
- Lin HC, Lian L, Xie SK, Peng H, Tai JD, Ren DL (2013) The tissue-selecting technique: segmental stapled hemorrhoidopexy. *Dis Colon Rectum* 56(11):1320–1324
- Jeong H, Hwang S, Ryu KO, Lim J, Kim HT, Yu HM, Yoon J, Lee JY, Kim HR, Choi YG (2017) Early experience with a partial stapled hemorrhoidopexy for treating patients with grades III–IV prolapsing hemorrhoids. *Ann Coloproctol* 33(1):28–34
- Lin HC, Luo HX, Zbar AP, Xie SK, Lian L, Ren DL, Wang JP (2014) The tissue selecting technique (TST) versus the Milligan-Morgan hemorrhoidectomy for prolapsing hemorrhoids: a retrospective case-control study. *Tech Coloproctol* 18(8):739–744
- Wang ZG, Zhang Y, Zeng XD, Zhang TH, Zhu QD, Liu DL, Qiao YY, Mu N, Yin ZT (2015) Clinical observations on the treatment of prolapsing hemorrhoids with tissue selecting therapy. *World J Gastroenterol* 21(8):2490–2496

coloproctology 2018 · 40:49–50
<https://doi.org/10.1007/s00053-017-0217-5>
 Online publiziert: 14. Dezember 2017
 © Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
 Springer Nature 2017



A. Fürst

Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie, Adipositasmedizin, Caritas-KH St. Josef, Regensburg, Deutschland

Organerhalt nach neoadjuvanter Radiochemotherapie beim distalen Rektumkarzinom

Originalpublikation

Rullier E et al (2017) Organ preservation for rectal cancer (GRECCAR 2): a prospective, randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 390(10093):469–479. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31056-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31056-5)

Zusammenfassung

Fragestellung und Hintergrund. Ein organerhaltendes Vorgehen wurde als Konzept für Patienten mit Rektumkarzinom nach gutem klinischem Ansprechen auf neoadjuvante Chemotherapie vorgeschlagen, um die Morbidität und unerwünschte Ereignisse durch Rektumresektion zu vermeiden. Ziel der vorliegenden Studie war es, die lokale Exzision mit der totalen mesorektalen Exzision (TME) bei Patienten mit tiefsitzendem Rektumkarzinom und gutem Ansprechen auf Radiochemotherapie zu vergleichen.

Patienten und Methodik. Wir führten eine prospektive, randomisierte, offene, multizentrische Phase-3-Studie in 15 Schwerpunktzentren in Frankreich durch, die über große Kompetenz in der Therapie des Rektumkarzinoms verfügen. Patienten im Alter von mindestens 18 Jahren und tiefsitzendem Rektumkarzinom im Stadium T2/T3 mit einer maximalen Größe von 4 cm, die auf neoadjuvante Radiochemotherapie (Resttumor

≤2 cm) ein gutes klinische Ansprechen gezeigt hatten, wurden zentral randomisiert vom Operateur vor dem Eingriff entweder der lokalen Exzision oder der totalen mesorektalen Exzision zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte online ohne Stratifizierung unter Verwendung permutierter Blöcke (Größe 8). In der Gruppe mit lokaler Exzision war eine komplettierende totale mesorektale Exzision erforderlich, falls ein Tumorstadium ypT2-3 vorlag. Der primäre Endpunkt war eine Kombination aus Tod, Rezidiv, Morbidität und unerwünschten Ereignissen 2 Jahre postoperativ, um die Überlegenheit der lokalen Exzision gegenüber der totalen mesorektalen Exzision in der modifizierten Intention-to-Treat (ITT)-Population nachzuweisen (erwartete Anteile der Patienten mit mindestens 1 Ereignis betragen 25 % gegenüber 60 % für Überlegenheit). Die Studie war bei ClinicalTrials.gov unter der Nummer NCT00427375 registriert.

Ergebnisse. Vom 1. März 2007 bis zum 24. September 2012 erhielten 186 Patienten eine Radiochemotherapie und wurden in die Studie aufgenommen. Von den 148 Patienten mit gutem klinischem Ansprechen, die randomisiert einer Therapie zugeteilt wurden, mussten 3 ausgeschlossen werden (aufgrund von Metastasen, Tumor >8 cm ab Anokutanlinie, Rücknahme der Zustimmung zur Teilnahme), und 145 gingen in die Analyse ein: 74 in der Gruppe mit lokaler Exzision und 71 in der Gruppe mit totaler mesorektaler Exzision. In der Gruppe mit lokaler Exzision erfolgte bei 26 Patienten eine komplettierende totale me-

sorektale Exzision. Nach 2 Jahren waren in der modifizierten ITT-Population ein oder mehrere Ereignisse des kombinierten primären Endpunkts bei 41 (56 %) der 73 Patienten in der Gruppe mit lokaler Exzision und 33 (48 %) der 69 Patienten in der Gruppe mit totaler mesorektaler Exzision eingetreten (Odds-Ratio 1,33, 95 % Konfidenzintervall [CI] 0,62–2,86; $p = 0,43$). In der modifizierten ITT-Analyse fand sich für keine der Komponenten des kombinierten Endpunkts ein Unterschied zwischen den Gruppen, und es zeigte sich keine Überlegenheit der lokalen Exzision über die totale mesorektale Exzision.

Schlussfolgerung. Wir konnten keine Überlegenheit der lokalen Exzision über die totale mesorektale Exzision nachweisen, da bei vielen Patienten in der Gruppe mit lokaler Exzision eine komplettierende totale mesorektale Exzision durchgeführt wurde, die wahrscheinlich die Morbidität und unerwünschten Ereignisse erhöhte und die möglichen Vorteile der lokalen Exzision zunichte machte. Eine bessere Patientenselektion könnte unnötige komplettierende totale mesorektale Exzisionen vermeiden und zu einer Verbesserung der Strategie beitragen.

Kommentar

Eine französische Studiengruppe mit 15 Zentren um Eric Rullier aus Bordeaux untersuchte in einer prospektiv-randomisierten Multizenterstudie Patienten mit distalen Rektumkarzinomen begrenzter Größe (T2T3 < 4 cm), die

Die Zusammenfassung der Studie ist die Übersetzung des englischen Abstracts der Originalpublikation.

nach neoadjuvanter Radiochemotherapie und gutem Ansprechen (Tumorgroße nach Vorbehandlung <2 cm) eine perianale lokale Exzision oder eine Standard-TME erhielten. Die Rationale dieser Studie basiert auf publizierten guten Responderaten bei T2-Tumoren, aber auch günstige Ergebnisse bei kleinen T3-Tumoren.

Als primärer Studienendpunkt wurde eine Komposition von Tod, Tumorrezidiv, Morbidität und Nebenwirkungen 2 Jahre nach Operation gewählt. In einem 5-Jahres-Zeitraum konnten 186 Patienten ausgewählt werden, von denen 148 randomisiert wurden. Von den 74 Patienten in der Gruppe mit lokaler Exzision wurden 26 Patienten sekundär mit einer TME versorgt. Nach 2 Jahren wurde in beiden Gruppen in 56 % bzw. 48 % ein Ereignis aus dem komponierten Endpunkt registriert.

Eine Überlegenheit der lokalen Exzision gegenüber der primären TME konnte nicht nachgewiesen werden. Allerdings fand sich in der Gruppe der sekundären TME nach primärer lokaler Exzision eine höhere Komplikations- und Stomaratrate.

Kritikpunkte:

1. Mit dem Anspruch einer Phase-III-Studie fällt die völlig unzureichende Fallzahl auf. Eine Phase-II-Studie wäre adäquat gewesen mit dem Ziel, die unerwünschten Ereignisse und die Nebenwirkungen der sekundären TME zu erfassen. Hieraus hätten sich adäquatere Selektionskriterien für eine Phase-III-Studie ergeben.
2. Die Auswahl eines komponierten primären Endpunktes aus Surrogatparametern irritiert enorm und wertet eine onkologische Studie a priori ab.
3. Die onkologischen 3-Jahres-Ergebnisse werden dargestellt und weisen ebenso wie der komponierte primäre Endpunkt sehr weite Konfidenzintervalle in allen Subskalen aus. Damit ergibt sich lediglich ein IIB-Level in der Evidenzskala nach der Oxford-Einteilung.
4. Das tumorfreie Überleben und das Gesamtüberleben zeigen keine Gruppenunterschiede nach 3 Jahren, allerdings wurde eine „Negativ-Gruppe“ generiert in Form der

sekundären TME-Gruppe nach primärer lokaler Exzision.

5. In der Gruppe der lokal exzidierten Patienten ohne Nachoperation fanden sich erwartungsgemäß weniger Komplikationen und eine geringere Stoma- und Inkontinenzrate nach 2 Jahren.
6. Das Studienprotokoll wurde in der Gruppe der primären TME in 8 % der Fälle nicht eingehalten und stattdessen einer lokalen Exzision zugeführt. Bei einer Fallzahl von 71 Patienten musste entgegen der Randomisierung bei 6 Patienten (8 %) eine Protokollverletzung registriert werden (Tab. 1 in der Publikation)
7. Die Anzahl der ypT0-Tumoren beträgt 40 %, ähnlich wie bei den wenigen vergleichbaren Studien. Nach wie vor bleibt die Problematik, wie denn eine komplette Remission eines Rektumkarzinoms detektiert werden kann. Hierzu sei auf die Publikation von Wilhelm D et al. [1] verwiesen.

Fazit. Die französische GRECCAR-Studiengruppe versuchte in einer ambitionierten prospektiv-randomisierten Multizenterstudie, das Potenzial der organerhaltenden Therapie beim Rektumkarzinom zu prüfen. In der Rekrutierungsperiode von 5 Jahren wurden 30 Patienten pro Jahr aus 15 Zentren rekrutiert, entsprechend durchschnittlich 2 Patienten je Zentrum und Jahr. Ein komponierter primärer Endpunkt aus Surrogatparametern und eine Degradierung der interessanten onkologischen Parameter zu sekundären Endpunkten lassen keine wissenschaftlich fundierte Schlussfolgerung zu. Statt eine ehrgeizige Phase-III-Studie mit völlig unzureichenden Fallzahlen zu beginnen, wäre eine auf Komplikationen und Nebenwirkungen fokussierte Phase-II-Studie sinnvoller gewesen. Nicht zuletzt stellt sich die Frage, wie viele Patienten tatsächlich von dem rektumerhaltenden Konzept profitieren könnten? Dazu brauchen wir 5-Jahres- und 10-Jahres-Daten wegen der möglichen Spätrezidive, die nach einer neoadjuvanten Therapie beobachtet werden. Die Autoren schätzen, dass bei ca. 20 % aller Rektumkarzinompatienten auf eine radika-

le Chirurgie verzichtet werden könnte. Vielleicht wird uns die aktuelle GRECCAR-12-Studie demnächst eine klarere Antwort geben können.

Korrespondenzadresse



Prof. Dr. A. Fürst

Klinik für Allgemein-,
Viszeral- und Thoraxchirurgie,
Adipositasmedizin, Caritas-
KH St. Josef
Landshuterstr. 65,
93053 Regensburg,
Deutschland
afuerst@caritasstjosef.de

Interessenkonflikt. A. Fürst gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Wilhelm D et al (2017) coloproctology 39:88–93

coloproctology 2018 · 40:51–52
<https://doi.org/10.1007/s00053-017-0214-8>
 Online publiziert: 28. November 2017
 © Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
 Springer Nature 2017



A. Ommer

End- und Dickdarmzentrum Essen, Essen, Deutschland

Lokale Injektion mit Anti-TNF bei fistelndem analen Morbus Crohn

Originalpublikation

Adegbola SO, Sahnun K, Tozer PJ, Phillips RK, et al (2017) Review of local injection of anti-TNF for perianal fistulising Crohn's disease. *Int J Colorectal Dis* 32:1539–1544. <https://doi.org/10.1007/s00384-017-2899-0>

Hintergrund. Fistelnder perianaler Morbus Crohn findet sich bei einem Drittel aller Morbus-Crohn-Patienten mit und stellt einen beeinträchtigenden Sonderfall mit schlechten Langzeitergebnissen dar. Die Therapie mit dem Anti-Tumor-Nekrose-Faktor (anti-TNF) alpha scheint nach einem Jahr bei einem Drittel der Patienten eine anhaltende Remission zu bewirken. Eine anhaltende Therapie mit regelmäßiger systemischer Gabe beinhaltet neben großen Vorteilen für den Patient jedoch auch alle Risiken und Nebenwirkungen einer regelmäßigen Anwendung. Dies führte zur Überlegung einer lokalen Applikation, die erstmals im Jahr 2000 beschrieben wurde. In diesem Review untersuchten wir alle Publikationen über eine lokale anti-TNF-Therapie bei der Behandlung des fistelnden analen Morbus Crohn.

Methodik. Die bevorzugten Suchkriterien für systematische Reviews und Metaanalysen (PRISMA) wurden herangezogen für eine systematische Recherche in Medline und Embase mit den Stichwörtern „Fistula“, „anus“, „Crohn disease“, „influximab“ und „adalimumab“. Zusätzlich wurden freie Textrecherchen mit Stichworten wie „local injection“ und „Crohn's perianal disease“ durchgeführt.

Die Zusammenfassung der Studie ist die Übersetzung des englischen Abstracts der Originalpublikation.

Studien und Abstracts, die die lokale Injektion mit anti-TNF untersuchten, wurden in diesem Review berücksichtigt.

Ergebnisse. Sechs Pilotstudien mit insgesamt 92 Patienten wurden in diesem Review ausgewertet. Als Ergebnisse fanden sich überwiegend klinische Befunde, die ein komplettes oder partielles Ansprechen auf die Therapie beschrieben. Die Erfolgsrate im Kurzzeitverlauf variierte zwischen 40 und 100 %. Es wurden keine relevanten Komplikationen beschrieben, und die lokale Therapie wurde gut toleriert.

Schlussfolgerung. Es existieren derzeit nur wenige verlässliche Ergebnisse zu dieser Therapieoption. Die lokale Therapie mit anti-TNF erscheint sicher, aber die Erfolgsraten sind heterogen. Feste Therapiestandards und Langzeitergebnisse liegen nicht vor. Unser Review ergibt Hinweise auf eine mögliche Rolle dieser Therapie bei Patienten, bei denen eine systemische Therapie kontraindiziert ist. Wichtig ist ein standardisiertes Vorgehen und Darstellen von Ergebnissen, um eine bessere Interpretation der Daten zu ermöglichen.

Kommentar

Die vorliegende Arbeit aus England reiht sich in einen aktuellen Trend ein: Sobald auch nur 2 oder 3 Arbeiten zu einem Thema vorliegen, wird ein „Review“ erstellt. Dieses ist natürlich in Anbetracht der unüberschaubaren Flut von neuen Publikationen für den Leser hilfreich, andererseits erhöht aber auch ein Review die Qualität der vorliegenden Studien nur bedingt. Trotzdem gilt in der evidenzbasierten

Medizin unserer Zeit ein Review als wissenschaftlich hochstehend.

Ähnlich ist der Fall in der vorliegenden Arbeit. Im vorliegenden Review werden 6 Arbeiten herangezogen, wobei ein Abstract mit 9 Patienten und einer Nachbeobachtungszeit von 1 Monat als obsolet für die Auswertung anzusehen ist. Mit einer Ausnahme haben alle anderen Studien auch lediglich 11–15 Patienten eingeschlossen. Eine italienische Studie, die aber auch nur als Abstract publiziert ist, beschreibt die Ergebnisse von 33 Patienten mit einer akzeptablen Nachbeobachtungszeit von 7–14 Monaten. Interessanterweise findet sich hier die niedrigste Erfolgsrate von 40 %. Verwendet wurde Adalimumab. Auf den ersten Blick liegen hier somit 6 Arbeiten mit nur äußerst geringem wissenschaftlichem Wert vor. Insgesamt muss man die dem Review zugrunde liegende Evidenz somit nicht als niedrig, sondern als nicht vorhanden angesehen werden.

Keine Studie weist einen Vergleichsarm (z. B. Verwendung von Placebo oder Operation) auf. Nicht erwähnt ist weiterhin das Ausmaß des Fistelleidens: Handelt es sich um singuläre Fisteln, bei denen eine Operation durchaus als definitive Therapiealternative in Frage kommt, oder handelt es sich um ein ausgeprägtes anales Fistelsystem? Wie sieht es mit der Entzündungsaktivität des Rektums aus?

Sehr kritisch auch vor dem Hintergrund einer in Narkose durchgeführten Maßnahme ist die Tatsache zu werten, dass mindestens 2 und in einer Studie mehr als sechs 6 Anwendungen durchgeführt wurden.

Die Autoren kommen in der Tat auch zu einer sehr kritischen Schlussfolgerung bei schwacher Evidenzlage. Eine Indikation wird bei Patienten gesehen, die

eine Kontraindikation für die systemische Therapie ausweisen. Ich persönlich habe noch nicht viele Patienten gesehen, bei denen eine lokale Therapie einer systemischen vorzuziehen wäre.

Sehr kritisch, und in diesem Review nicht behandelt, sind aber auch die Kosten von ca. 900 € pro 100 mg (1 Ampulle) Infliximab als Originalpräparat zu sehen, auch wenn diese durch die Einführung der Biosimilars deutlich gesunken sind und noch sinken werden. Bei einer Ansprechrate (wir reden ja nicht unbedingt von einer Heilung) von realistisch maximal 40 % und Therapiekosten von meh-

renen Tausend Euro sollte die Indikation zur lokalen Anwendung von anti-TNF sehr kritisch gestellt werden.

Zusammenfassend stellt das vorliegende Review das vorhandene Wissen zur lokalen Applikation von anti-TNF durchaus umfassend dar. Fehlende Evidenz kann aber auch durch ein Review nicht erhöht werden. Interessant ist vor diesem Hintergrund insbesondere auch die geplante Einführung von Stammzellpräparaten zur lokalen Therapie von Crohn-Fisteln mit einem noch weitaus höheren Preis. Vor einer breiten Anwendung sind auch hier randomisierte

Studien zur Prüfung der Wirksamkeit zu fordern.

Korrespondenzadresse



Dr. A. Ommer

End- und Dickdarmzentrum
Essen
Rüttenscheider Str. 66,
45130 Essen, Deutschland
darmpraxis-essen@online.de

Interessenkonflikt. A. Ommer gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

coloproctology 2018 · 40:52–54
https://doi.org/10.1007/s00053-017-0216-6
Online publiziert: 7. Dezember 2017
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
Springer Nature 2017



G. Möslein

Zentrum für Hereditäre Tumorerkrankungen am Chirurgischen Zentrum, HELIOS Universitätsklinikum Wuppertal, Universität Witten/Herdecke, Wuppertal, Deutschland

Karzinomrisiko nach ileoanaler Pouchanlage

Originalpublikation

Anders M-C et al (2017) Long-term risk of cancer following ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis. *Journal of Crohn's and Colitis*:1–6. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx112> [Epub ahead of print]

Einleitung. In dieser Originalarbeit untersuchen die Autoren das Langzeitrisiko für eine Karzinomentwicklung nach Durchführung einer Proktokolektomie mit einer ileo-Pouch-analen Anastomose (IPAA) bei Patienten mit der Diagnose einer Colitis ulcerosa.

Hintergrund. Therapierefraktäre Patienten mit einer Colitis ulcerosa (CU) haben ein deutlich erhöhtes Karzinomrisiko. Das Therapiekonzept einer prophylaktischen Proktokolektomie hat das Ziel, das Karzinomrisiko gänzlich zu beseitigen. Im Interesse einer Vermeidung des endständigen Ileostomas hat sich die Wiederherstellung der Darmpassage mit einem ileoanalen Pouch durchge-

setzt, wobei residuale Schleimhaut in dem kurzen Rektumcuff oder der analen Transitionszone (auch nach einer Mukosektomie) verbleibt.

Das verbleibende Karzinomrisiko durch verbliebene Mukosa ebenso wie ein beschriebenes Neoplasierisiko im Pouch von 7 % in 20 Jahren [1] haben zu der umstrittenen Empfehlung einer regelmäßigen endoskopischen Untersuchung des Pouches geführt. Dabei wurde das beobachtete Karzinomrisiko in vorliegenden Untersuchungen bislang nicht mit einer Referenzpopulation in Beziehung gebracht.

Eine weitere Fragestellung, die hier berücksichtigt wird, ist das Risiko extraintestinaler Karzinome. Als Kollektiv ohne Selektionsbias und mit lückenlosem Follow-up in Bezug auf die Diagnose „Karzinom“ wurde die nationale Kohorte der CU-Patienten mit einer IPAA in Dänemark untersucht.

Material und Methoden. Personenbezogene Daten wurden über die indi-

viduelle Sozialversicherungsnummer der nationalen Kohorte abgefragt, und zwar zunächst für Personen nach IPAA. Die Inzidenz aller Karzinome wird in dem nationalen Dänischen Krebsregister lückenlos seit 1943 erfasst und kann mit der einzigartigen Sozialversicherungsnummer korreliert werden. Die Vergleichskohorte wurde durch ein Matching von Alter und Geschlecht nach dem Zufallsprinzip generiert. Dabei wurde das Datum der IPAA eines Patienten mit CU als Indexdatum für das Vergleichskollektiv gewählt. eingeschlossen wurden nach Bereinigung 1723 Patienten, die in einer vorangegangenen Studie bereits identifiziert und in dem Zeitraum von 1980–2010 operiert wurden [2].

Eine strukturierte Nachsorge der IPAA-Patienten erfolgte lediglich in einer Abteilung und entsprach 9,3 % ($n = 160$) der CU-Kohorte. Das Vergleichskollektiv unterlag keinen Vorsorgemaßnahmen, da das nationale Dänische Vorsorgeprogramm für Patienten zwi-

2.9.3 Follow-up

2.9.3.1. ECCO Statement 6F

In the absence of risk factors such as neoplasia and PSC, no specific pouch follow-up protocol is required in asymptomatic patients (EL 2)

Abb. 1 ◀ Diese Studie untermauert die aktuellen Empfehlungen von ECCO (European Crohns and Colitis Association)

schen 50–74 Jahren erst im März 2014 eingeführt wurde.

Pouch-Karzinome wurden definiert als diejenigen Karzinome, die in dem eigentlichen Pouch (Dünndarm) oder in der analen Transitionszone entstanden sind. Bei allen IPAA-Patienten mit einer Karzinomdiagnose wurden die Patientenakten gesichtet.

Ergebnisse. Die 1723 Patienten mit IPAA wurden zu 8615 Individuen gematched. Das mittlere Alter zu dem Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie war 33,1 J und 52 % waren männlich. Vor dem Einschlussdatum waren in der CU-Kohorte 2,1 % und in dem Vergleichskollektiv 1,0 % an einem Karzinom erkrankt. 20 (54 %) dieser Karzinome waren kolorektal.

Insgesamt 46 Patienten mit einer CU und IPAA wiesen eine primär sklerosierende Cholangitis (PSC) auf. Bei 261 IPAA-Patienten kam es zu einem Pouchversagen (155 Pouchexzisionen, 106 vorgeschaltete Stomata unter Belassen des Pouches). Fünf der insgesamt 10 IPAA-Patienten mit einem hepatobiliärem Karzinom litten an einer primär sklerosierenden Cholangitis (PSC).

Nach einem mittleren Follow-up von 12,9 Jahren wurde die Diagnose eines Pouchkarzinoms bei 2 (0,12 %) Patienten gestellt, was einer Inzidenzrate (IR) von 8,4 Fällen pro 100.000 Personenjahren (95 % Konfidenzintervall [CI] 2,1–33,5) entspricht. In dem Vergleichskollektiv wurden 38 gastrointestinale Karzinome diagnostiziert: 35 kolorektale und 3 Dünndarmkarzinome (IR = 32,7 pro 100.000 Personenjahren [95 % CI 23,8–45,0]). Ein Ausschluss der kolorektalen Karzinome führte zu einer IR von 2,6 Fällen pro 100.000 Personenjahren (95 % CI 0,8–8,0).

Das Risiko eines hepatobiliären Karzinoms war höher für CU-Patienten mit IPAA als in dem Vergleichskollektiv. Von den insgesamt 10 IPAA-Patienten bestand bei 5 die Diagnose einer PSC.

Das einzige extraintestinale Karzinom mit einer höheren Inzidenz als in dem Vergleichskollektiv war ein nicht-melanomassoziierter Hautkrebs.

Schlussfolgerung. Nur 2 Pouchkarzinome (0,12 %) wurden in der IPAA-Kohorte mit einer medianen Beobachtungsdauer von 12,9 Jahren diagnostiziert. In Anbetracht der sehr niedrigen Inzidenz kommen die Autoren zu der Schlussfolgerung, dass eine regelmäßige endoskopische Pouchnachsorge nicht gerechtfertigt ist. Als möglicher Confounder wird die sehr niedrige kolorektale Karzinomrate von nur 2,1 % vor der Indikation zu einer IPAA aufgeführt, da allgemein bei CU-Patienten mit einem vorangegangenen Karzinom vor IPAA eine weiterhin erhöhte intestinale Karzinominzidenz postuliert wird.

Kommentar

Das Setting, um diese Fragestellung zu untersuchen, ist beneidenswert ideal, mit einem seit 1943 bestehenden lückenlosen Krebsregister und einer einzigartigen Personenidentifikationsnummer, die eine entsprechende Korrelation zu allen anderen medizinischen Daten erlaubt.

Die Inzidenzrate von Pouchkarzinomen ist überraschend niedrig. Die Definition und das Suchkriterium in der Datenbank waren Karzinome im „Pouch“ oder in der analen Transitionszone. Es sind keine Informationen zu der zugrundeliegenden Operationsmethode beschrieben. Bei der Doublestapling-Methode, die sich weltweit in den vergangenen 2 Jahrzehnten durchgesetzt

hat, bleibt ein (wenn auch kurzer) Rektumrest (den es zu vermeiden gilt) von 1–2 cm meist erhalten. Wurden diese mit erfasst? Aufgrund der Überprüfung der Patientenakten aller IPAA-Patienten mit einer intestinalen Karzinomdiagnose muss wohl davon ausgegangen, dass tatsächlich auch diese evtl. auftretenden Karzinome aufgeführt sind.

In diesem Fall ist eine überraschend niedrige Karzinomrate in und um den Pouch zu verzeichnen. Zwar wird eine höhere Rate in zwei großen bevölkerungsbezogenen Studien aus den Niederlanden [1] und der Cleveland Clinic [2] von entsprechend 3,3 % und 2,4 % nach 20 Jahren beobachtet, allerdings handelte es sich teilweise um Patienten mit der Diagnose eines M. Crohn oder um ein Rezidiv eines vor IPAA diagnostizierten kolorektalen Karzinoms. Unbeachtet dieser methodischen Kritik sind diese zuvor publizierten Inzidenzraten zwar höher als in der aktuellen dänischen Studie, aber dennoch vergleichbar zu dem intestinalen Karzinomrisiko in der allgemeinen Bevölkerung.

Zu thematisieren ist das erhöhte hepatobiliäre Karzinomrisiko bei CU-Patienten, die nicht mit der IPAA an sich assoziiert ist, da diese keinen Effekt auf die Biochemie der Leber oder die klinische Erkrankungsaktivität aufweist [3].

Das erhöhte Risiko für nicht-melanomassozierte maligne Hauttumoren ist am ehesten mit einer Exposition zu Thiopurinen und einem nachweislich 6-fach erhöhten Risiko bei CU-Patienten korreliert. Da diese Tumoren erst nach einer medianen Beobachtungszeit von 13,3 Jahren auftreten, ist auch ein Detektionsbias (gehäufte Arztkontakte) nicht auszuschließen.

Eine Häufung maligner hämatologischer Erkrankungen, v. a. einer myeloischen Leukämie, wurde in der Vergleichsstudie nicht festgestellt. In Anbetracht der immunmodulatorischen Medikamente, denen CU-Patienten vor einer IPAA verabreicht werden, ist diese Beobachtung beruhigend.

Es bleibt aufgrund dieser Studienergebnisse zu fragen: Welche Nachsorge soll Patienten nach einer IPAA bei CU nahegelegt werden?

Aus onkologischer Sicht sind hepato-biliäre Karzinome auf jeden Fall deutlich häufiger als intestinale Karzinome. Wie diese Früherkennungsuntersuchungen zu gestalten sind, muss diskutiert und prospektiv validiert werden. Zwar stellt eine PSC eine erneut bestätigte Risikokonstellation für hepatozelluläre Karzinome dar, aber das genauso häufige Auftreten ohne PSC sollte eine unselektionierte Vorsorge und Früherkennung bei allen CU-Patienten nahelegen.

Insgesamt 261 von 1723 Patienten hatten in der Studie ein „Pouchversagen“, das in 155 Fällen zu einer Pouchexzision führte. Zu diesen Patienten liegen keine weiteren Informationen vor. Sicherlich war eine therapierefraktäre Pouchitis bei vielen davon das im Vordergrund stehende Problem. Hätte sich hier im Verlauf nicht doch ein Karzinom entwickeln können? Wie verhält es sich mit den 106 Patienten, die den Pouch noch in situ haben und bei denen ein Stoma vorgeschaltet wurde? Haben wir wirklich genügend Einschätzung bzgl. eines inflammatorisch-induzierten Karzinomrisikos bei Pouch-Patienten?

Fazit. Zwar bleiben einige Unwägbarkeiten, die dazu veranlassen sollten, Patienten mit einer IPAA prospektiv, am besten in einem europäischen Register zu dokumentieren. Die Lernkurve bei der IPAA ist nicht abgeschlossen, zumal durch die Etablierung eines taTME-Approaches („transanal total mesorectal excision“, taTME) für IPAA eine neue Ausgangssituation geschaffen wurde, die wahrscheinlich zu einer weiteren Reduktion der beobachteten Folgekarzinome und auch einer besseren Funktionalität (weniger Pouchversagen?) führen wird.

Diese Studie ist ein weiterer Beleg einer sehr niedrigen Karzinomrate bei IPAA und untermauert die Empfehlung der jüngsten ECCO Guidelines (**Abb. 1**; [7]). Die bei der Metaanalyse zugrunde gelegten Studien zu einer Pouchnachsorge von Hulten [4] und Kuiper [5] waren die Grundlage der ECCO-Empfehlung [6], nach denen man sich – auch nach dieser Publikation – weiter orientieren sollte.

Korrespondenzadresse



Prof. G. Möslein
Zentrum für Hereditäre
Tumorerkrankungen am
Chirurgischen Zentrum,
HELIOS Universitätsklinikum
Wuppertal, Universität
Witten/Herdecke
Heusnerstr. 40, 42283 Wup-
pertal, Deutschland
gabriela.moeslein@
helios-kliniken.de

Interessenkonflikt. G. Möslein gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Derikx LA, Kievit W, Drenth JP et al (2014) Dutch Initiative on Crohn and Colitis. Prior colorectal neoplasia is associated with increased risk of ileoanal pouch neoplasia in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 146:119–128.e1
2. Brandsborg S, Tøttrup A, Nicholls J, Laurberg S (2013) Restorative proctocolectomy in patients with ulcerative colitis: a cross-sectional Danish population study on function and quality of life. *Colorectal Dis* 15:e453–e461
3. Kariv R, Remzi FH, Lian L et al (2010) Preoperative colorectal neoplasia increases risk for pouch neoplasia in patients with restorative proctocolectomy. *Gastroenterology* 139:806–812, 812.e1-2
4. Cangemi JR, Wiesner RH, Beaver SJ et al (1989) Effect of proctocolectomy for chronic ulcerative colitis on the natural history of primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 96:790–794
5. Hulten L, Willen R, Nilsson O, Safarani N, Haboubi N (2002) Mucosal assessment for dysplasia and cancer in the ileal pouch mucosa in patients operated on for ulcerative colitis – a 30-year follow-up study. *Dis Colon Rectum* 45:448–452
6. Kuiper T, Vlug MS, van den Broek FJ, Tytgat KM, van Eeden S, Fockens P et al (2012) The prevalence of dysplasia in the ileoanal pouch following restorative proctocolectomy for ulcerative colitis with associated dysplasia. *Colorectal Dis* 14:469–473
7. ECCO Guidelines for UC (2015) European evidence based consensus on surgery for ulcerative colitis. *J Crohns Colitis*. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2014.08.012> (ECCO Guidelines/Consensus Paper)

Möchten Sie einen Beitrag einreichen?

Wir freuen uns, dass Sie unsere Zeitschrift *coloproctology* mitgestalten möchten.



Für folgende Rubriken können Manuskripte eingereicht werden:

- Übersichten
- Originalien
- Kasuistiken

Um Ihnen bei der Manuskripterstellung behilflich zu sein, haben wir für unsere Autoren ausführliche Autorenleitfäden und Musterbeiträge für die verschiedenen Rubriken zusammengestellt. Diese und weitere Hinweise zur Manuskripterstellung finden Sie online unter dem Menüpunkt „Hinweise für Autoren“ unter www.coloproctology.springer.de

Die Einreichung Ihres Manuskripts erfolgt über die Redaktion, die Ihnen ebenfalls bei weiteren Fragen zur Manuskriptgestaltung zur Verfügung steht:

Christiane Jurek
christiane.jurek@springer.com

Wir freuen uns auf Ihre Beiträge!

Ihre Redaktion von *coloproctology*