

Aus dem  
Charité Centrum für Chirurgische Medizin  
Klinik für Allgemein-, Visceral-, Gefäß- und Thoraxchirurgie  
Direktor: Professor Dr. J.M. Müller

## **Habilitationsschrift**

### **Kurz- und mittelfristiger Verlauf nach laparoskopischen und konventionellen Sigmaresektionen bei Divertikelerkrankung: Ergebnisse der prospektiv randomisierten Multizenterstudie LAPDIV-CAMIC**

Zur Erlangung der Lehrbefähigung  
für das Fach Chirurgie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät  
der Charité - Universitätsmedizin Berlin

von Dr. med. Wieland Raue

Eingereicht: 09. Juli 2012

Dekanin: Professorin Dr. med. A. Grütters-Kieslich

1. Gutachter: Professor Dr. med. H.D. Saeger

2. Gutachter: Professor Dr. med. Dr. h.c. H. Lippert

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b>	<b>4</b>
1.1 Die chirurgische Therapie der Divertikulitis	5
1.2 Laparoskopische Sigmaresektionen bei Divertikulitis	7
1.3 Entwicklung in der eigenen Klinik	9
1.4 Wissenschaftliche Evaluation der laparoskopischen Technik	11
1.5 Bedeutung der multizentrischen Studie	15
<b>2. Patienten und Methoden</b>	<b>17</b>
2.1 Zielkriterien	17
2.2 Ein- und Ausschlusskriterien	19
2.3 Ethische Belange und Einwilligungserklärung	22
2.4 Operationsverfahren und –techniken	22
2.4.1 Konventionelle Sigmaresektion	23
2.4.2 Laparoskopische Sigmaresektion	23
2.5 Operationserfahrung	24
2.6 Prä- und postoperative Behandlung	25
2.7 Statistik	26
2.7.1 Fallzahlberechnung	26
2.7.2 Interimsanalyse	27
2.7.3 Randomisierung	28
2.7.4 Präferenzgruppen	29
2.7.5 Statistische Auswertung	31

2.7.6 Datenerhebung und -erfassung	32
<b>3. Ergebnisse</b>	<b>34</b>
3.1 Ergebnisse der randomisierten Studie	36
3.2 Ergebnisse der prospektiven Beobachtungsstudie	43
<b>4. Diskussion</b>	<b>52</b>
4.1 Prospektive Beobachtungsstudie	52
4.2 Randomisierte kontrollierte Studie	54
<b>5. Zusammenfassung</b>	<b>79</b>
<b>6. Literaturverzeichnis</b>	<b>81</b>
<b>7. Danksagung</b>	<b>93</b>

Die in der folgenden Arbeit vorgestellte multizentrische randomisierte klinische Studie zu den Ergebnissen der laparoskopischen und konventionellen Operationstechnik bei Divertikelerkrankung des Kolons wurde an der Klinik für Allgemein-, Visceral-, Gefäß- und Thoraxchirurgie der Charité Berlin durch Herrn Professor Dr. med. Wolfgang Schwenk und den Autor dieser Arbeit konzipiert und geplant. Die praktische Durchführung erfolgte mit Unterstützung der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft für minimal-invasive Chirurgie (CAMIC). Der Autor dieser Habilitationsschrift war neben der Leitung des Studienzentrums der eigenen Klinik vor allem für die Datenprozessierung, Qualitätskontrolle sowie die Auswertung der gewonnenen Daten aller rekrutierenden Studienzentren und der daraus resultierenden Ergebnisse verantwortlich. Relevante Studienergebnisse wurden publiziert.(1,2)

## **1. Einleitung**

Die Zahl der Patienten mit einer komplizierten Divertikelerkrankung des Kolons nimmt in Nordamerika, Australien, Europa und damit auch in der Bundesrepublik Deutschland kontinuierlich zu.(3,4,5,6,7) Mit der Angleichung der Lebensweise ist auch in Asien eine deutliche Zunahme der Inzidenz zu beobachten, wobei hier vermehrt rechtsseitige Kolonabschnitte betroffen sind.(8) Während die überwiegende Mehrzahl der Patienten mit gesicherter Kolondivertikulose asymptomatisch bleiben, entwickeln ca. 10-25% eine therapiebedürftige Divertikulitis.(9) Des Weiteren nimmt die Inzidenz mit steigendem Lebensalter ebenfalls zu.(10)

Kolondivertikel entwickeln sich hauptsächlich im Bereich des Kolon sigmoideum, seltener im Kolon descendens oder anderen Kolonabschnitten.(11) Die Ausstülpungen finden sich in der Regel als Herniation der Laminae mucosa et submucosa im Bereich der Durchtrittsstellen der Vasa recta durch die Lamina muscularis propria coli. Damit handelt es sich um so genannte "falsche" oder Pseudodivertikel. Die Genese der Divertikelerkrankung ist bis heute nicht vollständig geklärt.(12) Eine Erhöhung des intraluminalen Druckes sowie eine gestörte Kolonmotilität scheinen hierbei eine entscheidende Rolle zu spielen.(13,14) Ballaststoffreiche Ernährung und körperliche Aktivität beschleunigen die Stuhlpassage und können protektiv auf die Divertikelentstehung wirken.(15,16) Zusätzliche altersbedingte Veränderungen des Kolonwandaufbaus mit Zunahme der Wanddicke und Verlust der Elastizität werden ebenfalls diskutiert.(17,18,19) Neuere Untersuchungen stellen genetisch determinierte Alterungsprozesse der des Kolonepithels und inflammatorische Prozesse in den Vordergrund der Divertikulitisentstehung.(20,21) Nikotinabusus scheint einen zusätzlichen Risikofaktor darzustellen.(22) Letztlich ist die Evidenz der vorliegenden Untersuchungen zur Divertikelentstehung und zur Entwicklung einer komplizierten Divertikelerkrankung bis heute gering.

### **1.1 Die chirurgische Therapie der Divertikulitis**

Während in frühen und unkomplizierten Stadien der Divertikelerkrankung des Dickdarmes die konservative Therapie im Vordergrund steht, stellen freie und gedeckte Perforationen, Stenosen, Fistelbildungen und

rezidivierende Divertikelblutungen unumstrittene Indikationen zur Resektion des befallenen Darmabschnittes dar.(23) Eine genaue präoperative Klassifikation der Erkrankung erlaubt die Stadieneinteilung nach Hansen und Stock, wohingegen die ebenfalls übliche Klassifikation nach Hinchey ausschließlich perforierte Divertikelerkrankungen einordnet.(24,25) In den meisten Fällen ist das Sigma durch eine Entzündung befallen, so dass die elektive chirurgische Therapie die Sigmaresektion mit einer Anastomose zwischen dem oberen Rektum und dem entzündungsfreien Kolon descendens darstellt. Darüber hinaus sollte das resezierte Segment mindestens 20-25cm lang sein, um eine Divertikulitisrezidivrate von weniger als 3% zu gewährleisten.(26,27) Die Weiterentwicklung der konventionellen Sigmaresektion und der perioperativen Behandlung hat dazu geführt, dass derartige elektive Operationen bei Divertikulitis mit einer Sterblichkeit von weniger als 2% durchgeführt werden.(28) Dagegen ist die notfallmäßige Therapie der perforierten Sigmadivertikulitis mit Peritonitis unterschiedlichen Schweregrades auch heute noch mit einer Letalität von 10-20% behaftet.(29) Allerdings beträgt die Quote lokaler Komplikationen (z.B. Wundheilungsstörungen, Abszesse, Insuffizienzen) auch nach elektiven konventionellen Sigmaresektionen etwa 15-20% und allgemeine Komplikationen (z.B. Pneumonie, Harnwegsinfekt, kardiovaskuläre Ereignisse) werden in 20-30% der Fälle beobachtet.(28,30)

Mit der Einführung minimal-invasiver Operationsverfahren in die Abdominalchirurgie wurden auch laparoskopische Techniken zur radikalen Resektion des befallenen Darmabschnittes bei der Divertikulitis entwickelt.

In prospektiven Untersuchungen wurde bewiesen, dass laparoskopische Sigmaresektionen bei Divertikulitis mit hoher Sicherheit durchgeführt werden können.(31) In prospektiven randomisierten Studien konnten klinisch relevante Vorteile im kurz und mittelfristigen Verlauf nach laparoskopischer kolorektaler Resektion gegenüber konventionellen Resektionen kolorektaler Karzinome nachgewiesen werden.(32,33,34,35) Dagegen fanden sich nur vereinzelt randomisierte, kontrollierte Studien (RCT), in die auch Patienten mit Sigmadivertikulitis eingeschlossen wurden.(36,37) Bis zum Beginn der hier vorgelegten Untersuchung lagen keine Daten randomisierter klinischer Studien zur laparoskopischen Operationstechnik ausschließlich bei Divertikelerkrankung vor. Zudem wurde die perioperative Behandlungsqualität der Patienten in den RCT bislang nicht ausreichend berücksichtigt. Dennoch stellt die Sigmaresektion auf Grund einer Divertikulitis im deutschlandweiten Register laparoskopischer kolorektaler Resektionen den häufigsten Eingriff dar.(38,31,39)

## **1.2 Laparoskopische Sigmaresektionen bei Divertikulitis**

In zahlreichen prospektiven unizentrischen Studien und in weltweit größten Operationsregistern laparoskopischer kolorektaler Resektionen konnte eindeutig nachgewiesen werden, dass elektive laparoskopische Resektionen bei Sigmadivertikulitis mit hoher Sicherheit durchgeführt werden können.(39,40) Dementsprechend stellt die Sigmadivertikulitis heute in Deutschland die häufigste Indikation zur laparoskopischen kolorektalen Resektion dar.(38) Um so überraschender ist es daher, dass

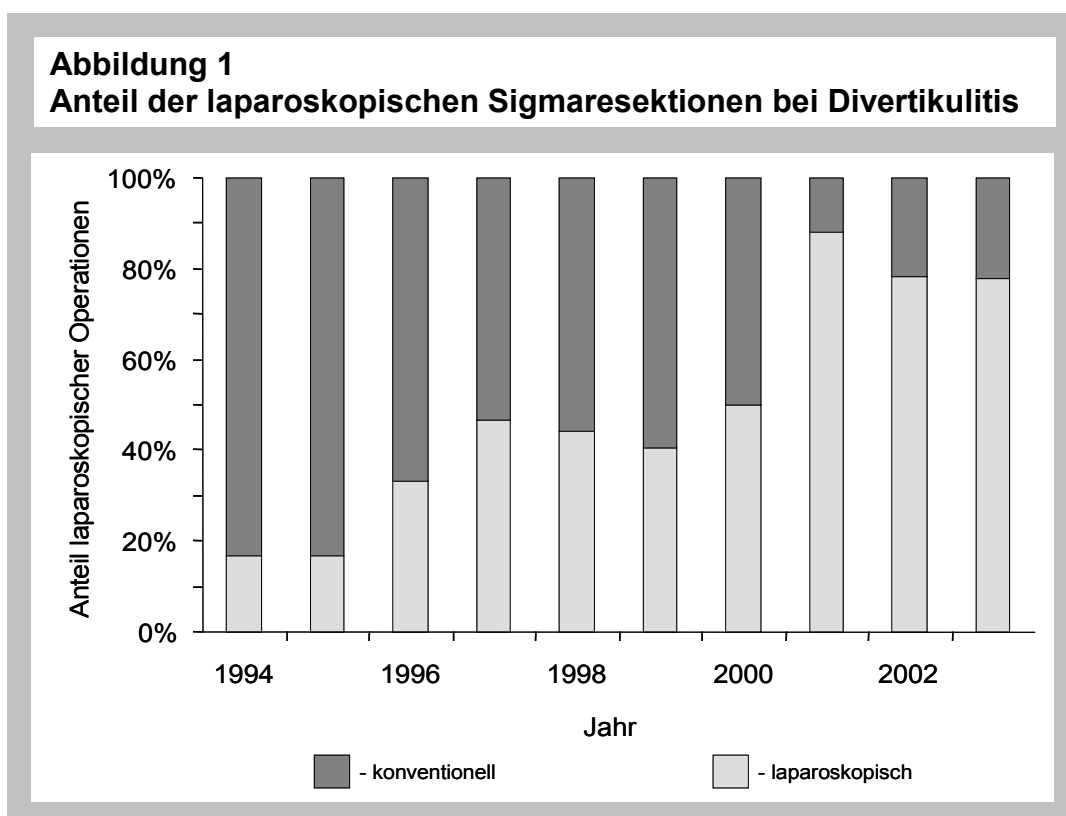
in einer systematischen Literaturanalyse nach den Vorschriften der Cochrane-Collaboration zwar insgesamt 25 RCT zum Vergleich laparoskopischer und konventioneller kolorektaler Resektionen identifiziert werden konnten, aber nur 2 dieser Studien Patienten mit Sigmaresektionen bei Divertikulitis beinhalteten.(41) Die Mehrzahl aller Studien hatte dagegen Patienten mit Karzinomen behandelt. In der Metaanalyse dieser Daten konnte festgestellt werden, dass die laparoskopische Resektion kolorektaler Karzinome im Vergleich zum konventionellen Eingriff zu einer Reduktion der allgemeinen und lokalen Komplikationsrate führt.(41) Die weiteren positiven Daten zum Einfluss der laparoskopischen Technik auf die postoperativen Schmerzen, Lungenfunktion, Ileusdauer und die inflammatorische Reaktion lassen vermuten, dass die minimal-invasive Operation zu einer geringeren postoperativen Beeinträchtigung der Lebensqualität führt. Tatsächlich konnte der positive Einfluss der minimal-invasiven Operationstechnik auf die Lebensqualität in einer kleineren unizentrischen Studie mit Karzinompatienten nachgewiesen werden.(42) Allerdings waren die Unterschiede in der Lebensqualität in einer multizentrischen Studie bei Karzinompatienten nur gering.(43) Die Beurteilung der tatsächlichen Vorteile der laparoskopischen Operation ist zudem durch die fehlenden oder ungenauen Angaben zur perioperativen Therapie in den vorliegenden RCTs erschwert. Daten aus klinischen Studien mit hohem Evidenzgrad zu potentiellen Vorteilen der laparoskopischen Kolonresektion (z.B. geringere Morbidität, schnellere postoperative Rekonvaleszenz) lagen bis zum Beginn der hier vorgestellten Studie nur



für Eingriffe bei maligner Grunderkrankung vor.(44,45,46) Gerade bei der Behandlung einer gutartigen Erkrankung wie der Divertikulitis mit hohem Behandlungserfolg durch die etablierte konventionelle Resektion kommt der postoperativen Morbidität und der Lebensqualität ebenso wie den mittelfristigen Folgen einer Laparotomie eine besondere Bedeutung zu.

### 1.3 Entwicklung in der eigenen Klinik

Seit 1994 werden in der Klinik für Allgemein-, Visceral-, Gefäß- und Thoraxchirurgie der Charité Campus Mitte laparoskopische Operationen bei nicht perforierter Divertikulitis durchgeführt. Mit zunehmender Ausbildung und Erfahrung der Operateure sank der Anteil konventioneller Operationen in den folgenden Jahren. (Abbildung 1)



Die bis dahin gewonnenen Daten zu laparoskopischen Resektionen kolorektaler Karzinome ließen eine Verbesserung der operationsbedingten Morbidität auch bei Divertikulitispatienten erwarten.(34,47,35) Mit der Einführung neuer multimodaler perioperativer Behandlungsmethoden zur Verringerung der Morbidität („Fast-track“-Behandlung) gewann die laparoskopische Technik als minimalinvasives Therapieverfahren zusätzliche Bedeutung. In der Folge konnte die Behandlungsdauer bei unverändert niedriger Morbidität gesenkt werden. (48) Im Zeitraum 1994-2004 sank die Krankenhausverweildauer der wegen einer nicht perforierten Sigmadivertikulitis operierten Patienten in unserer Klinik von 19 auf 7 Tage. Dabei konnte durch Optimierung der Behandlungsabläufe eine Verkürzung der präoperativen Hospitalisierung von 7 auf 2 Tage erreicht werden. Da dieser Wert bereits 2001 erreicht wurde, ist von einem relevanten Einfluss des 2003 eingeführten DRG-Systems nicht auszugehen. Die postoperative Krankenhausverweildauer sank nach klinikweiter Einführung des „Fast-track“-Behandlungskonzeptes von 11 Tagen im Jahr 1994 auf 5 Tage 2004.

Die Reduktion der Krankenhausverweildauer machte neben einer prospektiven Überwachung der Morbidität und Mortalität auch die konsequente Bestimmung der Patientenzufriedenheit mit der erfolgten Behandlung wünschenswert. Da bisher keine randomisierten klinischen Studien zu Unterschieden im postoperativen Verlauf nach laparoskopischer oder konventioneller Kolonresektion bei Sigmadivertikulitis vorlagen, konnte der Stellenwert der Operationstechnik auf die Patientenzufriedenheit und die Morbidität jedoch nicht

abschließend eingeschätzt werden. Zur Klärung dieser Fragen wurde durch die Klinik für Allgemein-, Visceral-, Gefäß- und Thoraxchirurgie der Charité Campus Mitte mit Unterstützung der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft für Minimal-Invasive Chirurgie (CAMIC) die hier vorliegende Multizenterstudie initiiert.

#### **1.4 Wissenschaftliche Evaluation der laparoskopischen Technik**

Während bei onkologischen Operationen die Rezidivquote und die Überlebensrate als die entscheidenden Kriterien für das neuartige Operationsverfahren gelten müssen, ist bei der Divertikulitis der kurz- und mittelfristige Vorteil von grundlegender Bedeutung. Bei der Indikationsstellung zur elektiven Sigmaresektion bei Divertikulitis stehen neben der Vermeidung lebensbedrohlicher Komplikationen im weiteren Spontanverlauf der Erkrankung die Reduktion erkrankungsbedingter Beschwerden (beispielsweise rezidivierende Unterbauchschmerzen) und die Verbesserung der Lebensqualität im Vordergrund.(30) Der Stellenwert der elektiven Sigmaresektion in der Therapie der Divertikulitis ist unmittelbar abhängig von der Wahrscheinlichkeit mit der postoperative Komplikationen auftreten. Je geringer die Komplikationsrate ist, desto eher kann die Indikation zur Operation der Divertikelerkrankung begründet werden. Dabei ist es imperativ, in systematischer Weise die Wertigkeit laparoskopischer Sigmaresektionen bei Divertikulitis zu untersuchen. Sie sollte in Anlehnung an die Evaluation neuartiger Pharmaka und die bereits erfolgende wissenschaftliche Untersuchung laparoskopischer Resektionen kolorektaler Karzinome in drei Phasen erfolgen,(49) wobei betont werden

muss, dass solch eine wissenschaftliche Evaluation bisher auch nicht für die konventionelle Operationsmethode vorgenommen wurde:

- In der Phase I sollte untersucht werden, ob eine laparoskopische Resektion unter anatomischen Gesichtspunkten tatsächlich technisch durchführbar ist. Es sollten standardisierte Operationsverfahren entwickelt werden. Aufgrund von anatomischen Studien konnte zweifelsfrei nachgewiesen werden, dass das Ausmaß der laparoskopischen Sigmaresektion dem der konventionellen Operation entspricht.(50,51) Zusätzlich wurden in diesem Modell standardisierte Operationskonzepte erarbeitet, die im Detail beschrieben,(52) und bereits umfassend in den klinischen Alltag eingeführt wurden.(53,39) Daher kann davon ausgegangen werden, dass das Operationsausmaß bei laparoskopischer Sigmaresektion dem des konventionellen Vorgehens entspricht. Damit ist die Phase I als abgeschlossen zu betrachten.
- In der Phase II sollte evaluiert werden, ob die standardisierte laparoskopische Kolonresektion verglichen mit offener Operation Vorteile für den Patienten im postoperativen Verlauf bietet. Die Einführung einer der Operationstechnik unter Preisgabe der bisher erreichten niedrigen Morbiditäts- und Mortalitätsraten wäre selbstverständlich nicht zu akzeptieren. Nur wenn klinisch relevante Vorteile nachweisbar wären, sollte die Methode in der nächsten Studienphase breit bei Patienten eingesetzt werden. Zur Überprüfung der postulierten Vorteile sollten retrospektive und nichtvergleichende prospektive Beobachtungsstudien sowie

nichtrandomisierte Kohortenstudien herangezogen werden.(49) Zum Zeitpunkt der Studienplanung lagen Daten aus einer großen Zahl von prospektiv und retrospektiv vergleichenden Studien vor.(54,55,56,57,58) Diese Untersuchungen wiesen auf Vorteile der laparoskopischen Operationstechnik hinsichtlich der postoperativen Morbiditätsrate, der Hospitalisierungszeit und der Rekonvaleszenz bei verlängerter Operationszeit hin. In randomisierten, kontrollierten Studien zur laparoskopischen und konventionellen Resektion kolorektaler Karzinome konnte ebenfalls bereits nachgewiesen werden, dass die laparoskopische Technik bei diesen Patienten zu Vorteilen im kurzfristigen postoperativen Verlauf führt. Die vorliegenden Daten zeigten, dass laparoskopische Resektionen kolorektaler Tumore im Vergleich zu konventionellen Resektionen mit einer verbesserten postoperativen pulmonalen Funktion, einer Reduktion der Schmerzen, einer Verkürzung der Ileusdauer, einer geringer ausgeprägten Fatigue, einer geringeren Reaktion des humoralen Immunsystems und einer kurzfristigen Verbesserung verschiedener Lebensqualitätsaspekte einhergehen. Die randomisierten Studien bei Patienten mit kolorektalen Karzinomen unterstützen somit den Eindruck, dass bei elektiver laparoskopischer Resektion der Sigmadivertikulitis klinisch relevante postoperative Vorteile im Vergleich zur konventionellen Resektion für folgende Parameter erwartet werden können: bessere Lungenfunktion, weniger Schmerzen, kürzere Dauer des Ileus, schnellere Rekonvaleszenz.(44,59,45,46,60) Kritisch

anzumerken ist jedoch, dass die perioperative Behandlung der Patienten (Anästhesie, Analgesie, Mobilisation, Kostaufbau etc.) in den meisten Studien nicht optimiert wurde. Angesichts der Fülle der verfügbaren Daten und dem Vorliegen einer Metaanalyse kann auch die Phase II als abgeschlossen betrachtet werden.(61)

- In der Phase III sollte in größeren multizentrischen Studien festgestellt werden, ob die kurz- und mittelfristigen Ergebnisse der laparoskopischen Sigmaresektion bei einer Divertikulitis nicht schlechter, sondern eher besser wären als die der konventionellen Chirurgie. Dabei kommt der Beurteilung der postoperativen Lebensqualität eine besondere Bedeutung zu. Weiterhin sind die Raten allgemeiner und lokaler Komplikationen bei der Einführung der neuen Technik zur Behandlung einer benignen Erkrankung von derart hoher Wichtigkeit, dass sie in einer multizentrischen Studie überprüft werden sollten. Zukünftige Studien werden daher untersuchen müssen, ob die vermeintlichen pathophysiologischen Vorteile der laparoskopischen Technik auch bei optimierter perioperativer Therapie aller Patienten zu einer Verbesserung der kurz- und mittelfristigen postoperativen Lebensqualität der Patienten mit Divertikulitis führen. Daten derartiger prospektiv randomisierter klinischer Studien lagen zum Zeitpunkt der Planung der hier vorgelegten LAPDIV-CAMIC-Studie nicht vor.

## **1.5 Bedeutung der multizentrischen Studie**

Daten aus prospektiv-randomisierten Studien belegten, dass die laparoskopische Resektion bei kolorektalen Karzinomen klinisch relevante Vorteile im kurz- und mittelfristigen Verlauf gegenüber konventionellen Resektionen aufweist.(41) Die vorliegenden Daten prospektiv randomisierter Studien zur postoperativen Lebensqualität waren dagegen widersprüchlich, wurden nicht unter Beachtung definierter perioperativen Therapieprotokolle erarbeitet und betrafen nahezu ausschließlich Patienten mit kolorektalen Karzinomen.(37,36,42,43) Auf Grund der gewonnenen Daten konnte aber vermutet werden, dass nach laparoskopischer Sigmaresektionen bei Divertikulitis die Morbidität geringer und die Lebensqualität günstiger sein könnte als nach konventionellen Resektionen. Aus der Fülle der Veröffentlichungen von Fallserien und nichtrandomisierten Studien war ersichtlich, dass laparoskopische Resektion bei Sigmadivertikulitis mit geringer Komplikationsrate in vielen Zentren durchgeführt wurde. Die laparoskopische Methode war damit kein experimentelles Verfahren mehr, sondern sie wurde unter der Prämisse einer besseren operativen Versorgung des Patienten eingesetzt, da sie nach Ansicht der verantwortlichen Ärzte Vorteile zu bieten hatte. Ungeklärt war, inwieweit die neue Technik die postoperative Morbidität senken konnte und ob sie zu einer tatsächlichen Verbesserung der postoperativen Lebensqualität führte. Da die laparoskopische Resektion bei Sigmadivertikulitis nur empfohlen werden kann, wenn die Morbidität und Letalität nicht schlechter, die postoperative Lebensqualität aber besser als die der konventionellen

Technik ist, wurde eine prospektiv-randomisierte Multizenterstudie zur Überprüfung dieses Sachverhaltes als notwendig erachtet. Zusätzlich würde die hohe Fallzahl auch ein endgültiges Urteil darüber erlauben, ob die Komplikationsrate und Sterblichkeit nach laparoskopischer Operation geringer ist als nach konventioneller Resektion. Die bisherigen prospektiven Studien konnten aufgrund der geringen Fallzahlen und des weitestgehenden Ausschlusses der Patienten mit Divertikulitis diese Frage nicht beantworten. Da die Divertikulitis eine häufige Erkrankung mit zunehmender Inzidenz ist, könnte diese weniger invasive Operationstechnik eine bedeutende Verbesserung in der Behandlung dieser Erkrankung bedeuten. Eine schnellere Rekonvaleszenz und eine möglicherweise sogar bessere Prognose bedeuten für die häufig älteren Patienten eine deutliche Verbesserung ihrer Lebensqualität und auch eine Verminderung der zu erwartenden Gesamtkosten für die Gesellschaft.



## **2. Patienten und Methoden**

Die vorliegende Untersuchung wurde als deutschlandweite multizentrische randomisierte klinische Parallelgruppenstudie konzipiert. Die Hypothese der Studie lautete, dass die laparoskopische Technik in der operativen Behandlung der Sigmadivertikulitis im Vergleich zur konventionellen Chirurgie zu einer Verbesserung der postoperativen globalen Lebensqualität führt. Die zu widerlegende Nullhypothese besagte daher, dass nach den beiden Operationstechniken kein Unterschied besteht.

### **2.1 Zielkriterien**

Das Hauptzielkriterium der Studie war die skalierte globale postoperative Lebensqualität nach 30 Tagen, gemessen mit dem Lebensqualitätsfragebogen EORTC-QLQ-C30 v3.

Nebenzieldkriterien waren die Lebensqualitätsdimensionen (physische, emotionale, soziale, kognitive und Rollenfunktion) nach 30 Tagen. Weitere Nebenzieldkriterien waren die skalierte globale Lebensqualität und die weiteren Lebensqualitätsdimensionen nach 7 Tagen, sowie 3 und 12 Monaten. Zusätzlich erfolgte die Registrierung der postoperativen Schmerzen während der ersten 8 postoperativen Tage an Hand einer visuellen Analogskala. Intraoperative Komplikationen, die benötigte Schnitt-Naht-Zeit und Anzahl und Grund für Konversionen wurden dokumentiert. Weiterhin wurden die Mortalität innerhalb von 12 Monaten sowie die allgemeine und spezielle postoperative Morbidität detailliert erfasst (Tabelle 1). Dabei wurden Anastomoseninsuffizienzen,

intraabdominelle/pelvine Abszesse, sowie jeder Grund für eine Revisionsoperation als schwere Komplikation gewertet.

**Tabelle 1**  
**Definition der postoperativen Komplikationen**

<b>Chirurgische Komplikation</b>	<b>Definition</b>
Wundheilungsstörung	Veränderung der Wunde mit Rötung und Entleerung von serösem, trübem oder putridem Sekret, die eine Therapie erforderlich macht.(60)
Transfusionspflichtige Nachblutung	Postoperative Veränderung des Blutbildes, die zur Substitution mit einem oder mehr Erythrozytenkonzentraten führt.
Operationspflichtige Nachblutung	Postoperative Nachblutung, die operativ Versorgung erforderlich
Operationspflichtiger Ileus	Operative Intervention auf Grund eines Ileus
Postoperative Darmatonie	Postoperative Darmfunktionsstörung mit möglichem Meteorismus, Nausea und Erbrechen. Konservative Behandlung
Operative Revision einer Anastomoseninsuffizienz	Klinische und radiologische Zeichen einer operationspflichtigen Anastomoseninsuffizienz.
Anastomoseninsuffizienz, konservativ	Anastomoseninsuffizienz, konservative Therapie ausreichend.
Sonstige chirurgische Komplikationen	Sonstige Interventionen konservativer oder operativer Art bedingt durch den operativen Primäreingriff.
<b>Allgemeine Komplikation</b>	<b>Definition</b>
Kardiale Komplikation	Alle postoperativ neu aufgetretenen therapiebedürftigen kardialen Störungen oder therapiebedürftige Verschlechterungen vorbekannter kardialer Erkrankungen
Pneumonie	Klinische Zeichen und radiologischer Nachweis einer Pneumonie mit nachfolgender therapeutischer Konsequenz
Nierenfunktionsstörung	Postoperativ passagerer oder permanenter Anstieg des Kreatinin um mehr als >1mg/dl vom präoperativen Ausgangswert
Beinvenenthrombose	Duplexsonographischer / phlebographischer Nachweis mit entsprechender Therapie
Harnwegsinfektion	Klinische Zeichen des Harnwegsinfektes und positiver Urinbefund (Bakteriurie und Leukozyturie)
Sonstige allgemeine Komplikation	Sonstige ärztliche Interventionen konservativer oder operativer Art auf Grund allgemeiner postoperativer Komplikationen

## **2.2 Ein- und Ausschlusskriterien**

Alle Patienten, die sich in den an der Studie teilnehmende Kliniken zur Behandlung einer komplizierten Sigmadivertikulitis vorstellten, wurden registriert und die Aufnahme in die LAPDIV-CAMIC-Studie geprüft. Eingeschlossen wurden alle Patienten, die sich auf Grund einer Divertikelerkrankung im Stadium II oder III (Tabelle 2) nach Hansen/Stock(24) einer standardisierten Sigmaresektion nach elektiver Vorbereitung unterzogen.

Die Indikation zur Operation wurde dabei durch die behandelnden Chirurgen der jeweiligen Studienklinik gestellt.

Patienten mit einem manifesten Darmverschluss, floridem intraabdominellen Abszess oder Sepsis, Fistelbildung zu benachbarten Organen oder frei perforierter Divertikelerkrankung Stadium IV wurden von der Studienteilnahme ausgeschlossen.

Im Falle eines parakolischen Abszesses (Stadium IIb) erfolgte nach Entscheidung des Chirurgen der jeweiligen Studienklinik eine konservative Therapie und interventionelle Abszessdrainage. Nach Rückbildung des Abszesses und der Möglichkeit einer elektiven Operationsvorbereitung wurden diese Patienten in die Studie aufgenommen und im entzündungsfreien Intervall operiert. Die Dauer dieses Intervalls und damit die Durchführung einer elektiven oder frühelektiven Operation wurde durch die jeweilige Studienklinik festgelegt.

**Tabelle 2**  
**Stadieneinteilung der Divertikelerkrankung nach Hansen/Stock**

Definition	Therapie
<b>0</b> Asymptomatische Divertikulose, Zufallsbefund	
<b>I</b> Blande Divertikulitis auf das Pseudodivertikel beschränkte Entzündung	Empfehlung zur ballaststoffreichen Ernährung, konservative Therapie
<b>II</b> Akute Divertikulitis	
<b>IIa</b> Phlegmonöse Divertikulitis Entzündung des perisigmoidalen Fettgewebes, im CT sichtbar, kein perikolischer Abszess.	Abhängig vom klinischen Bild: akut Antibiose, ggf. parenterale Ernährung. In Abhängigkeit vom Risikoprofil des Patienten Indikation zur frühelektiven oder elektiven Resektion im entzündungsfreien Intervall.
<b>IIb</b> Abszedierende Divertikulitis Gedeckte Perforation von Pseudodivertikeln, Ausbildung eines perikolischen Abszesses	Abhängig vom klinischen Bild: akut Antibiose, parenterale Ernährung, ggf. interventionelle Abszessdrainage. In Abhängigkeit vom Risikoprofil des Patienten: Indikation zur frühen elektiven Resektion im entzündungsfreien Intervall.
<b>III</b> Chronisch-rezidivierende Divertikulitis, Irreversible Veränderungen der Kolonwand	In Abhängigkeit vom Risikoprofil des Patienten: Indikation zur frühelektiven oder elektiven Resektion im entzündungsfreien Intervall.
<b>IV</b> Perforierte Divertikulitis Freie Perforation von Divertikeln mit radiologischem Nachweis freier Luft	Sofortige Laparotomie, Resektion, in Abhängigkeit von Lokalbefund und Risikoprofil Resektion und Anastomose mit Ileostoma / Diskontinuitätsresektion

Extrem adipöse Patienten mit einem body mass index (BMI = Körpergewicht [kg] / Körpergröße[m]<sup>2</sup>) von mehr als 34kg/m<sup>2</sup> wurden von der Studienteilnahme ausgeschlossen, da ein vollständig

laparoskopisches Operationsverfahren auf Grund der eingeschränkten Operabilität für die meisten Fälle als nicht durchführbar angesehen wurde. Des Weiteren wurden Patienten ausgeschlossen, bei denen der Verdacht auf ein simultanes Kolonkarzinom bestand. Zusammenfassend erfolgte ein Ausschluss von der Studienteilnahme beim Vorliegen folgender Kriterien: (Tabelle 3)

**Tabelle 3**  
**Ausschlusskriterien der LAPDIV-CAMIC-Studie**

- 1 Manifester Dickdarmileus
- 2 Interventionell nicht therapierbarer intraabdomineller Abszess oder Sepsis
- 3 Verdacht auf Fistelbildung in die Nachbarorgane
- 4 Freie Perforation mit Peritonitis
- 5 Verdacht auf simultanes kolorektales Karzinom
- 6 Body Mass Index (Gewicht [kg] / (Körpergröße [m])<sup>2</sup>) größer 34 kg/m<sup>2</sup>
- 7 Thrombozytopenie <60.000 / µl
- 8 Thromboplastinzeit <50%
- 9 Andere bekannte Koagulopathien
- 10 Regelmäßige Nachsorgeuntersuchungen nicht möglich
- 11 Jünger als 18 Jahre
- 12 Schwangerschaft
- 13 Verständnisschwierigkeiten, die eine Beantwortung des Lebensqualitätsfragebogens unmöglich machen

### **2.3 Ethische Belange und Einwilligungserklärung**

Das Studienprotokoll wurde durch die Ethikkommission der Charité Universitätsmedizin Berlin überprüft und die Durchführung genehmigt (Nr. 2059/Si285). Zusätzlich wurde durch jede teilnehmende Klinik das Votum der jeweils zuständigen Ethikkommission eingeholt. Entsprechend den Forderungen des International Committee of Medical Journal Editors wurde die LAPDIV-CAMIC-Studie vor Beginn der Rekrutierungsphase international registriert (ISRCTN 55776829). Alle teilnehmenden Patienten wurden ausführlich über die Durchführung und Inhalte der Studie aufgeklärt und unterzeichneten eine schriftliche Teilnahmeerklärung. Die teilnehmenden Ärzte verpflichteten sich zur strikten Einhaltung der Grundsätze der Good Clinical Practice sowie der Deklaration von Helsinki. Planung und Darstellung der Studienergebnisse erfolgte gemäß den CONSORT-Empfehlungen für randomisierte klinische Studien.(62,63)

### **2.4 Operationsverfahren und –techniken**

Bei allen Patienten wurde eine Sigmaresektion mit primärer Deszendorektostomie durchgeführt. Sowohl für die laparoskopische wie auch die konventionelle Operation galten folgende Resektionsprinzipien: periphere oder zentrale Ligatur der Arteria mesenterica inferior, Entfernung des gesamten Kolon sigmoideum und Anlage der Deszendorektostomie im oberen Rektum. Die Länge des Resektats sollte möglichst 25cm und in keinem Fall weniger als 20cm betragen und die orale Resektionslinie im entzündungsfreien Kolon liegen. Bei Resektaten von weniger als 25cm Länge (gemessen am frischen, nicht aufgespannten

Präparat) musste im histologischen Gutachten die Entzündungsfreiheit der proximalen Resektionslinie nachgewiesen werden. Die proximale Ausdehnung der entzündungsfreien Divertikulose wurde bei der Festlegung der Resektionsgrenzen nicht beachtet. Reizlose proximal gelegene Divertikel verblieben in situ. Bei weiter nach proximal reichender Entzündung wurde die Indikation zur Hemikolektomie durch die Chirurgen der jeweiligen Studienklinik gestellt. Eine Mobilisation der Flexura lienalis coli wurde nicht obligat durchgeführt, sondern erfolgte entsprechend der Entscheidung des jeweiligen Operators im Einzelfall zur sicheren Anlage einer spannungsfreien primären Anastomose. Die Technik der Anastomosierung blieb der jeweiligen Studienklinik vorbehalten.

#### **2.4.1 Offene Sigmaresektion (OSR)**

Die konventionelle, also offene Resektion wurde entweder über eine Mittellinienlaparotomie, einen Paramedianschnitt oder transversale Zugänge vorgenommen. Die Entscheidung über den Zugangsweg und den Ablauf des Eingriffes lag dabei im Ermessen des jeweiligen Operators. Es musste allerdings sichergestellt sein, dass das oben definierte Ausmaß der Resektion eingehalten wurde. Die Art des Zugangs und die Länge der notwendigen Inzision wurden für jeden Patienten dokumentiert.

#### **2.4.2 Laparoskopische Sigmaresektion (LSR)**

Die laparoskopische Resektion erfolgte gemäß den Standards der jeweiligen Klinik in der üblichen 4- bzw. 5-Trokartechnik. Das

Resektionsausmaß entsprach dem der konventionellen Technik. Zusätzlich war gefordert, dass bei der Bergung des Präparates beziehungsweise dessen Vorverlagerung der Keimverschleppung durch Verwendung einer Schutzfolie oder eines Bergebeutels vorgebeugt wurde. Falls eine laparoskopisch begonnene Operation sich während des Eingriffs als nicht durchführbar erwies, wurde zum konventionellen Verfahren konvertiert. So genannte handassistierte laparoskopische Eingriffe waren nicht vorgesehen und wurden als Konversion gewertet.

## **2.5 Operationserfahrung**

Grundsätzliche Voraussetzung für die Teilnahme einer Klinik an der LAPDIV-CAMIC-Studie war die Erfahrung über 60 oder mehr durchgeführte linksseitige laparoskopische Kolon- und/oder Rektumresektionen. Alle Operationen wurden durch die vom Studienzentrum gemeldeten verantwortlichen Operateure selber durchgeführt oder vom verantwortlichen Operateur assistiert. Als verantwortlicher Operateur hatte sich eine Fachärztin / ein Facharzt für Chirurgie mit einer Erfahrung von mehr als 20 eigenverantwortlich durchgeführten laparoskopischen linksseitigen Kolonresektionen oder Rektumresektionen qualifiziert. Alle teilnehmenden Kliniken erbrachten vor Beginn der Patientenrekrutierung den Nachweis einer adäquaten Operationstechnik bei laparoskopischen Kolonresektionen. Dafür wurde ein entsprechender Eingriff ungeschnitten videodokumentiert und der Studienleitung demonstriert.



## **2.6 Prä- und postoperative Behandlung**

Für die Aufnahme in die LAPDIV-CAMIC-Studie war der Nachweis einer Divertikelerkrankung im Stadium II/III nach Hansen/Stock obligat. Diese wurde durch eine Computertomographie des Abdomens gesichert. Zusätzlich erfolgte eine endoluminale Beurteilung zum sicheren Ausschluss einer malignen Zweiterkrankung durch eine vollständige Koloskopie oder virtuelle Kolonographie. Alternativ war die Kombination aus einer Sonographie des Abdomens und einer konventionellen Doppelkontrastkolonographie zur Diagnosesicherung freigestellt.

Die präoperative Operationsvorbereitung, insbesondere die Durchführung einer präoperativen orthograden Darmspülung sowie das Nüchternheitsintervall wurde von der jeweiligen Studienklinik festgelegt. Die Vorbereitung war dabei für beide Studiengruppen identisch. Zur Abschätzung der individuellen Risiken wurden alle Begleiterkrankungen und die Erkrankungsschwere in Form der Klassifikation der American Society of Anesthesiologists ASA erfasst.

Die Narkosetechnik und die postoperative Behandlung erfolgten nach den Standards der jeweiligen Klinik. Dabei wurde die Behandlung für beide Studiengruppen identisch durchgeführt. Grundlegende Eckpunkte der postoperativen Therapie wie Art und Durchführung der Analgesie und des Kostaufbaus wurden sorgfältig dokumentiert.

## 2.7 Statistik

### 2.7.1 Fallzahlberechnung

Der Fallzahlschätzung für die LAPDIV-CAMIC-Studie wurde eine randomisierte klinische Studie zum Unterschied der postoperativen Lebensqualität nach Kolonresektionen auf Grund einer Karzinomerkrankung zu Grunde gelegt. In dieser Untersuchung zeigte sich in der laparoskopisch operierten Gruppe ein Vorteil hinsichtlich der globalen Lebensqualität gemessen mit der skalierten EORTC-QLQ-C30-Skala am 30. postoperativen Tag.(42) Ausgehend von diesen Daten ließe sich bei einer Fallzahl von 302 Patienten in jeder Studiengruppe ein Unterschied von 8 Punkten der skalierten globalen Lebensqualität in einem zweiseitigen Test bei einem Signifikanzniveau von 1% und gleichzeitiger Power von 90% nachweisen. Bei einer geschätzten drop-out Rate von 15% müssten insgesamt 710 Patienten rekrutiert werden.

Bei einer effektiven Fallzahl von 300 laparoskopisch und 300 konventionell operierten Patienten ließen sich mit Irrtumswahrscheinlichkeiten von  $\alpha=1\%$  Unterschiede für die sekundären Endpunkte mit der nachfolgend angegebenen Power sichern:

1. Rate aller postoperativer Komplikationen: 25% versus 15%, Power 69%.
2. Rate allgemeiner postoperativer Komplikationen: 18% versus 8%, Power 86%.
3. Rate lokaler postoperativer Komplikationen: 12% versus 6%, Power 73%
4. Rate von Narbenhernien ( $\alpha =5\%$ ): 15% versus 7,5%, Power 72%

Alle Unterschiede, die zwischen den Gruppen mit der genannten Fallzahl nachgewiesen werden könnten, sind klinisch relevant und würden eine deutliche Verbesserung in der Behandlung der komplizierten Sigmadivertikulitis bedeuten.

An der Studie sollten mindestens 15 Kliniken teilnehmen, die ungefähr 40 Patienten mit komplizierter Divertikelerkrankung des Sigmas im Jahr operieren. Unter der Annahme, dass 50 Prozent dieser Patienten in die Studie aufgenommen werden könnten, wären zwei Jahre für die Rekrutierung notwendig. Die Rekrutierungsphase sollte daher mindestens 2 Jahre und höchstens 3 Jahre dauern. Der geplante Nachbeobachtungszeitraum betrug 12 Monate.

### **2.7.2 Interimsanalyse**

Eine Interimsanalyse war nach der Rekrutierung von 400 randomisierten Patienten geplant, um die Studie dann abzubrechen, wenn zu diesem Zeitpunkt bereits ein signifikanter Unterschied ( $p < 0.01$  im zweiseitigen Test) in der skalierten globalen Lebensqualität oder der Mortalität nachweisbar wäre. Weiterhin sollte die Rekrutierung in die Studie abgebrochen werden, wenn nach dreijähriger Rekrutierungsphase abzusehen war, dass die erforderliche Fallzahl nicht erreicht werden konnte. Darüber hinaus sollte die Rekrutierung abgebrochen werden, wenn während der Rekrutierungsphase andere prospektiv-randomisierte Studien vorgelegt wurden, die einen eindeutigen Vorteil hinsichtlich einer der beiden untersuchten Operationstechniken ergaben.

### **2.7.3 Randomisierung**

Nach eingehender Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien und gegebener Einwilligung in die Studienteilnahme erfolgte die randomisierte Zuordnung entweder zu dem konventionellen oder dem laparoskopischen Arm der LAPDIV-CAMIC-Studie (Abbildung 2).

Die Zuordnungswahrscheinlichkeit zu beiden Gruppen betrug als symmetrische Randomisierung 1:1. Stratifizierungsmerkmale waren die jeweilige Studienklinik, das Alter (<50, 50-75 und >75 Jahre), der Body Mass Index ( $BMI < 26$  und  $BMI \geq 26 \text{ kg/m}^2$ ), das Geschlecht, das Stadium der Erkrankung nach Hansen/Stock (Stadium II und III) und der verantwortliche Operateur der jeweiligen Klinik.

Zur Sicherstellung der Gleichverteilung der Stratifizierungsmerkmale erfolgte die Patientenzuordnung für jede Studienklinik getrennt nach der Methode der Minimierung. Dabei wurde der Patient unter Berücksichtigung der weiteren Stratifizierungsmerkmale der konventionellen oder laparoskopischen Studiengruppe zugeordnet. Die Durchführung und detaillierten Registrierung aller Patientenzuordnungen erfolgte für alle Kliniken im zentralen Studiensekretariat per Computer unter Verwendung des Randomisierungsprogrammes RandomA® (Fa. HaSoTec, Rostock).

Die Randomisierung wurde nach der Aufnahme des Patienten die Studie und nach Abschluss der operationsvorbereitenden Maßnahmen vorgenommen. Das Ergebnis der Zuordnung wurde dem verantwortlichen Operateur bzw. dem studienverantwortlichen Arzt der jeweiligen Klinik telefonisch mitgeteilt. Die Mitarbeiter des zentralen Studiensekretariats

waren nicht in die Patientenbetreuung eingebunden. Weder teilnehmende Patienten noch die behandelnden Ärzte wurden gegen das Zuordnungsergebnis und damit die durchzuführende Operationstechnik geblindet.

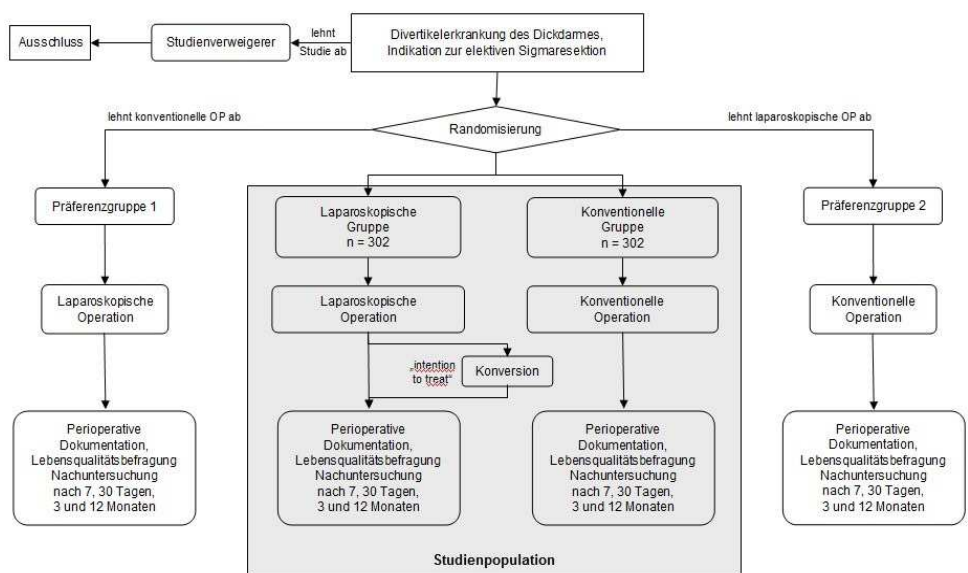
#### **2.7.4 Präferenzgruppen**

Nicht immer gelingt es im Rahmen klinischer Studien alle Patienten, welche die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllen, für die Teilnahme an einer randomisierten Studie und insbesondere eine zufällige Interventionszuordnung zu gewinnen. Im Rahmen der LAPDIV-CAMIC-Studie sollten neben den beiden randomisierten Patientengruppen auch jene Patienten registriert und nachuntersucht werden, die eine der beiden Operationstechniken präferierten. Patienten, welche auf einer laparoskopischen Operation bestanden (Präferenzgruppe 1), konnten laparoskopisch operiert werden und damit in der von ihnen bevorzugten Technik reseziert werden. Ebenso konnten Patienten auf Wunsch konventionell operiert werden (Präferenzgruppe 2). Beide Präferenzgruppen wurden in gleicher Form nachbeobachtet, wie Patienten, deren Operationstechnik gemäß der randomisierten Zuordnung erfolgte. Die Daten dieser Präferenzgruppen wurden in zwei gesonderten Gruppen zusammengefasst und analysiert. Der Umfang dieser Gruppen wurde vom Studiendesign nicht vorgegeben. Patienten, die nach der Randomisierung eine Präferenz äußerten, wurden aus dem Randomisierungsprotokoll ausgeschlossen, rerandomisiert und in den jeweiligen Präferenzgruppen

analysiert. Ihre Daten beeinflussten damit nicht die weitere Randomisierung nachfolgender Patienten.

Patienten der Präferenzgruppen wurden nicht in die Rekrutierungszahl der randomisierten Gruppen aufgenommen. Die geplante Fallzahl von 710 zu rekrutierenden Patienten vergrößerte sich also um die Anzahl der Patienten in den Präferenzgruppen. Der Anteil der Patienten in den Präferenzgruppen sollte geringer als 25% aller rekrutierter Patienten sein. Das bedeutet, dass mindestens 75% aller Patienten eines Studienzentrums randomisiert werden sollten.

**Abbildung 2  
Ablauf der Studie**



### **2.7.5 Statistische Auswertung**

Die korrekte Registrierung der Patienten, die Randomisierung und das Datenmanagement werden von der Universitätsklinik für Chirurgie der Charité in Kooperation mit den anderen Studienkliniken gewährleistet. Die statistische Betreuung der Studie wurde gemeinsam mit der Studienzentrale in Berlin durch die Biochemische & Experimentelle Abteilung des II. Chirurgischen Lehrstuhls der Universität zu Köln (Direktor: Prof. Dr. E. Neugebauer) übernommen und war damit für die Qualitätskontrolle und die Datenanalyse mitverantwortlich.

Der Gruppenvergleich des primären Zielkriteriums, also der skalierten postoperativen globalen Lebensqualität nach 30 Tagen, erfolgte mit dem Mann-Whitney-U-Test. Zur Analyse der Nebenzielkriterien kamen der exakte Test nach Fisher bzw. Chi-Quadratstest für dichotome Daten und nach Überprüfung der Normalverteilung der kontinuierlichen Daten der Mann-Whitney-U-Test bzw. Student's t-Test zur Anwendung. Die Daten der Lebensqualitätsskalen und der Schmerzmessung wurden nach der Bonferroni-Methode zur Vermeidung einer Kumulation des  $\alpha$ -Fehlers bei multiplem Testen korrigiert. Irrtumswahrscheinlichkeiten mit einem  $p \leq 0,01$  wurden als statistisch signifikant betrachtet. Die Angabe der Ergebnisse erfolgte als Absolutwert (Prozentsatz) bzw. Median (Spannbreite) unter Angabe des 95% Konfidenzintervalls. Um die Risikofaktoren für die Gesamtkomplikationsrate nach laparoskopischen und konventionellen Resektionen zu evaluieren, wurden bei nachgewiesenen Gruppenunterschieden multiple logistische Regressionen auf der Basis eines „forward selection model“ durchgeführt. Alle Daten wurden mit dem

Statistikprogramm SPSS® (Chicago, IL, Version 16.0) Windows® XP ausgewertet. Die Bestimmung der Konfidenzintervalle erfolgte mit der Confidence Interval Analysis Software Vers. 2.1 (Southampton, UK).

Patienten, die nach der diagnostischer Laparoskopie durch Randomisierung der laparoskopischen Gruppe zugeordnet worden waren und bei denen aus anatomischen, technischen oder anästhesiologischen Gründen zu einem späteren Zeitpunkt eine Konversion vorgenommen werden musste, verblieben im Sinne des 'intent to treat'-Prinzips in der Studie und wurden in der laparoskopischen Gruppe ausgewertet. Zusätzlich erfolgte ein anschließender Vergleich der konvertierten Eingriffe mit den Daten der Patienten, bei denen die Resektion vollständig laparoskopisch durchgeführt werden konnte.

In einer weiteren Analyse wurden die Daten aller laparoskopisch operierten Patienten (laparoskopisch randomisiert und Präferenzgruppe 1) mit denen der konventionell Operierten (konventionell randomisiert und Präferenzgruppe 2) verglichen.

#### **2.7.6 Datenerhebung und -erfassung**

Alle Patienten, welche mit der Diagnose „Komplizierte Divertikelerkrankung des Sigmas“ die stationäre Behandlung einer Studienklinik aufsuchten, wurden durch den verantwortlichen Studienarzt der Studienklinik gemeldet und im Studienbuch der Studienklinik erfasst. Nach Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien wurden die Gründe im Falle einer Nichtteilnahme an der Studie festgehalten. Für jeden Patienten wurde nach der Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien,



ausführlichen Aufklärung mit Unterzeichnen der schriftlichen Einverständniserklärung und anschließenden Aufnahme in die Studie ein Patientenbuch angelegt. In diesem Patientenbuch wurden folgende Stufen der Datenerfassung auf Prüfbögen getrennt dokumentiert:

1. Anamnese
2. Präoperative Befunde
3. Intraoperative Befunde und Operationsverfahren
4. Ergebnis der histopathologischen Untersuchung
5. Postoperativer Verlauf und Patiententagebuch
6. Ergebnisse der Nachuntersuchungen

Die Dokumentation erfolgte im Durchschriftverfahren, das Original wird vom Studienarzt der Klinik archiviert und eine Kopie an die Studienzentrale gesandt. Alle Daten wurden mit einem nicht korrigierbaren Schreiber ausgefüllt. Am Ende der stationären Behandlung wurden die ausgefüllten Formblätter umgehend der Studienzentrale zugestellt. In der Studienzentrale erfolgte die Prüfung der Unterlagen auf Vollständigkeit und Plausibilität. Die Daten der Prüfbögen und die Fragebögen zur Lebensqualität wurden von der Dokumentationsassistentin der Universitätsklinik für Allgemein-, Visceral-, Gefäß- und Thoraxchirurgie der Charité Campus Mitte in eine relationale Datenbank eingegeben. Vorprogrammierte Softwarekontrollen reduzierten dabei fehlerhafte Dateneingaben.

Die Dokumentationsqualität wurde durch den Studienmonitor an Hand eines Vergleichs der eingesandten Prüfbögen mit den klinischen Originalunterlagen einer zufälligen Patientenauswahl überprüft.

### 3. Ergebnisse

Der Rekrutierungszeitraum der LAPDIV-CAMIC-Studie erstreckte sich von Februar 2005 bis zum Juni 2008. Innerhalb dieses Zeitraumes wurden Patienten aus insgesamt 17 Kliniken rekrutiert, von denen 13 Kliniken Patienten in die randomisierte Studie einbrachten und 4 weitere Kliniken lediglich in die Präferenzgruppen eingeschlossen.

**Tabelle 4**  
**Liste der in die LAPDIV-CAMIC-Studie rekrutierenden Kliniken**  
**(alphabetisch geordnet)**

1	Charité Universitätsmedizin Berlin Campus Benjamin Franklin
2	Charité Universitätsmedizin Berlin Campus Mitte
3	Charité Universitätsmedizin Berlin Campus Virchow Klinikum
4	Diakoniekrankenhaus Rotenburg (Wümme)
5	DRK-Kliniken - Berlin Köpenick
6	Helios Kliniken Aue
7	Ketteler-Krankenhaus Offenbach
8	Klinikum Ludwigsburg Bietigheim
9	Klinikum Konstanz
10	Klinikum Südstadt Rostock
11	Klinikum St. Johannes Varel
12	Krankenhaus Salem Heidelberg
13	Krankenhaus St. Elisabeth und St. Barbara Halle/Saale
14	Ludwig-Maximilians Universität München Klinikum Großhadern
15	Marienhospital Stuttgart
16	Sana Klinikum Berlin Lichtenberg
17	Universitätsklinikum Heidelberg

Die geplante Interimsanalyse wurde 36 Monate nach Studienbeginn durchgeführt. Bis zu diesem Zeitpunkt wurden 156 Patienten randomisiert.

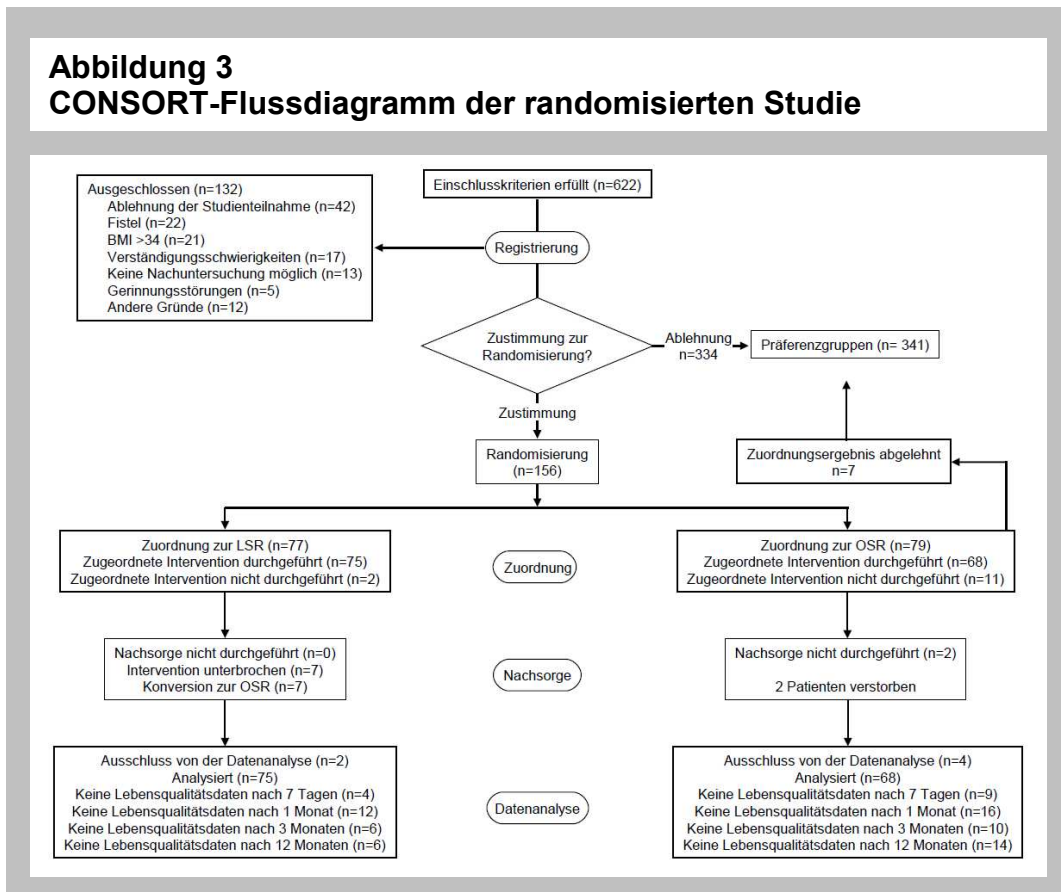
Es war daher deutlich, dass die geplante Fallzahl nicht annähernd in der geplanten Laufzeit zu erreichen war. Nach vorliegen dieser Daten wurde die Rekrutierung auf einstimmigen Beschluss der Studienleitung abgebrochen. Im Zeitraum zwischen der Datenerfassung der Interimsanalyse und dem Stopp der weiteren Patientenrekrutierung wurden 37 Patienten in die Präferenzgruppen aufgenommen.

Insgesamt wurden in den 41 Monaten der Rekrutierungsphase in den teilnehmenden Kliniken 622 Patienten mit einer gesicherten komplizierten Sigmadivertikulitis Stadium II/III nach Hansen/Stock behandelt. Von diesen Patienten wurden 132 (21%) auf Grund der Ausschlusskriterien nicht in die Studie aufgenommen. Von den damit 490 geeigneten Patienten konnten insgesamt 156 (32%) für die Randomisierung gewonnen werden. Die übrigen 334 Patienten (68%) nahmen im Rahmen der Präferenzgruppen an der Untersuchung teil (Abbildung 3).

Auf Grund mehrfacher schwerer Verstöße gegen das Studienprotokoll (Nichtbefolgen der randomisierten Gruppenzuordnung sowie erheblichen Dokumentationsfehlern) wurden sämtliche eingebrachte Patienten einer Studienklinik (6 randomisierte Patienten und 17 Patienten der Präferenzgruppen) von der Datenanalyse ausgeschlossen. Weitere 7 Patienten, die einer randomisierten Zuordnung zu einer der beiden Operationstechniken zustimmten, lehnten nach Offenlegung des Randomisierungsergebnisses OSR die weitere Studienteilnahme ab. Diese Patienten wurden rerandomisiert und in der Präferenzgruppe LSR ausgewertet. Des Weiteren wurden 10 Patienten der Präferenzgruppen

von der Datenanalyse ausgeschlossen, da bei ihnen ein BMI > 34 kg/m<sup>2</sup> und damit ein Ausschlusskriterium vorlag.

**Abbildung 3**  
**CONSORT-Flussdiagramm der randomisierten Studie**



### 3.1 Ergebnisse der randomisierten Studie

Zur Auswertung gelangten die Daten von 75 zur laparoskopischen Sigmaresektion randomisierten und 68 zur OSR randomisierten Patienten. Die grundlegenden klinischen Charakteristika und epidemiologischen Daten beider Gruppen waren auf Grund der stratifizierten Randomisierung vergleichbar (Tabelle 5).

**Tabelle 5**  
**epidemiologische Daten und klinische Charakteristika**  
**(randomisierte Patienten)**

	<b>LSR</b>	<b>OSR</b>
n=	75	68
Alter (Jahre)	64 (27-85)	68 (38-84)
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	27 (20-34)	27 (19-34)
Geschlecht weiblich	48 (64)	46 (68)
Stadium der Divertikulitis		
IIa	28 (37)	23 (34)
IIb	11 (15)	10 (15)
III	36 (48)	35 (51)
Vorangegangene abdominelle Operation	50 (67)	41 (69)
Vorangegangene Abszessdrainage	2 (3)	1 (1)
ASA		
I	11 (15)	5 (7)
II	42 (56)	42 (62)
III	21 (28)	20 (29)
Nebenerkrankungen	24 (32)	22 (32)
kardial	13 (17)	13 (19)
Diabetes mellitus	4 (5)	3 (4)
renal	3 (4)	1 (1)
Pulmonal	6 (8)	3 (4)
Leberzirrhose	1 (1)	-
Zerebrale Ischämie	3 (4)	4 (6)
andere	4 (5)	5 (7)

Die Daten wurden als Median (Spannbreite) bzw. Absolutwert (%) angegeben.  
 LSR=laparoskopische Sigmaresektion, OSR=konventionelle Sigmaresektion  
 Einige der Patienten hatten mehr als seine Nebenerkrankung.

Für die laparoskopischen Eingriffe wurde eine längere Operationszeit benötigt. Insgesamt wurden 7 (9%) der laparoskopischen Eingriffe zum konventionellen Verfahren konvertiert. Ursache hierfür waren ausgedehnte intraabdominelle Adhäsionen (6 Patienten), sowie eine intraoperative Ureterläsion. Intraoperative Komplikationen traten bei 2 Patienten der OSR-Gruppe auf (Verletzung des Kolons bzw. des unteren Milzpols). Bei 2 Patienten der LSR-Gruppe wurde ein protektives Stoma auf Grund einer manifesten entzündlichen Reaktion in der Anastomosenregion angelegt (Tabelle 6).

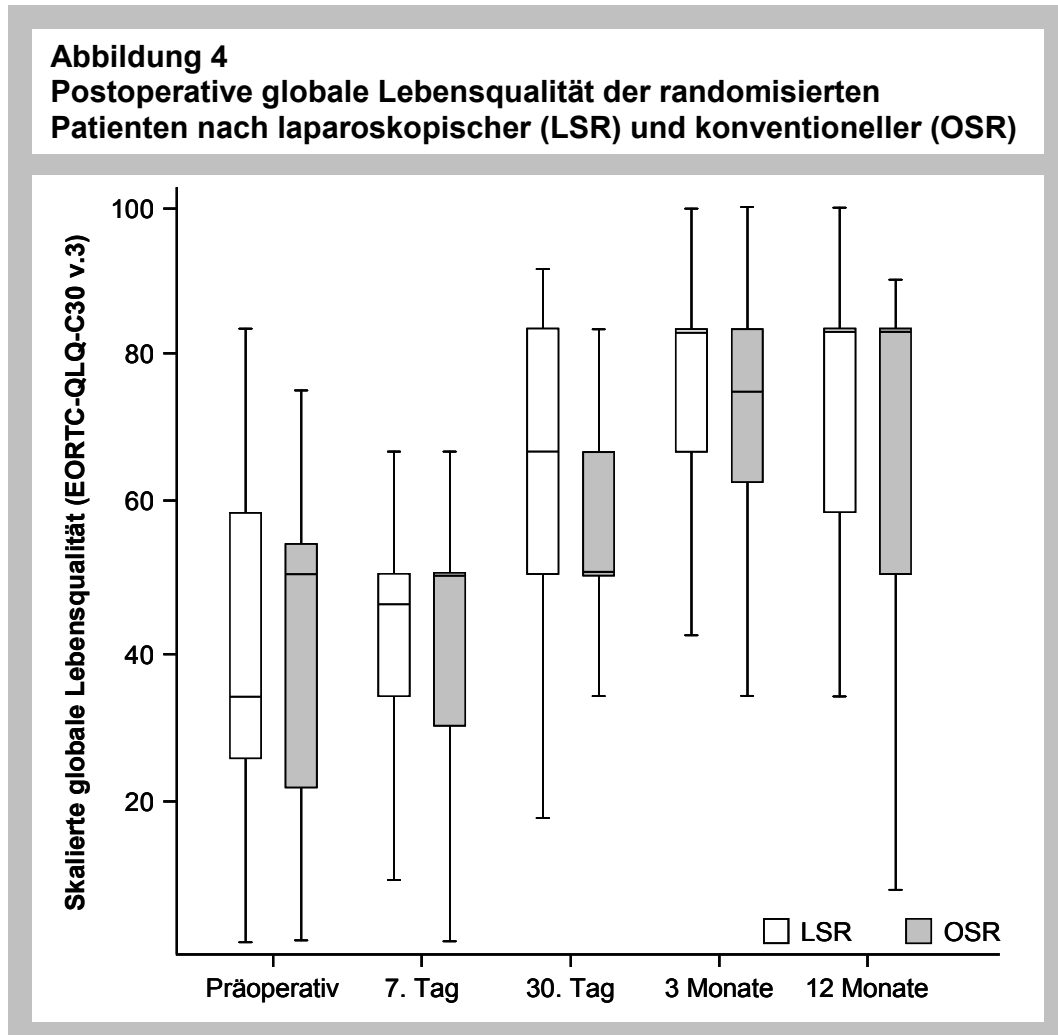
**Tabelle 6**  
**Intraoperative Ergebnisse (randomisierte Patienten)**

	<b>LSR</b>	<b>OSR</b>	<b>p</b>
n=	75	68	
Operationszeit (min)	180 (55-390)	140 (70-290)	0,001
Konversion	7 (9)	-	
Stomaanlage	2 (3)	-	0,498
Intraoperative Komplikationen	1 (1)	2 (3)	0,604
Resektatlänge	19 (11-42)	22 (13-50)	0,187
Patienten mit PDK	44 (59)	45 (66)	0,372

Die Daten wurden als Median (Spannbreite) bzw. Absolutwert (%) angegeben. Die Gruppenvergleiche erfolgten mit dem Mann-Whitney-U-test bzw. Fisher's exact Test. LSR=laparoskopische Sigmaresektion, OSR=konventionelle Sigmaresektion

Die Analyse des Hauptzielkriteriums, der skalierten globalen Lebensqualität 30 Tage nach der Operation erfasst mit dem EORTC-QLQ-

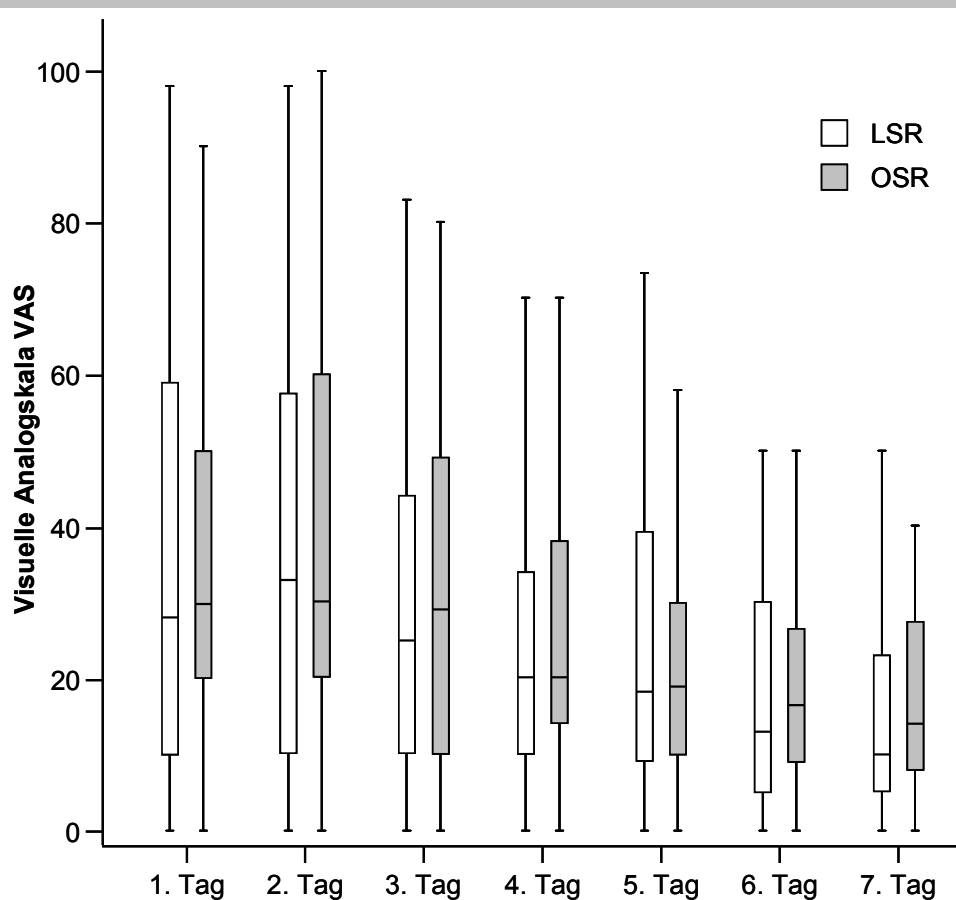
C30 v3 Fragebogen, ergab keinen Unterschied ( $p=0,28$ ) zwischen beiden Patientengruppen (Abbildung 4).



Auch zum Zeitpunkt der weiteren Nachsorgeuntersuchungen waren keine Differenzen hinsichtlich der globalen Lebensqualität feststellbar. Die übrigen postoperativen Lebensqualitätsskalen (physische, emotionale, kognitive, soziale und Rollenfunktion, Fatigue, Übelkeit/Erbrechen, Schmerzen, Luftnot, Schlafstörungen, Appetitlosigkeit, Obstipation, Diarrhoe und finanzielle Schwierigkeiten) des Fragebogens zeigten ebenfalls keine Unterschiede zwischen LSR und OSR nach 7 und 30 Tagen, sowie nach 3 und 12 Monaten. Innerhalb der ersten 7

postoperativen Tage konnte kein Unterschied der Gruppen hinsichtlich der Höhe des postoperativen Schmerzes in Ruhe an Hand der visuellen Analogskala detektiert werden (Abbildung 5).

**Abbildung 5**  
**Postoperative Schmerzen in Ruhe der randomisierten Patienten nach laparoskopischer (LSR) oder konventioneller (OSR) Sigmaresektion**



Die Inzidenz postoperativer Komplikationen zeigte keinen Unterschied zwischen LSR und OSR. Insgesamt erlitten 15 Patienten (10%) eine schwere postoperative Komplikation. Auch hier zeigte sich kein Gruppenunterschied (Tabelle 7). In der OSR-Gruppe verstarben 2



Patienten (1%) auf Grund einer Sepsis mit Multiorganversagen nach Insuffizienz der kolorektalen Anastomose.

**Tabelle 7**  
**Postoperative Komplikationen (randomisierte Patienten)**

	LSR	OSR	p	95% CI
n=	75	68		
Gesamtmorbidität	28 (37)	27 (40)	0,899	-0,18; 0,13
Chirurgische Komplikationen	25 (33)	25 (37)	0,667	-0,19; 0,12
Allgemeine Komplikationen	8 (11)	9 (13)	0,636	-0,14; 0,09
Schwere Komplikationen	7 (9)	8 (12)	0,636	-0,13; 0,08
Anastomoseninsuffizienz*	4 (5)	4 (6)	0,887	-0,09; 0,08
Pelviner Abszess <sup>†</sup>	1 (1)	-	0,339	-0,04; 0,07
Narbenhernie	3 (4)	6 (9)	0,130	-0,14; 0,04
Mechanischer Ileus*	2 (3)	1 (1)	0,618	-0,06; 0,08
Anastomosenstenose	4 (5)	1 (1)	0,209	-0,03; 0,12
Apoplex	-	1 (1)	0,301	-0,08; 0,04
Andere Komplikationen	21 (28)	22 (32)	0,571	-0,19; 0,11
Wundinfektion	15 (20)	15 (22)	0,609	-0,16; 0,11
Darmatonie	3 (4)	2 (3)	0,731	-0,07; 0,09
Kardial	-	1 (1)	0,292	-0,08; 0,04
Pulmonal	1 (1)	4 (6)	0,139	-0,13; 0,02
Renal	-	2 (3)	0,135	-0,10; 0,02
Harnwegsinfektion	4 (5)	1 (1)	0,209	-0,03; 0,12
Andere	3 (4)	5 (7)	0,384	-0,13; 0,05
mehr als eine Komplikation	4 (5)	6 (9)	0,414	-0,13; 0,05
Mortalität	-	2 (3)	0,135	-0,10; 0,02

Morbidität, Mortalität und Komplikationen wurden pro Patient angegeben. Alle Daten wurden als Absolutwert (%) angegeben und mit dem Fisher's exact Test verglichen. LSR=laparoskopische Sigmaresektion, OSR=konventionelle Sigmaresektion, CI=Konfidenzintervall, \*Reoperation; <sup>†</sup>perkutane interventionelle Drainage

Die multiple logistische Regressionsanalyse ergab als unabhängige Faktoren für das Auftreten einer postoperativen Komplikation ein Patientenalter >75Jahre (p=0,02; OR 1,74) sowie einem BMI>26kg/m<sup>2</sup> (p=0,04; OR 1,65). Ein Erkrankungsstadium IIa (p=0,03; OR 1,89) war mit einer geringeren Komplikationsrate assoziiert. Ein Einfluss der laparoskopischen oder konventionellen Operationstechnik konnte hingegen nicht nachgewiesen werden (p=0,76; OR 1,03).

Auch hinsichtlich des postoperativen Kostaufbaus und der Länge des postoperativen Krankenhausaufenthaltes konnten keine Unterschiede zwischen den Gruppen gezeigt werden (Tabelle 8).

**Tabelle 8**  
**Postoperativer Verlauf (randomisierte Patienten)**

	<b>LSR</b>	<b>OSR</b>	<b>p</b>
n=	75	68	
Transfusionen	5 (7)	5 (7)	0,872
Erythrozytenkonzentrate	0 (0-8)	0 (0-10)	0,83
Flüssigkeit oral (ab Tag)	0 (0-4)	0 (0-4)	0,17
Feste Kost oral (ab Tag)	1 (0-6)	1 (0-6)	0,521
Postoperativer Krankenhausaufenthalt (Tage)	9 (3-29)	10 (4-49)	0,168

Die Daten wurden als Median (Spannbreite) bzw. Absolutwert (%) angegeben. Die Gruppenvergleiche erfolgten mit dem Mann-Whitney-U-test bzw. Fisher's exact Test. LSR=laparoskopische Sigmaresektion, OSR=konventionelle Sigmaresektion

Die 7 Patienten der LSR-Gruppe, bei denen zum offenen Operationsverfahren konvertiert werden musste, erlitten im Vergleich zu den vollständig laparoskopisch operierten Patienten häufiger postoperative Wundinfektionen (57% vs. 15%, p=0,03). Es erfolgte

häufiger die Anlage eines protektiven Stomas ( $p=0,04$ ). Zudem waren der Kostenaufbau (2 vs. 1 Tage,  $p=0,02$ ) und die Krankenhausverweildauer (12 vs. 9 Tage,  $p=0,01$ ) nach Konversion zur offenen Operation verlängert. Unterschiede hinsichtlich schwerer Komplikationen fanden sich nicht ( $p=0,75$ ).

### **3.2 Ergebnisse der prospektiven Beobachtungsstudie**

Gemäß dem Studienprotokoll der LAPDIV-CAMIC-Studie wurden die Daten der Präferenzgruppen (301 Patienten nach LSR und 30 Patienten nach OSR) und der randomisierten Patientengruppen gemeinsam im Sinne einer prospektiven Beobachtungsstudie mit hoher Fallzahl ausgewertet. Die planmäßigen Nachsorgeuntersuchungen konnten am 30. postoperativen Tag bei insgesamt 81% der Patienten durchgeführt und bei 72 % nach 12 Monaten vollständig abgeschlossen werden.

Der Vergleich grundlegender klinischer Charakteristika und epidemiologischer Daten ergab relevante Unterschiede zwischen den Gruppen. Laparoskopisch operierte Patienten waren im Median 7 Jahre jünger ( $p=0,001$ ). Zudem fanden sich hier deutlich weniger multimorbide Patienten und ein damit verbundenes geringeres Risiko perioperativer Komplikationen (ASA III 66% vs. 60%,  $p=0,005$ ). Die Anzahl der Studienteilnehmer mit vorangegangenen abdominellen Operationen wies auf einen Vorteil für die LSR-Gruppe hin, erreichte jedoch keine statistische Signifikanz ( $p=0,068$ ) (Tabelle 9).

**Tabelle 9**  
**epidemiologische Daten und klinische Charakteristika**  
**(randomisierte und Präferenzgruppen)**

	LSR	OSR	p
n=	376	98	
Alter (Jahre)	61 (27-85)	68 (29-84)	0,001
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	26 (19-34)	27 (17-34)	0,363
Geschlecht weiblich	216 (57)	63 (64)	0,299
Stadium der Divertikulitis			
IIa	73 (19)	26 (27)	0,127
IIb	48 (13)	13 (13)	0,867
III	249 (66)	59 (60)	0,286
Vorangegangene abdominelle Operation	218 (58)	65 (66)	0,068
Vorangegangene Abszessdrainage	4 (1)	3 (3)	0,158
ASA			
I	70 (19)	6 (6)	0,006
II	244 (65)	63 (64)	0,906
III	55 (15)	27 (28)	0,005
Nebenerkrankungen	106 (28)	33 (34)	0,462
kardial	51 (14)	20 (20)	0,080
Diabetes mellitus	13 (3)	4 (4)	0,762
renal	10 (3)	1 (1)	0,474
Pulmonal	29 (8)	8 (8)	0,999
Leberzirrhose	2 (1)	-	0,999
Zerebrale Ischämie	6 (2)	6 (6)	0,033
andere	14 (4)	3 (3)	0,685

Die Daten wurden als Median (Spannbreite) bzw. Absolutwert (%) angegeben. Die Gruppenvergleiche erfolgten mit dem Mann-Whitney-U-test bzw. Fisher's exact Test. LSR=laparoskopische Sigmaresektion, OSR=konventionelle Sigmaresektion  
 Einige der Patienten hatten mehr als eine Nebenerkrankung.

Insgesamt erlitten 14 Patienten intraoperative chirurgische Komplikationen. Dabei wurden Darmverletzungen (n=6) als häufigste Komplikation genannt. Für die LSR wurde eine längere Operationszeit benötigt (Tabelle 10).

**Tabelle 10**  
**Intraoperative Ergebnisse, randomisierte und Präferenzgruppen**

	<b>LSR</b>	<b>OSR</b>	<b>p</b>
n=	376	98	
Operationszeit (min)	160 (50-480)	132 (40-255)	0,001
Konversion	21 (6)	-	
Stomaanlage	6 (2)	1 (1)	0,999
Intraoperative Komplikationen	9 (2)	5 (5)	0,179
Resektatlänge	27 (7-80)	26 (12-70)	0,936
Patienten mit PDK	163 (43)	57 (58)	0,007

Die Daten wurden als Median (Spannbreite) bzw. Absolutwert (%) angegeben.  
Die Gruppenvergleiche erfolgten mit dem Mann-Whitney-U-test bzw. Fisher's exact Test.  
LSR=laparoskopische Sigmaresektion, OSR=konventionelle Sigmaresektion

Zudem gestaltet sich der postoperative Verlauf nach OSR prolongiert. Die orale Nahrungsaufnahme begann später (p=0,034) und die postoperative Verweildauer verlängerte sich im Median um 3 Tage (p=0,001) (Tabelle 11).

**Tabelle 11**  
**Postoperativer Verlauf, randomisierte und Präferenzgruppen**

	<b>LSR</b>	<b>OSR</b>	<b>p</b>
n=	376	98	
Transfusionen	16 (4)	8 (8)	0,123
Erythrozytenkonzentrate	0 (0-8)	0 (0-10)	0,132
Flüssigkeit oral (ab Tag)	0 (0-4)	0 (0-4)	0,062
Feste Kost oral (ab Tag)	1 (0-6)	1 (0-6)	0,034
Postoperativer Krankenhausaufenthalt	7 (3-48)	10 (4-49)	0,001

Die Daten wurden als Median (Spannbreite) bzw. Absolutwert (%) angegeben. Die Gruppenvergleiche erfolgten mit dem Mann-Whitney-U-test bzw. Fisher's exact Test. LSR=laparoskopische Sigmaresektion, OSR=konventionelle Sigmaresektion

Die Rate aller Patienten mit postoperativen Komplikationen ( $p=0,01$ ) war nach OSR ebenso erhöht, wie die hierbei miterfassten chirurgischen Komplikationen ( $P=0,004$ ) und dabei insbesondere der postoperativen Wundheilungsstörungen ( $p=0,001$ ). Die Mortalität war in den Operationsgruppen nicht verschieden (Tabelle 13). Die multiple logistische Regressionsanalyse zeigte bei einem Patientenalter  $>75$ Jahre ( $p=0,03$ ; OR 1,78), einem BMI  $>26\text{kg/m}^2$  ( $p=0,02$ ; OR 1,82) und ASA III ( $p=0,04$ ; OR 2,1) ein erhöhtes Risiko eine postoperative Komplikation zu erleiden. Die laparoskopische Operationstechnik ( $p= 0.05$ ; OR 1,35), sowie ein Erkrankungsstadium IIa ( $p=0,03$ ; OR 2,04) waren mit einer geringeren Komplikationsrate assoziiert.

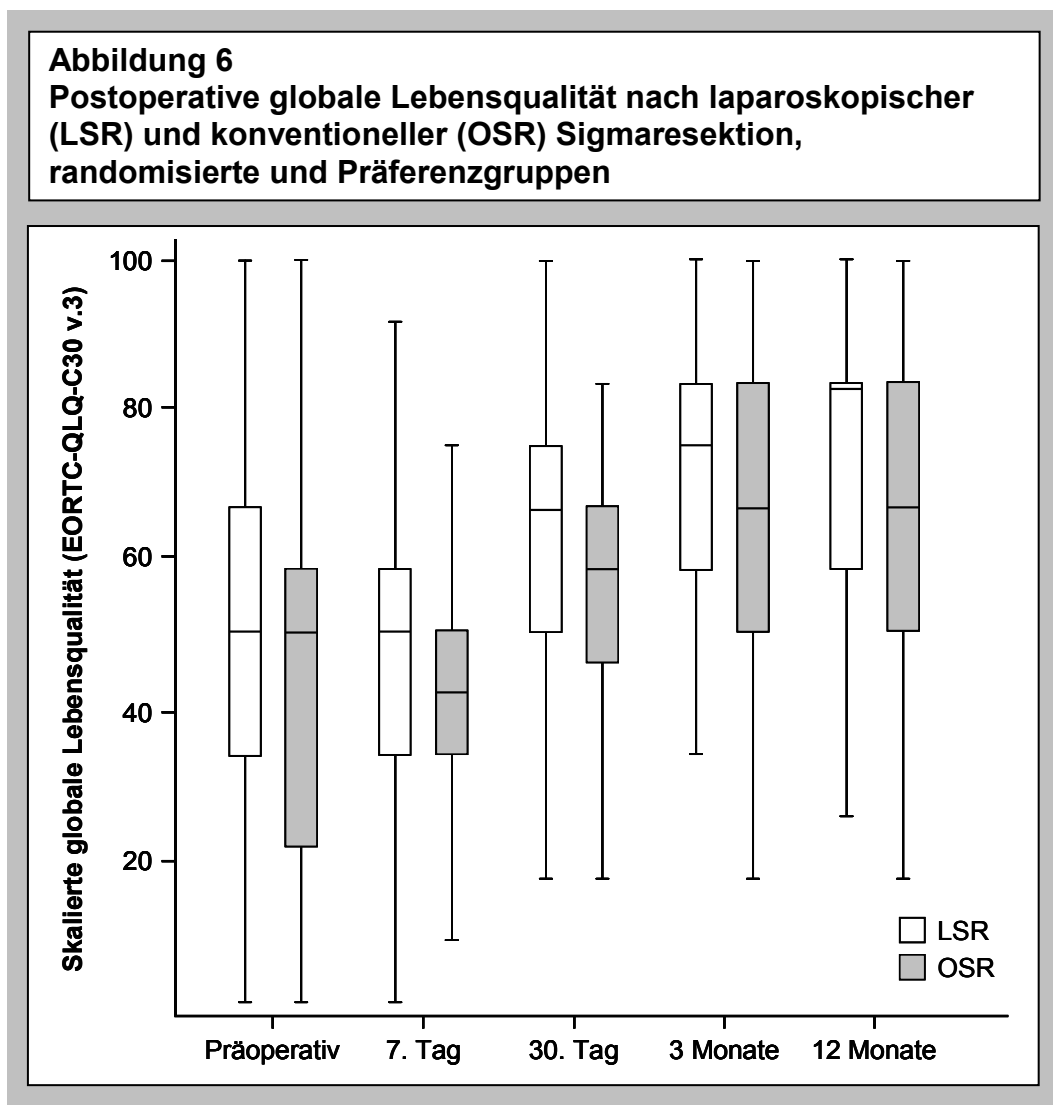
**Tabelle 13**  
**Postoperative Komplikationen**  
**(randomisierte und Präferenzgruppen)**

	LSR	OSR	p	95% CI
n=	376	98		
Gesamtmorbidität	91 (24)	37 (38)	0,010	-0,21; -0,01
Chirurgische Komplikationen	76 (20)	34 (35)	0,004	-0,25; -0,05
Allgemeine Komplikationen	23 (6)	9 (9)	0,266	-0,11; 0,02
Schwere Komplikationen	49 (13)	16 (16)	0,411	-0,12; 0,04
Anastomoseninsuffizienz*	11 (3)	5 (5)	0,342	-0,09; 0,02
Pelviner Abszess <sup>†</sup>	7 (2)	1 (1)	0,999	-0,04; 0,03
Narbenhernie	14 (4)	9 (9)	0,034	-0,13; -0,01
Mechanischer Ileus*	3 (1)	1 (1)	0,999	-0,05; 0,02
Anastomosenstenose	18 (5)	3 (3)	0,589	-0,04; 0,05
Blutung, operationspflichtig	1 (0)	-	0,999	-0,04; 0,02
Apoplex	-	1 (1)	0,207	-0,06; 0,01
Andere Komplikationen	51 (14)	28 (29)	0,001	-0,25; -0,06
Wundinfektion	31 (8)	22 (22)	0,001	-0,24; -0,06
Darmatonie	6 (2)	4 (4)	0,131	-0,08; 0,01
Blutung, transfusionpflichtig	4 (1)	-	0,585	-0,03; 0,03
Kardial	5 (1)	1 (1)	0,999	-0,04; 0,02
Pulmonal	6 (2)	5 (5)	0,055	-0,10; -0,01
Renal	4 (1)	2 (2)	0,608	-0,06; 0,01
Harnwegsinfektion	9 (2)	1 (1)	0,695	-0,03; 0,04
Andere	8 (2)	4 (4)	0,281	-0,08; 0,01
Divertikulitisrezidiv	4 (1)	-	0,585	-0,03; 0,03
mehr als eine Komplikation	23 (6)	12 (12)	0,391	-0,14; -0,01
Mortalität	2 (0,5)	2 (2)	0,192	-0,07; 0,01

Morbidität, Mortalität und Komplikationen wurden pro Patient angegeben. Alle Daten wurden als Absolutwert (%) angegeben und mit dem Fisher's exact Test verglichen. LSR=laparoskopische Sigmaresektion, OSR=konventionelle Sigmaresektion, CI=Konfidenzintervall, \*Reoperation; <sup>†</sup>perkutane interventionelle Drainage

Die Analyse des Hauptzielkriteriums, der skalierten globalen Lebensqualität 30 Tage nach der Operation, erfasst mit dem EORTC-

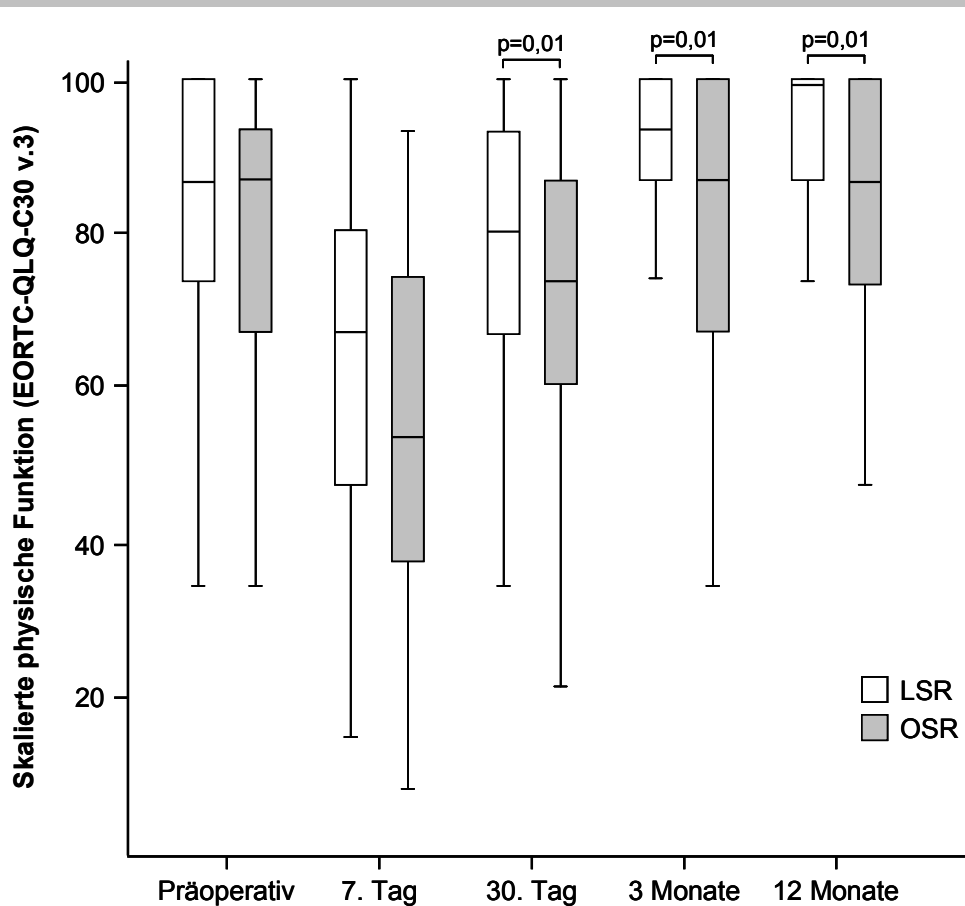
QLQ-C30 v3 Fragebogen, ergab keinen Unterschied ( $p=0,08$ ) zwischen beiden Patientengruppen (Abbildung 6).



Auch zum Zeitpunkt der weiteren Nachsorgeuntersuchungen waren keine Differenzen hinsichtlich der globalen Lebensqualität feststellbar. Die Auswertung der Skala für physische Funktion ergab einen Vorteil nach LSR am 30. postoperativen Tag ( $p=0,01$ ), 3 Monate ( $p=0,01$ ) und 12 Monate nach der Operation ( $p=0,05$ ) (Abbildung 7).

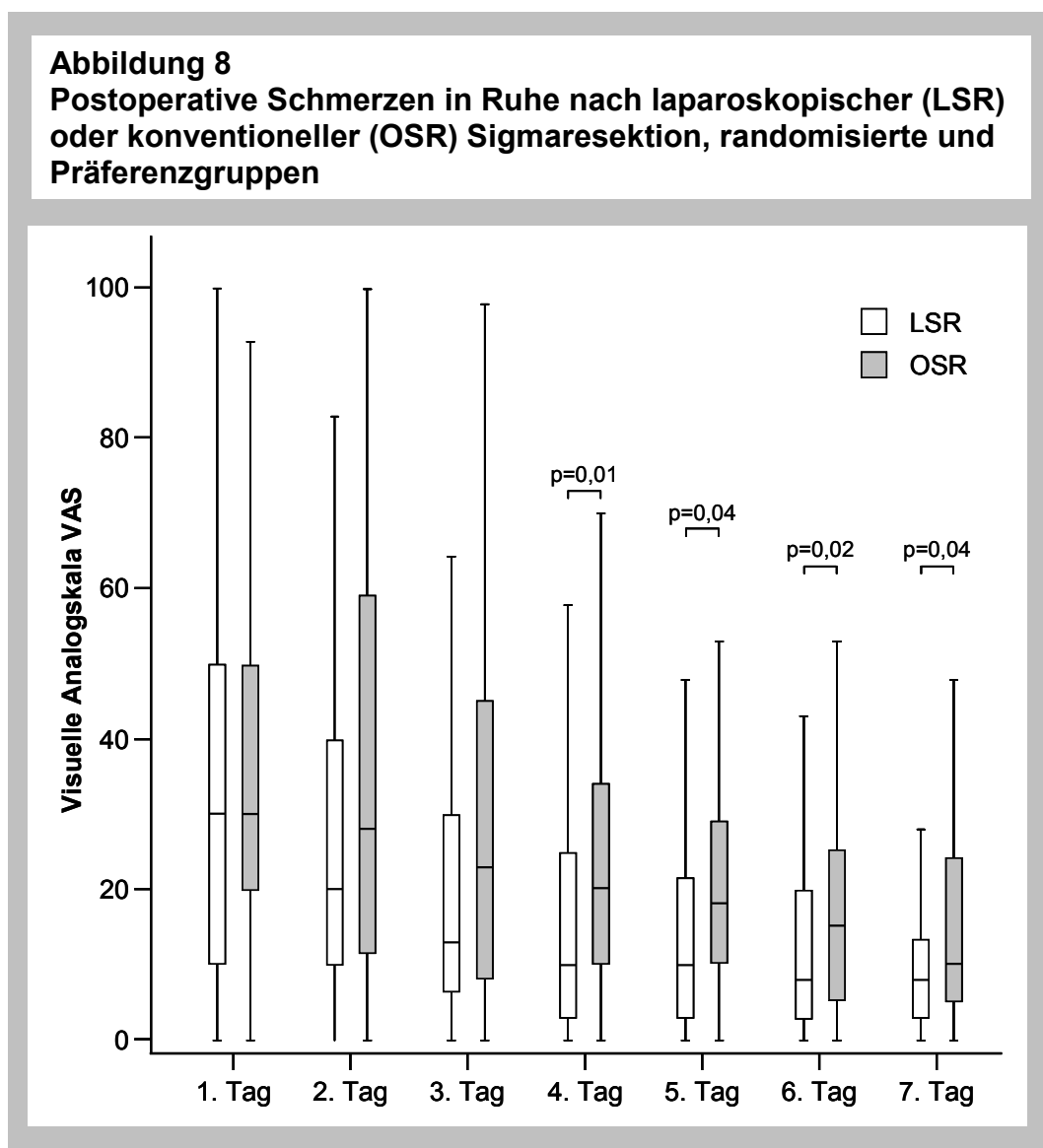


**Abbildung 7**  
**Postoperative physische Funktion nach laparoskopischer (LSR) und konventioneller (OSR) Sigmaresektion, randomisierte und Präferenzgruppen**



Des Weiteren gaben Patienten nach LSR einen besseren Wert hinsichtlich der Rollenfunktion 30 Tage ( $p=0,04$ ) und 3 Monate ( $p=0,01$ ). Die übrigen postoperativen Lebensqualitätsskalen des Fragebogens (emotionale, kognitive, soziale Funktion und, Fatigue, Übelkeit/Erbrechen, Schmerzen, Luftnot, Schlafstörungen, Appetitlosigkeit, Obstipation, Diarrhoe und finanzielle Schwierigkeiten) zeigten keine Unterschiede zwischen LSR und OSR nach 7 und 30 Tagen, sowie nach 3 und 12 Monaten. Hinsichtlich

der postoperativen Schmerzen zeigte sich ein Vorteil in der laparoskopisch operierten Gruppe vom 4. bis zum 7. postoperativen Tag (Abbildung 8).



Die 21 Patienten der LSR-Gruppe, bei denen eine Konversion der Operationstechnik erforderlich war, erlitten im Vergleich zu den vollständig laparoskopisch operierten Patienten häufiger postoperative Wundinfektionen (31% vs. 8%,  $p=0,02$ ). Zudem war der Kostenaufbau (2 vs. 1 Tage,  $p=0,03$ ) und die Krankenhausverweildauer (11 vs. 7 Tage,  $p=0,01$ )

verlängert. Unterschiede hinsichtlich schwerer Komplikationen fanden sich nicht ( $p=0,54$ ).

## **4. Diskussion**

### **4.1 Prospektive Beobachtungsstudie**

Im Rahmen der LAPDIV-CAMIC-Studie konnten perioperative Daten von 474 Patienten, welche sich einer elektiven Kolonresektion auf Grund einer gesicherten Sigmadivertikulitis im Stadium II/III unterzogen prospektiv erhoben werden.

Für die laparoskopische Operationstechnik wurde eine längere Operationszeit benötigt. Demgegenüber zeigten sich Vorteile der LSR im früh- und mittelfristigen Verlauf mit einer niedrigeren Inzidenz chirurgischer Komplikationen und einem kürzeren Krankenhausaufenthalt. Dies stimmt mit in der Literatur berichteten Ergebnissen anderer nichtrandomisierter Studien überein.(61,54,64,65)

Nach laparoskopischer Operation kam es zu einer niedrigeren Inzidenz postoperativer Wundinfektionen. Dieser Unterschied ging in die zusammenfassenden Daten zur Gesamtmorbidität und postoperativen chirurgischen Komplikationen ein. Ein entscheidender Faktor zur Entstehung postoperativer Hernien ist das Auftreten von Wundheilungsstörungen.(66,67)} Daher nicht überraschend wies die LSR-Gruppe neben der niedrigeren Rate an Wundinfektionen eine Reduktion der Inzidenz postoperativer Narbenhernien auf. Das Auftreten weiterer Komplikationen war in beiden Gruppen vergleichbar hoch. Die postoperative Lebensqualität zeigte in einzelnen Subskalen des verwendeten EORTC-QLQ-C30-Fragebogens Vorteile für die LSR-Gruppe im mittelfristigen Verlauf.

Diese Vorteile nach laparoskopischer Operation lassen sich nicht eindeutig auf die angewandte Operationstechnik zurückführen. Die Patientengruppen der prospektiven Beobachtungsstudie unterschieden sich relevant hinsichtlich grundlegender epidemiologischer Daten und klinischer Charakteristika. Laparoskopisch operierte Patienten waren im Median 7 Jahre jünger. Zudem wies das Komorbiditätsprofil deutliche Unterschiede auf. Patienten mit schweren Allgemeinerkrankungen und Leistungseinschränkungen (ASA III) wurden zweimal häufiger einer konventionellen Operation zugeordnet. Der Anteil an Patienten ohne relevante Begleiterkrankungen war in der OSR-Gruppe hingegen erheblich niedriger. Zusätzlich ergab sich ein Trend, dass vorangegangene abdominelle Operationen eher zu einer konventionellen Sigmaresektion führten; dieser Unterschied erreichte jedoch nicht die statistische Signifikanzgrenze.

Mit diesen grundlegenden Unterschieden bestand a priori in der konventionell operierten Patientenkohorte ein höheres Risiko eine postoperative Komplikation und insbesondere eine Wundinfektion oder Narbenhernie zu erleiden. Der Einfluss der Operationstechnik auf die postoperative Morbidität könnte im Rahmen des nicht randomisierten Designs überschätzt werden.<sup>(68)</sup> Der offensichtliche Selektionsbias dieser Studie verdeutlicht die Notwendigkeit einer Randomisierung bzw. Stratifizierung der Störfaktoren.

## 4.2 Randomisierte kontrollierte Studie

Durch den Mechanismus der Allokation in die Studienarme mit Stratifizierung nach Klinik, Operateur, Alter, Geschlecht, BMI und Stadium der Divertikelerkrankung wurde das Risiko einer Beeinflussung des Studienergebnisses in beide Gruppen gleich verteilt. In der randomisierten LAPDIV-CAMIC-Studie bestanden daher keine Unterschiede hinsichtlich der epidemiologischen Daten und der klinischen Charakteristika zwischen beiden untersuchten Patientengruppen. Damit wurde die Studie so konzipiert, dass erstmalig der Einfluss der Operationstechnik auf die Lebensqualität nach elektiver Sigmaresektion auf Grund einer Divertikelerkrankung mit hoher Evidenz untersucht werden konnte.

Unterschiede hinsichtlich der postoperativen Lebensqualität wie auch der Inzidenz postoperativer Komplikationen konnten in der vorliegenden randomisierten klinischen Studie weder im kurzfristigen Verlauf noch während der 12 monatigen Nachbeobachtungsphase nachgewiesen werden. Dabei konnte eine hohe Vollständigkeit der Nachsorgeuntersuchungen (91% nach 7 Tagen, 81% nach 1 Monat, 89% nach 6 Monaten und 86% nach 12 Monaten) erreicht werden.

Allerdings lassen sich diese Ergebnisse nur in Berücksichtigung der Limitierungen der LAPDIV-CAMIC-Studie bewerten. Die Studie wurde durchgeführt, um Vorteile hinsichtlich der postoperativen Lebensqualität nach laparoskopischer Sigmaresektion nachzuweisen. Um einen Unterschied von nur 8 Punkten der skalierten Lebensqualität nachzuweisen, wäre eine Patientenzahl von n=302 in jeder Gruppe

erforderlich gewesen. Diese kalkulierte Fallzahl wurde klar verfehlt. Die Rekrutierung wurde nach Abschluss der planmäßigen Interimsanalyse gemäß den Bedingungen des Studienprotokolls abgebrochen.

Mehrere Faktoren sind für das Verfehlen der geplanten Patientenzahl verantwortlich zu machen. Während der Studienplanung und Initialisierung wurden durch die Studienleitung Maßnahmen zur Erhöhung der Rekrutierungszahlen eingeleitet. In Erwartung einer Bevorzugung der minimalinvasiven Operationstechnik durch Patienten und Behandler wurden alternative Randomisierungsmodelle in Bezug auf die zu erwartenden Schwierigkeiten bei der Patientenrekrutierung überprüft. Angesichts der letztlich festgestellten Bevorzugung der Laparoskopie durch über 60% der untersuchten Teilnehmer gegenüber nur 6% Befürworter einer offenen Operation hätten asymmetrische (beispielsweise 2:1) Allokationen in die Therapiegruppen zu einem deutlichen Anstieg der erforderlichen Fallzahl geführt. Dies wurde angesichts der zu erwartenden erheblichen Verlängerung des Rekrutierungszeitraumes nicht für sinnvoll erachtet. Auch in einem asymmetrisch rekrutierenden Modell müssen die Teilnehmer einem vermeintlich nachteiligen Therapieverfahren zustimmen. Die aus ethischen Gründen unverzichtbare Aufklärung der Patienten kann gerade bei bestehender Präferenz zu einer Minderung der Rekrutierung beitragen.<sup>(69,70,71)</sup> Möglichkeiten die Problematik der Patientenaufklärung zu umgehen (wie z.B. die von Zelen<sup>(72)</sup> vorgestellte Versuchsplanung) wurde als nicht vereinbar mit den ethischen Grundsätzen angesehen. Um einen weitgehend vollständigen Überblick

über die im Rekrutierungszeitraum behandelten Patienten zu erlangen, wurde ein randomisiertes Design mit der zusätzlichen Möglichkeit der Behandlung nach geäußerter Präferenz gewählt. Zusätzlich wurde versucht, auf die Behandler aktiv einzuwirken und für die Rekrutierung in die randomisierten Studienarme zu werben. Dazu wurde das Studienprotokoll auf dem Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie vorgestellt. Monatlich wurden die Rekrutierungszahlen in der Fachzeitschrift „Der Chirurg“ vorgestellt und weitere Kliniken zur Teilnahme an der Studie aufgefordert. Alle Mitglieder der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft für Minimal-Invasive Chirurgie (CAMIC) wurden zudem persönlich angeschrieben und eine aktive Studienteilnahme angeregt. Obwohl mehr als 150 chirurgische Abteilungen ein hohes Interesse an der Durchführung der LAPDIV-CAMIC-Studie bekundeten, konnten letztlich nur 17 Kliniken zu einer aktiven Beteiligung und Patientenrekrutierung bewegt werden. Von diesen Studienzentren brachten 4 Kliniken Patienten ausschließlich in die Präferenzgruppen ein. Gründe für die generelle Ablehnung an der Studienteilnahme und Patientenrekrutierung wurden nur vereinzelt angegeben. Im Vordergrund standen Vorbehalte, Patienten und einweisenden Hausärzte die Notwendigkeit der Studie anschaulich machen zu können. Eine weit verbreitete Bevorzugung der laparoskopischen Therapie wurde dabei postuliert. Unter dieser Annahme hätte eine Wiedereinführung konventioneller Operationstechniken möglicherweise einen Prestigeverlust für die Klinik bedeuten können. Andere Gründe für die Ablehnung der Studienteilnahme waren die vermeintlich nicht zu bewältigende



zusätzliche Arbeitsbelastung, grundlegendes Desinteresse an der Fragestellung der Studie bzw. deren Ablehnung, sowie die fehlende finanzielle Unterstützung.

Trotz dieser Umstände konnte ein breites Spektrum chirurgischer Kliniken für die Rekrutierung von Patienten gewonnen werden. Die beteiligten Universitätsklinika brachten 41% der randomisierten Patienten in die Studie ein. Etwa 66% aller in die randomisierten und Präferenzgruppen aufgenommenen Patienten wurden aus Krankenhäusern der Grund- und Regelversorgung bzw. Schwerpunktversorgern rekrutiert. Auch diese aktiv beteiligten chirurgischen Abteilungen berichteten über starke Vorbehalte gegen die vorgesehene Randomisierung und damit mögliche konventionelle Operationstechnik. Die Bevorzugung der laparoskopischen Operation zeigt sich in der Verteilung der Präferenzgruppen besonders deutlich. Nur 10% der Patienten bevorzugten hier eine konventionelle Laparotomie; die Mehrzahl der Untersuchten votierten gegen die Möglichkeit einer zufälligen Zuordnung zur OSR und für die Durchführung der Laparoskopie. Neben dem kosmetischen Ergebnis konnte durch die Verwendung laparoskopischer Operationstechniken bei zahlreichen Eingriffen Vorteile gegenüber einer konventionellen Operationsmethode nachgewiesen und publiziert werden. Dies betrifft beispielsweise Ausprägung und Dauer von postoperativer Darmatonie und Schmerzen, die Inzidenz von Wundheilungsstörungen und die Dauer der Rekonvaleszenzphase nach kolorektalen Resektionen, Cholecystektomien und Appendektomien.(41,73,74,75,76,77) Durch die Verbreitung solcher Erkenntnisse in fach- und populärwissenschaftlichen Publikationen und

daraus resultierenden Annahme einer generellen Überlegenheit der laparoskopischen Technik gegenüber konventioneller Operationen kann die Bereitschaft zur Teilnahme an einer randomisierten Studie und der damit verbundenen Möglichkeit der Zuordnung zur vermeintlich unvorteilhaften Behandlung erschwert werden.(78,79,80,81) Trotz der beschriebenen Schwierigkeiten der Patientenrekrutierung stellt die LAPDIV-CAMIC-Studie die bisher umfangreichste randomisierte klinische Studie zu postoperativen Unterschieden zwischen laparoskopischer bzw. konventioneller Sigmaresektion zur elektiven Behandlung der Divertikelerkrankung dar.

Als Voraussetzung für die Teilnahme an der LAPDIV-CAMIC-Studie beschrieben alle Studienzentren ihr jeweiliges Konzept zur perioperativen Behandlung. Eine Vereinheitlichung der unterschiedlichen Vorgehensweisen wurde nicht gefordert, um die Zugangsbedingungen für eine Studienteilnahme niedrig zu halten und damit einer möglichst großen Anzahl Kliniken anzusprechen. Dies ist als eine weitere Limitierung der LAPDIV-CAMIC-Studie zu werten. Eine Metaanalyse aus vier randomisierten und sieben prospektiven kontrollierte Studien zum Einfluss von Maßnahmen zur Beschleunigung der postoperativen Rekonvaleszenz („Fast-track“-Programme, ERAS – enhanced recovery after surgery) mit insgesamt 1071 untersuchten Patienten wies nach, dass die Implementierung solcher perioperativer Therapiestrategien zu einer Reduktion postoperativer Komplikationen und Verkürzung des stationären Krankenhausaufenthaltes nach kolorektalen Eingriffen führen kann.(82) Dies wird in einer retrospektiven Studie zum Einfluss der „Fast-

Track“ Behandlung nach elektiver Sigmaresektion bei Divertikulitis bestätigt.(83) Der Stellenwert der Laparoskopie innerhalb von „Fast-Track“-Programmen ist derzeit noch nicht geklärt.(84,85) Allerdings ergaben die beiden bisher durchgeführten randomisierten klinischen Studien keinen Vorteil für die laparoskopische Operationstechnik.(86,87) Letztlich sind die vorliegenden Daten hier jedoch noch zu uneinheitlich und bedürfen weiterer Überprüfung in randomisierten Studien mit großer Fallzahl.(88) Obwohl das Protokoll der LAPDIV-CAMIC-Studie keine dahingehende Empfehlung enthielt, sprechen die frühzeitige postoperative Wiederaufnahme der oralen Flüssigkeitsaufnahme (in beiden Gruppen bereits am Operationstag) respektive Aufnahme fester Kost (in beiden Gruppen am ersten postoperativen Tag) dafür, dass ein großer Teil der rekrutierten Patienten eine von „Fast-Track“-Prinzipien beeinflusste Behandlung durchlief.

Eine weitere Limitierung der Aussagekraft der Ergebnisse der vorliegenden Studie ist in den Einschränkungen des EORTC-QLQ-C30 Fragebogens zur Bestimmung der Lebensqualitätsmerkmale zu finden. Die Validität und Realibilität dieses Fragebogens wurden bisher nicht für Patienten nach kolorektalen Operationen untersucht. Allerdings wurde in der vorliegenden Literatur auch kein anderes Messinstrument vorgestellt, welches für diesen spezifischen postoperativen Verlauf überprüft wäre. Im Vergleich zu anderen Fragebögen, z.B. dem Gastrointestinalen Lebensqualitätsindex GQLI, welcher sich auf Symptome des oberen Gastrointestinaltraktes fokussiert, scheint der EORTC-QLQ C30 v3 sensitiver in der Erfassung von Symptomen und Folgen kolorektaler

Eingriffe.(89) Die Daten der in der Literatur beschriebenen verschiedenen Messinstrumente sind nicht direkt vergleichbar.(89,90) Allerdings ergab eine Metaanalyse von 18 klinischen Studien keinen Vorteil für die laparoskopische Operationstechnik bei kolorektalen Resektionen unabhängig von den verwendeten Fragebögen zur Bestimmung der Lebensqualität.(91)

Die Stärken der LAPDIV-CAMIC-Studie liegen in ihrem Design. Als Zielkriterium wurden keine Surrogatparameter sondern die postoperative Lebensqualität gewählt. Durch die randomisierte Behandlungszuordnung konnten relevante Einflussfaktoren in die untersuchten Gruppen gleich verteilt werden. Der multizentrische Studienaufbau mit Einbeziehung verschiedener Krankenhausversorgungstypen verhinderte die Beeinflussung des Ergebnisses durch einzelne hochspezialisierte Chirurgen und sicherte die externe Validität. Sämtliche in die LSR-Gruppe randomisierte Patienten, bei denen intraoperativ eine Konversion zur offenen Operation erforderlich war, wurden entsprechend ihrer Allokation analysiert und ausgewertet („intention-to-treat“). Dadurch wurde eine Verzerrung der Studienergebnisse zugunsten des minimal-invasiven Zuganges vermieden. Die Rate der notwendigen Konversionen lag trotz der strengen Definition mit 9% nicht höher, als in publizierten nichtrandomisierten Studien und Übersichtsarbeiten.(55,31,57,92) Diese niedrige Konversionsrate spricht für die im Studienprotokoll geforderte Erfahrung der Operateure und gegen durch die Studie erfasste Lernkurven.(93)

Die postoperative Lebensqualität nach kolorektalen Karzinomen war in der vorliegenden Literatur Gegenstand zahlreicher Untersuchungen. In einer Metaanalyse wurden 2008 achtzehn klinische Studien mit insgesamt 2946 Patienten ausgewertet.<sup>(91)</sup> Die überwiegende Mehrzahl der hier erfassten Eingriffe wurde auf Grund eines kolorektalen Karzinoms durchgeführt. Vier der hier ausgewerteten randomisierten Studien mit insgesamt 1142 Patienten verwendeten zur Bestimmung der Lebensqualität das Messinstrument EORTC-QLQ-C30. Die Ergebnisse der CLASSIC-Studie als umfangreichste randomisierte Untersuchung konnten keinen Vorteil der laparoskopischen Operationstechnik hinsichtlich der skalierten globalen Lebensqualität sowie aller weiterer Skalen nachweisen.<sup>(45)</sup> Auch die Untersuchungen von King und Mitarbeitern sowie Yang et al. ergaben keinen Lebensqualitätsvorteil nach laparoskopischer Resektion.<sup>(87,94)</sup> Einzig die der Fallzahlschätzung der LAPDIV-CAMIC-Studie zu Grunde liegende randomisierte klinische Studie zeigte einen besseren globalen Lebensqualitätsscore ( $p=0,05$ ) sieben Tage und einen Monat nach laparoskopischer Resektion. Dieser Gruppenunterschied war im mittelfristigen Verlauf nach drei Monaten nicht mehr nachweisbar.<sup>(42)</sup> Gerade diese vier Studien sind jedoch nur eingeschränkt mit den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung zu vergleichen. Handelt es sich bei den hier untersuchten Eingriffen doch um onkologische Resektionen inklusive rechtsseitigen und erweiterten Kolonresektionen sowie Rektumresektionen und –extirpationen. Auch unter Einbeziehung der weiteren Studien mit Kolonresektionen bei benignen Grunderkrankungen und jener Untersuchungen, welche andere

Messinstrumente als den EORTC-QLQ-C30-Fragebogen verwendeten, konnte in der umfassenden Metaanalyse kein sicherer Lebensqualitätsvorteil nach laparoskopischer kolorektaler Resektion im Vergleich zur konventionell offenen Operation nachgewiesen werden.(91)

Nebenzielkriterium der LAPDIV-CAMIC-Studie war die Inzidenz postoperativer Komplikationen und die Morbidität. Auch hierzu ist die Datenlage nach kolorektalen Eingriffen bei maligner Grunderkrankung uneinheitlich. Umfangreiche Ergebnisse liegen vor allem durch die insgesamt 3386 Patienten umfassenden multizentrischen Studien COLOR(44), CLASSIC(59,45), COST(46), LAPKON II(60) vor. Im kurzfristigen postoperativen Verlauf fand keine dieser Untersuchungen einen Vorteil hinsichtlich der Gesamtmorbidität oder Mortalität im Vergleich laparoskopischer vs. konventioneller kolorektaler Resektionen bei maligner Grunderkrankung. Dies entspricht den Ergebnissen der vorliegenden Studie. Demgegenüber zeigte eine Metaanalyse aus 25 randomisierten klinischen Studien ebenfalls bei Patienten mit kolorektalem Karzinom Vorteile in der Inzidenz postoperativer Komplikationen und insbesondere von Wundinfektionen, dem Auftreten einer Darmatonie sowie eine Reduktion der postoperativen Schmerzen nach laparoskopischem Vorgehen.(41)

Natürlich lassen sich diese Daten nicht direkt mit den Ergebnissen der LAPDIV-CAMIC-Studie vergleichen. Bei den vorbeschriebenen Untersuchungen lag das Hauptaugenmerk auf dem Vergleich der onkologischen Qualität der operativen Eingriffe. Zudem kann

vorausgesetzt werden, dass sowohl die perioperative Lebensqualität als auch die eingriffs- und erkrankungsspezifische Morbidität durch die in diesen Studien zugrunde liegende Tumorerkrankung maßgeblich mitbestimmt wurde. Auch tumorspezifische Therapien werden vor allem im mittelfristigen postoperativen Verlauf einen entscheidenden Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten haben. Daher sollen im Folgenden die Ergebnisse der LAPDIV-CAMIC-Studie anderen Untersuchungen, welche ebenfalls laparoskopische und konventionelle Operationstechniken zur elektiven Behandlung der symptomatischen Sigmadivertikulitis verglichen haben, gegenübergestellt werden.

In einer kontrollierten nicht randomisierten klinischen Studie mit 100 konservativ behandelten Patienten wurde 2002 beschrieben, dass eine symptomatische Divertikulitis zu einer Reduktion der Lebensqualität führt.(95) Dies ist die erste beschriebene homogene Studie bei Divertikelerkrankung, bei der ein validiertes Messinstrument zur Bestimmung der Lebensqualität eingesetzt wurde. Eine randomisierte Studie zu unterschiedlichen medikamentösen Therapiemöglichkeiten bestätigte diese Ergebnisse.(96) Eine prospektive kontrollierte Beobachtungsstudie konnte bei 61 untersuchten Patienten keinen Vorteil der Lebensqualität nach erfolgter operativer Therapie im Vergleich zu einem konservativen Vorgehen zur Behandlung der symptomatischen Divertikelerkrankung nachweisen.(97) Allerdings flossen in diese Untersuchung nichtelektive Erkrankungsstadien (Hinchey III und IV), die sämtlich operativ therapiert wurden als auch elektive Patienten (Hinchey I) mit rein medikamentöser Therapie ein. Ein sinnvoller Vergleich zwischen

operativ behandelten Patienten und dem anzunehmenden Spontanverlauf unter konservativer Therapie ist jedoch naturgemäß kaum möglich.

In einer prospektiven matched-pair Beobachtungsstudie über 7 Jahre mit 90 Patienten der Divertikulitisstadien Hinchey I und II zeigte sich im postoperativen Verlauf keine Unterschiede zwischen laparoskopischer und konventioneller Operationstechnik. Eine detaillierte Angabe, zu welchem Zeitpunkt die Lebensqualität bestimmt wurde, findet sich in der Publikation leider nicht. Die Autoren erklären jedoch, dass im frühen postoperativen Verlauf zwar kein Unterschied hinsichtlich der Gesamtlebensqualität gemessen mit dem Fragebogen SF-36 aber eine vorübergehende Verbesserung der körperlichen Aktivität nach Laparoskopie festzustellen war.(98) Daraus lässt sich ableiten, dass die Befragungen mehrfach im postoperativen Verlauf durchgeführt wurden. Ein genauer Vergleich mit den Daten der vorliegenden Untersuchung erscheint jedoch nicht sinnvoll möglich.

Forgione und Mitarbeiter konnten in einer prospektiven nicht kontrollierten Beobachtungsstudie bei 62 Patienten zeigen, dass der Gastrointestinale Lebensqualitätsindex (GQLI) drei Monate nach elektiver laparoskopischer Sigmaresektion bei Divertikelerkrankung im Vergleich zum deutlich reduzierten präoperativen Wert anstieg und Werte der gesunden Normalbevölkerung erreichte. Diese Normalisierung war bis zum Ende des Nachbeobachtungszeitraumes nach 12 Monaten nachweisbar.(99) Obwohl die hier untersuchten Patienten jünger (Median 58 Jahre) waren, seltener relevante Nebenerkrankungen verzeichnet wurden (63% ASA I) und damit ein größerer Einfluss der spezifischen Erkrankung auf die



Lebensqualität und weniger Auswirkung der patientenabhängigen Faktoren angenommen werden kann, zeigte sich auch in der vorliegenden LAPDIV-CAMIC-Studie ein postoperativer Anstieg der globalen Lebensqualität.

Während der Vorbereitungs- und Rekrutierungsphase der LAPDIV-CAMIC-Studie wurden Daten von fünf Studien publiziert, welche die postoperative Lebensqualität nach laparoskopischer bzw. konventioneller Kolonresektion bei benignen Erkrankungen untersuchten. Eine prospektive Querschnittsstudie verglich die postoperativen Ergebnisse von 95 laparoskopisch operierten Patienten gegen 50 konventionelle Eingriffe.(100) Eingang fanden dabei Patienten, die sich auf Grund von benignen Kolonpolypen oder einer Divertikelerkrankung einer elektiven Sigmaresektion bzw. rechtsseitigen Hemikolektomie unterzogen. Die Bestimmung der Lebensqualität erfolgte mit dem SF-36-Fragebogen. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 39 Monaten (Laparoskopie) bzw. 53 Monaten (konventionelle Operation) konnte ein Vorteil der laparoskopischen Operation hinsichtlich der postoperativen Lebensqualität nicht nachgewiesen werden. In einer prospektiven Beobachtungsstudie wurden 45 Patienten nach laparoskopischer Sigmaresektion wenigstens 48 Monate nachuntersucht und deren mit dem SF-36-Fragebogen erhobene Lebensqualitätsdaten mit konventionell operierten Patienten im Sinne einer matched-pair Analyse verglichen.(101) Eingang in diese Untersuchung fanden Patienten, die auf Grund einer gesicherten Sigmadivertikulitis Hinchey I/II elektiv operiert wurden. Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 62 Monaten fanden sich keine

Unterschiede zwischen beiden Patientengruppen. Kurzfristige Ergebnisse und Daten zur postoperativen Morbidität wurden nicht angegeben. Eine weitere Studie beobachtete 39 gematchte Paare nach elektiver Sigmaresektion wegen Divertikulitis und beinhaltete die Bestimmung der postoperativen Lebensqualität mit Hilfe des Gastrointestinalen Lebensqualitätsindex (GQLI). Trotz einer geringeren Inzidenz postoperativer Komplikationen nach laparoskopischer Operation ergab die mittelfristige Untersuchung (Median 41 Monate) keinen Vorteil der LSR gegenüber einem konventionell offenen Operationsvorgehen hinsichtlich der Lebensqualität.(102) Eine Studie an zwei italienischen Kliniken ergab im Rahmen der Nachuntersuchungen bei 60 Patienten, welche auf Grund einer Divertikelerkrankung konsekutiv konservativ oder durch LSR bzw. OSR behandelt wurden, ebenfalls keinen Unterschied zwischen laparoskopisch und konventionell behandelten Patienten hinsichtlich der postoperativen Lebensqualität.(103,104) Detaillierte Daten zu Patientencharakteristika, Nachbeobachtungszeitraum und postoperativen Komplikationen wurden nicht veröffentlicht. Gemeinsam ist diesen Studien, dass im mittelfristigen Nachbeobachtungszeitraum kein Unterschied in der postoperativen Lebensqualität zwischen LSR und OSR nachzuweisen war. Dies stimmt mit den Ergebnissen der vorliegenden LAPDIV-CAMIC-Studie überein. Allerdings ist die methodologische Qualität der Untersuchungen niedrig. Daten der Lebensqualitätuntersuchungen im frühen postoperativen Verlauf wurden in keiner dieser Studien angegeben. Uneinheitlicher ist in der Literatur die Bewertung der Inzidenz postoperativer Komplikationen nach elektiver laparoskopischer oder

konventioneller Resektion bei Divertikelerkrankung des Kolons. Das bisher umfangreichste publizierte retrospektiv ausgewertete Operationsregister umfasst die Daten von 124734 Eingriffen (12 laparoskopisch). Die Analyse der Daten ergab eine höhere postoperative Mortalität (24 vs. 17%) und Mortalität (0,5 vs. 0,1%) nach konventionell durchgeführter Kolonresektion. Allerdings weisen die Autoren auf die erhebliche Ungleichverteilung der Gruppen, mögliche Selektionseinflüsse und den retrospektiven Charakter der Auswertung hin. Zudem konnten Eingriffe bei denen das laparoskopische Vorgehen zur Laparotomie konvertiert wurde, nicht eindeutig identifiziert werden. Eine Auswertung der konvertierten Operationen in der Gruppe der konventionell behandelten Patienten ist wahrscheinlich. Das Prinzip der intention-to-treat-Analyse konnte somit nicht angewendet werden. Ein systematisch bedingtes Bevorteilen der laparoskopischen Technik ist somit zusätzlich anzunehmen.(40)

In einer Metaanalyse wurden 16 klinische Studien zu diesem Thema ausgewertet.(61) Darunter befanden sich 5 retrospektive Studien, ein Operationsregister und 6 prospektiv nichtrandomisierte Studien mit insgesamt 1192 laparoskopisch und 18416 konventionell operierten Patienten. Die Qualität von nur fünf Studien und eines Operationsregisters wurde als „gut“ bewertet. Trotz ausgeprägter Heterogenität der Daten ergab die Metaanalyse einen Vorteil der LSR in der Häufigkeit des Auftretens postoperativer infektionsbedingter sowie kardiopulmonaler Komplikationen ( $p=0,01$ ). Weitere Vorteile ergaben sich für die laparoskopische Operationstechnik in der Zeit bis zur postoperativen Wiedererlangung der gastrointestinalen Funktion, in der Zeit bis zur

Wiederaufnahme oraler Flüssigkeit und fester Kost und in der postoperativen in der Krankenhausverweildauer ( $p < 0,001$ ). Nachteile der LSR waren die verlängerte Operationsdauer ( $p = 0,04$ ) sowie die kürzere Resektatlänge ( $p = 0,003$ ) im Vergleich zu konventionellen Operationen. Keine Unterschiede zwischen beiden Operationstechniken fanden sich hinsichtlich der postoperativen Mortalität und der Inzidenz von schweren Komplikationen, wie zum Beispiel Anastomoseninsuffizienzen ( $p = 0,57$ ).<sup>(61)</sup> Da die Ergebnisse der LAPDIV-CAMIC-Studie denen dieser Metaanalyse nur teilweise entsprechen, sollen im Folgenden die fünf als hochwertig eingeschätzten Untersuchungen genauer mit der vorliegenden Arbeit verglichen werden.

In einer retrospektiven Analyse wurden 66 laparoskopische Sigmaresektionen mit 88 konventionellen Operationen verglichen.<sup>(55)</sup> Dies ist damit die umfangreichste der fünf hochwertigen Publikationen. In diese Untersuchung wurden Patienten mit einer komplizierten oder rezidivierenden Sigmadivertikulitis ohne Perforation eingeschlossen. Alter und Geschlechtsverteilung waren mit den Daten der LAPDIV-CAMIC-Studie vergleichbar. Die benötigte Operationsdauer lag für die LSR im Mittel 69 Minuten höher. Dieser Nachteil der LSR wurde auch in der vorliegenden Studie gefunden, wobei der Unterschied mit median 40 Minuten deutlich geringer war. Dies könnte auf eine größere Erfahrung der verantwortlichen Operateure zurückzuführen sein. Auch die hohe Konversionsrate von 20% spricht bei nicht erkennbaren Unterschieden in der Patientenselektion für einen Erfahrungsvorteil in der vorliegenden Studie (9%). Die retrospektiv gefundenen Morbiditätsvorteile äußerten sich

vor allem in einer unterschiedlichen Rate an partiellen Dünndarmobstruktionen (3% vs. 10%). Leider ist diese Art der Komplikation nicht näher spezifiziert und kann daher nicht für einen direkten Vergleich herangezogen werden. Die postoperative Gesamtmorbidität zeigte ebenfalls Vorteile für die LSR (18% vs. 24%). Ob dieser Unterschied das Signifikanzniveau erreichte, wurde nicht angegeben. Die LAPDIV-CAMIC-Studie konnte hier keinen Unterschied nachweisen. Bemerkenswert ist hier vor allem die deutlich höhere Komplikationsrate (37% LSR vs. 40% OSR) und insbesondere die wesentlich häufigere Feststellung einer postoperativen Wundinfektion (2% in der retrospektiven Studie vs. 21% in der LAPDIV-CAMIC-Studie). Die Ursache dieser unterschiedlichen Inzidenzen lässt sich an Hand der vorliegenden Daten nicht feststellen. Möglicherweise liegt ein Grund für die niedrigeren Werte im retrospektiven Design der Datenanalyse begründet. Die Ergebnisse der LAPDIV-CAMIC-Studie liegen im Rahmen der aus anderen prospektiven Untersuchungen genannten Zahlen. (48,58,57) Neben den genannten Vorteilen der LSR fand die retrospektive Studie eine schnellere Wiederherstellung der gastrointestinalen Funktion gemessen an Hand der Wiederaufnahme der oralen Flüssigkeitsgabe, während die Flüssigkeitsaufnahme in der LAPDIV-CAMIC-Studie in beiden Patientengruppen bereits am Operationstag und damit im Mittel 3 Tage früher möglich war. Gerade die Parameter der Wiederaufnahme der Ernährung wie auch die Verkürzung der Krankenhausverweildauer sind durch Maßnahmen zur Beschleunigung der postoperativen Rekonvaleszenz / „Fast-track“ beeinflussbar.(105,106)

Weitere als hochwertig eingeschätzte Veröffentlichungen betreffen die retrospektiven Untersuchungen zur elektiven Sigmaresektion von Lopez et al. (39 Patienten OSR, 18 LSR) sowie Bruce und Mitarbeitern (17 OSR vs. 25 LSR).(107,108) In beiden Studien zeigte sich übereinstimmend eine längere Operationszeit bei laparoskopischem Vorgehen ( $p$  jeweils  $<0,001$ ). Gleichfalls fanden beide Untersuchungen eine verlängerte Zeit bis zur Wiederherstellung der intestinalen Funktion und ein längere postoperativen Krankenhausverweildauer nach OSR. Während Lopez zudem von einer Reduktion der Morbidität (LSR 11%, OSR 31%,  $p=0,07$ ) berichtet, wurde von Bruce und Mitarbeiter kein Unterschied hinsichtlich der intra- Komplikationen angegeben. Auch diese beiden Untersuchungen sind bei einem Vergleich zu den Ergebnissen der LAPDIV-CAMIC- Studie durch das retrospektive Design, die geringe Fallzahl und die heterogene postoperative Behandlung limitiert.

Als eine weitere hochwertig einzuschätzende Publikation wurde in Purkyasthas Metaanalyse die Arbeit von Gonzales und Mitarbeitern vorgestellt. In dieser Veröffentlichung zu laparoskopischen und konventionellen kolorektalen Resektionen wurden jedoch die retrospektiv erhobenen Daten nach elektiven Sigmaresektionen bei Divertikulitis gemeinsam mit Zahlen bei Notfalleingriffen (14% der berichteten Fälle) und bei den Daten nach rechtsseitigen Kolonresektionen bzw. Kolektomien (24% der Fälle) zusammengefasst dargestellt.(109) Die Daten dieser Studie sind auf Grund der verschiedenen untersuchten Patientengruppen nicht sinnvoll mit der Ergebnissen der LAPDIV-CAMIC- Studie vergleichbar.

Die o.g. Metaanalyse verzeichnet neben den beschriebenen retrospektiven Untersuchungen auch zwei hochwertige prospektive Untersuchungen. Dies ist zum einen die Fallkontrollstudie von Faynsod und Mitarbeitern.(110) In dieser Arbeit wurden über einen Zeitraum von 7 Jahren die Daten von 20 wegen einer symptomatischen Sigmadivertikulitis elektiv laparoskopisch operierten Patienten gegen 20 hinsichtlich der relevanten Risikofaktoren gematchte Patienten einer konventionell operierten Kontrollgruppe verglichen. Die lange Rekrutierungszeit und die Konversionsrate von 30% spiegelt dabei die Gegebenheiten einer Phase I Studie wieder. Dem entspricht auch die Operationsdauer (OSR 243, LSR 251 min). Die Inzidenz postoperativer Komplikationen betrug in beiden Gruppen 10%. Vorteile für die laparoskopische Operationstechnik zeigten sich in der verkürzten postoperativen Darmtoniedauer (1 vs. 5 Tage,  $p < 0,001$ ) und in der Reduktion der Krankenhausverweildauer (4,8 vs. 7,8 Tage). Während die im Vergleich zur LAPDIV-CAMIC-Studie deutlich längere Operationsdauer mit der unvermeidbaren Lernkurve bei der Einführung einer neuen Operationstechnik erklärbar ist, weisen die niedrigen Morbiditätszahlen auf deutliche Unterschiede hinsichtlich der Definition von Komplikationen hin.

Die zweite ebenfalls als hochwertig beurteilte prospektive Untersuchung wurde von Köhler und Mitarbeitern 1998 vorgelegt.(111) In dieser Untersuchung wurden die Daten von 29 konsekutiven elektiven LSR prospektiv erhoben und gegen 34 retrospektive Fälle verglichen. Bemerkenswert ist der hohe Anteil an Patienten der ASA-Klassifikation III und IV (50%). Damit entspricht diese Untersuchung als einzige publizierte

Studie in diesem Charakteristikum den Patienten der LAPDIV-CAMIC-Studie. Köhler et al. fanden bei einer Konversionsrate von 7,5% Vorteile für die LSR hinsichtlich postoperativer Darmtoniedauer und Hospitalisierungszeit bei verlängerter Operationszeit. Schwere Komplikationen wurden in vergleichbarer Anzahl in beiden Gruppen festgestellt. Allerdings fanden sich zumindest tendenziell mehr leichte Komplikationen in der konventionell operierten Gruppe. Einschränkend ist jedoch festzustellen, dass Patienten, bei denen eine Konversion der Operationstechnik erfolgte, von der Datenanalyse ausgeschlossen wurden. Die hohe Inzidenz von allgemeinen postoperativen Komplikationen und dabei insbesondere von Pneumonien und Harnwegsinfekten (29% in der OSR-Gruppe) trat in der LAPDIV-CAMIC-Studie mit 7% nicht auf. Dieser Unterschied deutet wiederum wie bereits beschrieben auf Unterschiede in der postoperativen Therapie hin.

Die zusammenfassende Analyse dieser fünf Studien zeigte in der Metaanalyse von Purkayastha und Mitarbeitern eine kürzere Hospitalisierungszeit und eine Reduktion des intraoperativen Blutverlustes nach LSR.(61) Unterschiede hinsichtlich der intra- und postoperativen Komplikationsraten konnten hingegen nicht nachgewiesen werden. Bei insgesamt geringer Fallzahl (154 LSR vs. 198 OSR), deutlicher Heterogenität der publizierten Studiendaten und untersuchten Patientenkollektive sowie der unterschiedlichen methodologischen Qualität konnte eine grundsätzliche Überlegenheit einer der beiden Operationstechniken jedoch auch nicht ausgeschlossen werden. Hierzu



war die Durchführung prospektiv randomisierender kontrollierter Studien erforderlich. Diese werden im Folgenden beschrieben und den Ergebnissen unserer Untersuchung gegenübergestellt.

Während der Rekrutierungsphase der LAPDIV-CAMIC-Studie wurden zwei prospektive randomisierte klinische Studien zu den Unterschieden nach LSR und OSR bei Divertikelerkrankung des Kolons durchgeführt.(112,113)

In der multizentrischen doppelblinden Studie von Klarenbeek und Mitarbeitern (Sigma-Trial) wurden 104 Patienten mit komplizierter Divertikelerkrankung Hinchey I/II sowie symptomatischer postentzündlicher Kolonstriktur oder rezidivierender Divertikelblutung einer offenen bzw. laparoskopischen Resektion randomisiert zugeordnet.(113) Hauptzielkriterium des Sigma-Trials war die Inzidenz postoperativer Komplikationen; die Bestimmung der postoperativen Lebensqualität erfolgte als Nebenzielkriterium präoperativ, sowie 6 Wochen und 6 Monate nach durchgeführtem Eingriff. Angewendet wurde der SF-36 Fragebogen. Die untersuchten Erkrankungsstadien entsprachen denen der LAPDIV-CAMIC-Studie. Allerdings wurden Patienten mit einer fistulierenden Divertikelerkrankung ebenfalls in das Sigma-Trial aufgenommen.

Ein Vergleich der Patientencharakteristika beider Studien zeigt, dass die Schwere der Begleiterkrankungen der Patienten im Sigma-Trial als niedriger bewertet wurde. Nur 3% gehörten der ASA-Gruppe III an, während in der LAPDIV-CAMIC-Studie 29% der rekrutierten Patienten in diese Gruppe klassifiziert wurden. Die Patienten des Sigma-Trials gaben

seltener vorangegangene abdominelle Operationen an (47% vs. 63% in der LAPDIV-CAMIC-Studie). Auch die Geschlechtsverteilung lässt Unterschiede zwischen beiden Studien erkennen (42% vs. 34% männlich). Beide Studien fanden einen Vorteil der OSR bezüglich der benötigten Operationszeit, aber keine weiteren Unterschiede der Operationstechnik hinsichtlich der intraoperativen Ergebnisse. Bemerkenswert ist, dass im Sigma-Trial 19% der laparoskopisch begonnenen Eingriffe zu einem konventionellen oder handassistierten Verfahren konvertiert werden mussten. Die Konversionsrate der LAPDIV-CAMIC-Studie war mit 6% deutlich niedriger.

Weitere auffallende Unterschiede finden sich im Vergleich der Inzidenz postoperativer Komplikationen. Das Sigma-Trial fand keine Unterschiede hinsichtlich der aufgeführten Komplikationen zwischen LSR und OSR. Erst die kumulative Zusammenfassung schwerer Komplikationen ergab einen deutlichen Vorteil für die laparoskopische Operationstechnik im kurzfristigen Verlauf (10% vs. 25%). Dieser Unterschied verstärkte sich noch während der sechsmonatigen Nachbeobachtungszeit (17% vs. 44%,  $p=0.003$ ).<sup>(114)</sup> Dieser deutliche Unterschied konnte in der LAPDIV-CAMIC-Studie nicht nachvollzogen werden. Hier fanden sich auch nach Zusammenfassung der schweren Komplikationen postoperativ und im gesamten zwölfmonatigen Nachbeobachtungszeitraum keine Unterschiede zwischen den Gruppen (5% vs. 6%,  $p= 0.887$ ). Dies kann zum einen mit den unterschiedlichen Einschlusskriterien der Studien erklärt werden. Die Rekrutierung von Patienten mit bestehenden Fisteln in Nachbarorganen im Sigma-Trial (8% der OSR-Gruppe) könnte auf Grund

der notwendigen Erweiterung des operativen Eingriffs zu einer höheren Inzidenz schwerer Komplikationen geführt haben.(65) Zum anderen war die Klassifizierung der ‚schweren‘ Komplikationen in den Studien verschieden. So wurden im Gegensatz zur LAPDIV-CAMIC-Studie auch konventionell therapierbare postoperative Darmatonien und Subileuszustände im Sigma-Trial als schwere Komplikation verzeichnet. Dennoch erscheint die Morbiditätsrate des Sigma-Trials auch im Vergleich zu den prospektiven Multizenterstudien zum Vergleich der laparoskopischen und konventionellen Operationstechnik bei kolorektalen Karzinomen sowie zu den vorliegenden nichtrandomisierten Studien bei Divertikelerkrankung erhöht.(46,55,45,60,44) Auch die Rate an frühen postoperativen Divertikulitisrezidiven (3%) konnte in der LAPDIV-CAMIC-Studie (0%) nicht nachvollzogen werden.

Eine Verbesserung der postoperativen Lebensqualität wurde im Rahmen des Sigma-Trials 6 Wochen und 6 Monate nach der Operation im Vergleich zum präoperativen Befund nachgewiesen. Während nach 6 Wochen in einzelnen Skalen des SF-36 Messinstruments einen Vorteil der LSR gegenüber der OSR zeigten, waren diese Unterschiede nach 6 Monaten nicht mehr nachweisbar. Auch in der LAPDIV-CAMIC-Studie war diese Verbesserung des präoperativen Status nachweisbar. Ein Unterschied zwischen den Gruppen konnte jedoch nicht gefunden werden. Dabei ist zusätzlich zu beachten, dass im Rahmen der LAPDIV-CAMIC-Studie die Erhebung der Lebensqualitätsdaten zu allen Zeitpunkten bei über 80% der rekrutierten Patienten erfolgte. Damit lag die Vollständigkeit

der Nachuntersuchungen je nach Untersuchungszeitpunkt 10-20% höher als im Sigma-Trial.(113,114)

Die zweite randomisierte klinische Studie zu den Unterschieden nach LSR bzw. OSR bei komplizierter Sigmadivertikulitis erfolgte als unizentrische Untersuchung durch Gervaz und Mitarbeiter.(112) Hauptzielkriterien dieser Studie waren die Höhe der postoperativ gemessenen Schmerzen, die Dauer der postoperativen Darmmotilitätsstörung und die Menge benötigter Opiate. Daneben wurden die postoperative Morbidität und Mortalität verzeichnet. Lebensqualitätsdaten wurden nicht erhoben. Insgesamt konnten die Daten von 103 Patienten (59 LSR, 54 OSR) ausgewertet werden. Die postoperativ mittels visueller Analogskala gemessenen Schmerzwerte ergaben während der ersten 3 postoperativen Tage keinen Unterschied zwischen den Gruppen. Vorteile für die LSR fanden sich in den Schmerzwerten am 4. Tag (1,3 vs. 1,9,  $p=0,02$ ), sowie für die Länge des postoperativen Krankenhausaufenthaltes (7,7 vs. 7,9 Tage,  $p<0,001$ ) und der Zeit bis zum Wiedereinsetzen der normalen intestinalen Funktion. Allerdings wurde für laparoskopische Eingriffe eine längere Operationszeit benötigt (168 vs. 118 min,  $p<0,001$ ). Die Inzidenz schwerer und leichter Komplikationen als auch die Gesamtmorbidität und -mortalität (14 vs. 9%,  $p=0,56$ ) unterschied sich in beiden Patientengruppen nicht. Abgesehen von kosmetischen Aspekten konnten auch nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 30 Monaten keine Gruppenunterschiede hinsichtlich der Morbidität, postoperativen Lebensqualität und Patientenzufriedenheit detektiert werden.(115) Damit unterstützen diese Ergebnisse die Resultate der vorliegenden LAPDIV-

CAMIC-Studie. Die eingeschränkte Beschreibung der Methodologie der Untersuchung von Gervaz und Mitarbeitern lässt jedoch einen direkten Vergleich nicht zu. Insbesondere fehlen hierfür Angaben zur genauen Definition der erhobenen Komplikationen, zum postoperativen Nachbeobachtungsintervall und zur Methodik der Randomisierung und Allokation in die Behandlungsgruppen.

Eine aktuelle Metaanalyse von Siddiqui und Mitarbeitern wertete die Daten von 19 vergleichenden klinischen Studien mit insgesamt 2383 Patienten hinsichtlich der postoperativen Morbidität nach elektiver Sigmaresektion aus.<sup>(116)</sup> In diese Analyse flossen die Ergebnisse des Sigma-Trials, nicht jedoch die der Studie von Gervaz et al. sowie die der LAPDIV-CAMIC-Studie ein. Abweichend vom Sigma-Trial aber übereinstimmend mit den beiden weiteren RCTs fanden sich in der Metaanalyse keine Unterschiede zwischen den Operationstechniken hinsichtlich Mortalität und schwerer chirurgischer Komplikationen wie Anastomoseninsuffizienzen oder postoperativer Blutung. Auch die Inzidenz allgemeiner postoperativer Komplikationen war in beiden Patientengruppen gleich. Die Rate an postoperativen Wundinfektionen und Narbenhernien war in der LSR-Gruppe niedriger. Die Autoren der Metaanalyse weisen hier jedoch auf die uneinheitlichen Definitionen für diese Komplikationen in den eingeschlossenen Studien hin. Weitere Vorteile gaben Siddiqui et al. für die LSR hinsichtlich der Anzahl benötigter Bluttransfusionen und die Dauer der postoperativen Darmatonie an. Angaben zur postoperativen Lebensqualität wurden nicht ausgewertet.

Insgesamt finden sich somit weder in der LAPDIV-CAMIC-Studie, noch in der RCT von Gervaz und Mitarbeitern oder in der aktuellen Metaanalyse von Siddiqui et al. unter Einbeziehung der dritten bisher vorliegenden RCT (Sigma-Trial) Vorteile für die LSR oder OSR hinsichtlich der allgemeinen oder schweren chirurgischen Komplikationen. Unterschiede bei leichten chirurgischen Komplikationen, wie zum Beispiel bei postoperativen Wundinfektionen oder der Dauer der postoperativen Darmatonie sind auf Grund uneinheitlicher Definition nur eingeschränkt zu Vergleichen oder sind vor allem durch moderne Behandlungskonzepte zur perioperativen Therapie zu beeinflussen.(83,116)

In neueren Publikationen werden weitere Möglichkeiten der Minimierung des operativen Traumas durch Reduktion der chirurgischen Zugangswege („single incision laparoscopic surgery“ bzw. Operation durch natürliche Körperöffnungen – NOS) beschrieben.(117,118,119,120) Auf Grund der bisherigen Datenlage zu OSR und LSR kann jedoch nicht auf eine sinkende Morbidität oder verbesserte Lebensqualität durch die Minimierung der Zugangswege geschlossen werden. Hierzu sind neue randomisierte klinische Studien erforderlich. Gerade auch angesichts der zunehmend notwendigen finanziellen Erwägungen sind valide Daten zu fordern, bevor neue chirurgische Techniken breit und als Routineverfahren angeboten werden. Die Erkenntnisse zur Schwierigkeit der Patientenrekrutierung in der LAPDIV-CAMIC-Studie sollten dazu beitragen, derartige Studien frühzeitig zu koordinieren und durchzuführen.

## 5. Zusammenfassung

Die vorgestellte LAPDIV-CAMIC-Studie ist gegenwärtig die größte randomisierte kontrollierte klinische Studie zum Einfluss der laparoskopischen vs. konventionellen Operationstechnik auf das Patientenoutcome nach elektiver Resektion bei Sigmadivertikulitis. Zudem wurde erstmals die postoperative Lebensqualität der behandelten Patienten als Hauptzielkriterium einer RCT bei diesem Erkrankungsbild in den Mittelpunkt der Untersuchung gestellt. Die LAPDIV-CAMIC-Studie ist bisher die einzige randomisierte Studie zu diesem Thema in Deutschland.

Die These der vorgelegten Monographie lautete, dass die Anwendung der laparoskopischen Operationstechnik verglichen mit konventionellen Eingriffen zu einer Verbesserung der postoperativen Lebensqualität und Reduktion der perioperativen Morbidität in der elektiven operativen Behandlung der Sigmadivertikulitis führt. Hierzu wurden die Ergebnisse der prospektiv randomisierten Multizenterstudie LAPDIV-CAMIC ausgewertet. Zusätzlich erfolgte die Auswertung des im Rahmen dieser Studie durchgeführten prospektiven nichtrandomisierten Datenregisters.

Die These der Monographie konnte nicht bestätigt werden. Die Auswertung der Daten der randomisierten Patienten ergab keinen Vorteil der laparoskopischen Technik hinsichtlich der globalen Lebensqualitätsskala EORTC-QLQ-C30 v3 während des kurz- und mittelfristigen postoperativen Verlaufs. Ebenso konnten keine Unterschiede in der postoperativen allgemeinen und chirurgischen Morbiditätsrate nachgewiesen werden. Auf Grund der geringen

rekrutierten Patientenzahl kann ein solcher Unterschied jedoch nicht vollständig ausgeschlossen werden. Die unterschiedliche Verteilung der grundlegenden Patientencharakteristika ließ einen direkten Vergleich der laparoskopisch bzw. konventionell operierten Patientengruppen im Rahmen der prospektiven nichtrandomisierten Beobachtungsstudie nicht zu.

Gegenwärtig kann der Stellenwert der laparoskopischen Operationstechnik insbesondere unter Berücksichtigung moderner „Fast-track“ Konzepte nicht abschließend beurteilt werden. Zukünftige Studien zur laparoskopischen Resektion bei Sigmadivertikulitis sollten moderne perioperative Behandlungskonzepte beinhalten.



## 6. Literaturverzeichnis

1. Raue, W., Paolucci, V., Asperger, W., Albrecht, R., Buchler, M.W., Schwenk, W. Laparoscopic sigmoid resection for diverticular disease has no advantages over open approach: midterm results of a randomized controlled trial. *Langenbecks Arch Surg*, 2011 (396), 973-980
2. Raue, W., Langelotz, C., Paolucci, V., Pross, M., Ludwig, K., Asperger, W., Schwenk, W. Problems of randomization to open or laparoscopic sigmoidectomy for diverticular disease. *Int J Colorectal Dis*, 2011 (26), 369-375
3. Salem, L., Anaya, D.A., Flum, D.R. Temporal changes in the management of diverticulitis. *J Surg Res*, 2005 (124), 318-323
4. Makela, J., Kiviniemi, H., Laitinen, S. Prevalence of perforated sigmoid diverticulitis is increasing. *Dis Colon Rectum*, 2002 (45), 955-961
5. Kang, J.Y., Hoare, J., Tinto, A., Subramanian, S., Ellis, C., Majeed, A., Melville, D., Maxwell, J.D. Diverticular disease of the colon--on the rise: a study of hospital admissions in England between 1989/1990 and 1999/2000. *Aliment Pharmacol Ther*, 2003 (17), 1189-1195
6. Nguyen, G.C., Sam, J., Anand, N. Epidemiological trends and geographic variation in hospital admissions for diverticulitis in the United States. *World J Gastroenterol*, 2011 (17), 1600-1605
7. Masoomi, H., Buchberg, B.S., Magno, C., Mills, S.D., Stamos, M.J. Trends in diverticulitis management in the United States from 2002 to 2007. *Arch Surg*, 2011 (146), 400-406
8. Munakata, A., Nakaji, S., Takami, H., Nakajima, H., Iwane, S., Tuchida, S. Epidemiological evaluation of colonic diverticulosis and dietary fiber in Japan. *Tohoku J Exp Med*, 1993 (171), 145-151
9. Dozois, E.J. Operative treatment of recurrent or complicated diverticulitis. *J Gastrointest Surg*, 2008 (12), 1321-1323
10. Loffeld, R.J., Van Der Putten, A.B. Diverticular disease of the colon and concomitant abnormalities in patients undergoing endoscopic evaluation of the large bowel. *Colorectal Dis*, 2002 (4), 189-192
11. Hughes, L.E. Postmortem survey of diverticular disease of the colon. I. Diverticulosis and diverticulitis. *Gut*, 1969 (10), 336-344

12. Heise, C.P. Epidemiology and pathogenesis of diverticular disease. *J Gastrointest Surg*, 2008 (12), 1309-1311
13. Bassotti, G., Battaglia, E., Spinozzi, F., Pelli, M.A., Tonini, M. Twenty-four hour recordings of colonic motility in patients with diverticular disease: evidence for abnormal motility and propulsive activity. *Dis Colon Rectum*, 2001 (44), 1814-1820
14. Painter, N.S., Truelove, S.C., Ardran, G.M., Tuckey, M. Segmentation and the localization of intraluminal pressure in the human colon, with special reference to the pathogenesis of colonic diverticula. *Gastroenterology*, 1968 (54), Suppl-80
15. Aldoori, W., Giovannucci, E., Rimm, E., Wing, A., Trichopoulos, D., Willet, W. A prospective study of diet and the risk of symptomatic diverticular disease in men. *Am J Clin Nutr*, 1994 (60), 757-764
16. Crowe, F.L., Appleby, P.N., Allen, N.E., Key, T.J. Diet and risk of diverticular disease in Oxford cohort of European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): prospective study of British vegetarians and non-vegetarians. *BMJ*, 2011 (343), d4131
17. Wess, L., Eastwood, M.A., Wess, T.J., Busuttill, A., Miller, A. Cross linking of collagen is increased in colonic diverticulosis. *Gut*, 1995 (37), 91-94
18. Bode, M.K., Karttunen, T.J., Makela, J., Risteli, L., Risteli, J. Type I and III collagens in human colon cancer and diverticulosis. *Scand J Gastroenterol*, 2000 (35), 747-752
19. Whiteway, J., Morson, B.C. Pathology of the ageing--diverticular disease. *Clin Gastroenterol*, 1985 (14), 829-846
20. Commane, D.M., Arasaradnam, R.P., Mills, S., Mathers, J.C., Bradburn, M. Diet, ageing and genetic factors in the pathogenesis of diverticular disease. *World J Gastroenterol*, 2009 (15), 2479-2488
21. Taylor, R.W., Barron, M.J., Borthwick, G.M., Gospel, A., Chinnery, P.F., Samuels, D.C., Taylor, G.A., Plusa, S.M., Needham, S.J., Greaves, L.C., Kirkwood, T.B., Turnbull, D.M. Mitochondrial DNA mutations in human colonic crypt stem cells. *J Clin Invest*, 2003 (112), 1351-1360
22. Hjern, F., Wolk, A., Hakansson, N. Smoking and the risk of diverticular disease in women. *Br J Surg*, 2011 (98), 997-1002
23. Rafferty, J., Shellito, P., Hyman, N.H., Buie, W.D. Practice parameters for sigmoid diverticulitis. *Dis Colon Rectum*, 2006 (49), 939-944

24. Hansen, O., Stock, W. Prophylaktische Operation bei der Divertikelkrankheit des Kolons - Stufenkonzept durch exakte Stadieneinteilung. *Langenbecks Arch Surg*, 1999 ((Suppl II)), 1257-1260
25. Hinchey, E.J., Schaal, P.G., Richards, G.K. Treatment of perforated diverticular disease of the colon. *Adv Surg*, 1978 (12:85-109.), 85-109
26. Benn, P.L., Wolff, B.G., Ilstrup, D.M. Level of anastomosis and recurrent colonic diverticulitis. *Am J Surg*, 1986 (151), 269-271
27. Thaler, K., Baig, M.K., Berho, M., Weiss, E.G., Nogueras, J.J., Arnaud, J.P., Wexner, S.D., Bergamaschi, R. Determinants of recurrence after sigmoid resection for uncomplicated diverticulitis. *Dis Colon Rectum*, 2003 (46), 385-388
28. Schmedt, C.G., Bittner, R., Schroter, M., Ulrich, M., Leibl, B. [Surgical therapy of colonic diverticulitis--how reliable is primary anastomosis?]. *Chirurg*, 2000 (71), 202-208
29. Constantinides, V.A., Tekkis, P.P., Athanasiou, T., Aziz, O., Purkayastha, S., Remzi, F.H., Fazio, V.W., Aydin, N., Darzi, A., Senapati, A. Primary resection with anastomosis vs. Hartmann's procedure in nonelective surgery for acute colonic diverticulitis: a systematic review. *Dis Colon Rectum*, 2006 (49), 966-981
30. Hansen, O., Zarras, K., Graupe, F., Dellana, M., Stock, W. [Surgical treatment of diverticulitis of the large intestine--a plea for early elective resection]. *Zentralbl Chir*, 1996 (121), 190-200
31. Kockerling, F., Schneider, C., Reymond, M.A., Scheidbach, H., Scheuerlein, H., Konradt, J., Bruch, H.P., Zornig, C., Kohler, L., Barlehner, E., Kuthe, A., Szinicz, G., Richter, H.A., Hohenberger, W. Laparoscopic resection of sigmoid diverticulitis. Results of a multicenter study. *Laparoscopic Colorectal Surgery Study Group. Surg Endosc*, 1999 (13), 567-571
32. Lacy, A.M., Garcia-Valdecasas, J.C., Pique, J.M., Delgado, S., Campo, E., Bordas, J.M., Taura, P., Grande, L., Fuster, J., Pacheco, J.L., . Short-term outcome analysis of a randomized study comparing laparoscopic vs open colectomy for colon cancer. *Surg Endosc*, 1995 (9), 1101-1105
33. Milsom, J.W., Bohm, B., Hammerhofer, K.A., Fazio, V., Steiger, E., Elson, P. A prospective, randomized trial comparing laparoscopic versus conventional techniques in colorectal cancer surgery: a preliminary report. *J Am Coll Surg*, 1998 (187), 46-54

34. Schwenk, W., Bohm, B., Muller, J.M. Postoperative pain and fatigue after laparoscopic or conventional colorectal resections. A prospective randomized trial. *Surg Endosc*, 1998 (12), 1131-1136
35. Schwenk, W., Bohm, B., Witt, C., Junghans, T., Grundel, K., Muller, J.M. Pulmonary function following laparoscopic or conventional colorectal resection: a randomized controlled evaluation. *Arch Surg*, 1999 (134), 6-12
36. Braga, M., Vignali, A., Zuliani, W., Radaelli, G., Gianotti, L., Martani, C., Toussoun, G., Di, C., V Metabolic and functional results after laparoscopic colorectal surgery: a randomized, controlled trial. *Dis Colon Rectum*, 2002 (45), 1070-1077
37. Braga, M., Vignali, A., Gianotti, L., Zuliani, W., Radaelli, G., Gruarin, P., Dellabona, P., Di, C., V Laparoscopic versus open colorectal surgery: a randomized trial on short-term outcome. *Ann Surg*, 2002 (236), 759-766
38. Barlehner, E., Heukrodt, B., Schwetling, R. [Laparoscopic surgery of sigmoid diverticulitis]. *Zentralbl Chir*, 1998 (123 Suppl), 13-16
39. Scheidbach, H., Schneider, C., Rose, J., Konradt, J., Gross, E., Barlehner, E., Pross, M., Schmidt, U., Kockerling, F., Lippert, H. Laparoscopic approach to treatment of sigmoid diverticulitis: changes in the spectrum of indications and results of a prospective, multicenter study on 1,545 patients. *Dis Colon Rectum*, 2004 (47), 1883-1888
40. Masoomi, H., Buchberg, B., Nguyen, B., Tung, V., Stamos, M.J., Mills, S. Outcomes of laparoscopic versus open colectomy in elective surgery for diverticulitis. *World J Surg*, 2011 (35), 2143-2148
41. Schwenk, W., Haase, O., Neudecker, J., Muller, J.M. Short term benefits for laparoscopic colorectal resection. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005 (CD003145)
42. Schwenk, W., Bohm, B., Muller, J.M. Laparoskopische oder konventionelle kolorektale Resektionen - beeinflusst die Operationstechnik die postoperative Lebensqualität? *Zentralbl Chir*, 1998 (123), 483-490
43. Weeks, J.C., Nelson, H., Gelber, S., Sargent, D., Schroeder, G. Short-term quality-of-life outcomes following laparoscopic-assisted colectomy vs open colectomy for colon cancer: a randomized trial. *JAMA*, 2002 (287), 321-328

44. Veldkamp, R., Kuhry, E., Hop, W.C., Jeekel, J., Kazemier, G., Bonjer, H.J., Haglind, E., Pahlman, L., Cuesta, M.A., Msika, S., Morino, M., Lacy, A.M. Laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: short-term outcomes of a randomised trial. *Lancet Oncol*, 2005 (6), 477-484
45. Guillou, P.J., Quirke, P., Thorpe, H., Walker, J., Jayne, D.G., Smith, A.M., Heath, R.M., Brown, J.M. Short-term endpoints of conventional versus laparoscopic-assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASICC trial): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*, 2005 (365), 1718-1726
46. COST A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. *N Engl J Med*, 2004 (350), 2050-2059
47. Schwenk, W., Bohm, B., Haase, O., Junghans, T., Muller, J.M. Laparoscopic versus conventional colorectal resection: a prospective randomised study of postoperative ileus and early postoperative feeding. *Langenbecks Arch Surg*, 1998 (383), 49-55
48. Raue, W., Haase, O., Junghans, T., Scharfenberg, M., Muller, J.M., Schwenk, W. 'Fast-track' multimodal rehabilitation program improves outcome after laparoscopic sigmoidectomy: a controlled prospective evaluation. *Surg Endosc*, 2004 (18), 1463-1468
49. Gross, M. Innovations in surgery. A proposal for phased clinical trials. *J Bone Joint Surg Br*, 1993 (75), 351-354
50. Decanini, C., Milsom, J.W., Bohm, B., Fazio, V.W. Laparoscopic oncologic abdominoperineal resection. *Dis Colon Rectum*, 1994 (37), 552-558
51. Milsom, J.W., Bohm, B., Decanini, C., Fazio, V.W. Laparoscopic oncologic proctosigmoidectomy with low colorectal anastomosis in a cadaver model. *Surg Endosc*, 1994 (8), 1117-1123
52. Gall, F.P., Hermanek, P. [Change and current status of surgical treatment of colorectal cancer. Report of experiences of the Erlangen Surgical University Clinic]. *Chirurg*, 1992 (63), 227-234
53. Bemelman, W.A., Ringers, J., Meijer, D.W., de Wit, C.W., Bannenberg, J.J. Laparoscopic-assisted colectomy with the dexterity pneumo sleeve. *Dis Colon Rectum*, 1996 (39), S59-S61
54. Alves, A., Panis, Y., Slim, K., Heyd, B., Kwiatkowski, F., Manton, G. French multicentre prospective observational study of laparoscopic versus open colectomy for sigmoid diverticular disease. *Br J Surg*, 2005 (92), 1520-1525

55. Dwivedi, A., Chahin, F., Agrawal, S., Chau, W.Y., Tootla, A., Tootla, F., Silva, Y.J. Laparoscopic colectomy vs. open colectomy for sigmoid diverticular disease. *Dis Colon Rectum*, 2002 (45), 1309-1314
56. Guller, U., Jain, N., Hervey, S., Purves, H., Pietrobon, R. Laparoscopic vs open colectomy: outcomes comparison based on large nationwide databases. *Arch Surg*, 2003 (138), 1179-1186
57. Senagore, A.J., Duepre, H.J., Delaney, C.P., Dissanaik, S., Brady, K.M., Fazio, V.W. Cost structure of laparoscopic and open sigmoid colectomy for diverticular disease: similarities and differences. *Dis Colon Rectum*, 2002 (45), 485-490
58. Lawrence, D.M., Pasquale, M.D., Wasser, T.E. Laparoscopic versus open sigmoid colectomy for diverticulitis. *Am Surg*, 2003 (69), 499-503
59. Buunen, M., Veldkamp, R., Hop, W.C., Kuhry, E., Jeekel, J., Haglind, E., Pahlman, L., Cuesta, M.A., Msika, S., Morino, M., Lacy, A., Bonjer, H.J. Survival after laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: long-term outcome of a randomised clinical trial. *Lancet Oncol*, 2009 (10), 44-52
60. Neudecker, J., Klein, F., Bittner, R., Carus, T., Stroux, A., Schwenk, W. Short-term outcomes from a prospective randomized trial comparing laparoscopic and open surgery for colorectal cancer. *Br J Surg*, 2009 (96), 1458-1467
61. Purkayastha, S., Constantinides, V.A., Tekkis, P.P., Athanasiou, T., Aziz, O., Tilney, H., Darzi, A.W., Heriot, A.G. Laparoscopic vs. open surgery for diverticular disease: a meta-analysis of nonrandomized studies. *Dis Colon Rectum*, 2006 (49), 446-463
62. Moher, D., Schulz, K.F., Altman, D. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. *JAMA*, 2001 (285), 1987-1991
63. Moher, D., Hopewell, S., Schulz, K.F., Montori, V., Gotsche, P.C., Devereaux, P.J., Elbourne, D., Egger, M., Altman, D.G. CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *J Clin Epidemiol*, 2010 (63), e1-37
64. Anderson, J., Luchtefeld, M., Dujovny, N., Hoedema, R., Kim, D., Butcher, J. A comparison of laparoscopic, hand-assist and open sigmoid resection in the treatment of diverticular disease. *Am J Surg*, 2007 (193), 400-403
65. Simon, T., Orangio, G.R., Ambroze, W.L., Armstrong, D.N., Schertzer, M.E., Choat, D., Pennington, E.E. Factors associated with complications of open versus laparoscopic sigmoid resection for diverticulitis. *JLS*, 2005 (9), 63-67

66. Jargon, D., Friebe, V., Hopt, U.T., Obermaier, R. [Risk factors and prevention of incisional hernia--what is evidence-based?]. *Zentralbl Chir*, 2008 (133), 453-457
67. Hoer, J., Lawong, G., Klinge, U., Schumpelick, V. [Factors influencing the development of incisional hernia. A retrospective study of 2,983 laparotomy patients over a period of 10 years]. *Chirurg*, 2002 (73), 474-480
68. Ioannidis, J.P., Haidich, A.B., Pappa, M., Pantazis, N., Kokori, S.I., Tektonidou, M.G., Contopoulos-Ioannidis, D.G., Lau, J. Comparison of evidence of treatment effects in randomized and nonrandomized studies. *JAMA*, 2001 (286), 821-830
69. Dahan, R., Caulin, C., Figea, L., Kanis, J.A., Caulin, F., Segrestaa, J.M. Does informed consent influence therapeutic outcome? A clinical trial of the hypnotic activity of placebo in patients admitted to hospital. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1986 (293), 363-364
70. Gallo, C., Perrone, F., De, P.S., Giusti, C. Informed versus randomised consent to clinical trials. *Lancet*, 1995 (346), 1060-1064
71. Yeomans-Kinney, A., Vernon, S.W., Frankowski, R.F., Weber, D.M., Bitsura, J.M., Vogel, V.G. Factors related to enrollment in the breast cancer prevention trial at a comprehensive cancer center during the first year of recruitment. *Cancer*, 1995 (76), 46-56
72. Zelen, M. A new design for randomized clinical trials. *N Engl J Med*, 1979 (300), 1242-1245
73. Kuhry, E., Schwenk, W.F., Gaupset, R., Romild, U., Bonjer, H.J. Long-term results of laparoscopic colorectal cancer resection. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008 (CD003432)
74. Keus, F., Gooszen, H.G., VAN Laarhoven, C.J. Systematic review: Cochrane Hepato-Biliary Group systematic review of randomized clinical trials: open, small-incision, or laparoscopic cholecystectomy for symptomatic cholecystolithiasis. *Aliment Pharmacol Ther*, 2009 (29), 359-378
75. Sauerland, S., Lefering, R., Neugebauer, E.A. Laparoscopic versus open surgery for suspected appendicitis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004 (CD001546)
76. Stocchi, L., Milsom, J.W., Fazio, V.W. Long-term outcomes of laparoscopic versus open ileocolic resection for Crohn's disease: follow-up of a prospective randomized trial. *Surgery*, 2008 (144), 622-627

77. Laurent, C., Leblanc, F., Bretagnol, F., Capdepont, M., Rullier, E. Long-term wound advantages of the laparoscopic approach in rectal cancer. *Br J Surg*, 2008 (95), 903-908
78. Plaisier, P.W., Berger, M.Y., van der Hul, R.L., Nijs, H.G., den, T.R., Terpstra, O.T., Bruining, H.A. Unexpected difficulties in randomizing patients in a surgical trial: a prospective study comparing extracorporeal shock wave lithotripsy with open cholecystectomy. *World J Surg*, 1994 (18), 769-772
79. Ross, S., Grant, A., Counsell, C., Gillespie, W., Russell, I., Prescott, R. Barriers to participation in randomised controlled trials: a systematic review. *J Clin Epidemiol*, 1999 (52), 1143-1156
80. McDonald, A.M., Knight, R.C., Campbell, M.K., Entwistle, V.A., Grant, A.M., Cook, J.A., Elbourne, D.R., Francis, D., Garcia, J., Roberts, I., Snowdon, C. What influences recruitment to randomised controlled trials? A review of trials funded by two UK funding agencies. *Trials*, 2006 (7), 9
81. Prescott, R.J., Counsell, C.E., Gillespie, W.J., Grant, A.M., Russell, I.T., Kiauka, S., Colthart, I.R., Ross, S., Shepherd, S.M., Russell, D. Factors that limit the quality, number and progress of randomised controlled trials. *Health Technol Assess*, 1999 (3), 1-143
82. Gouvas, N., Tan, E., Windsor, A., Xynos, E., Tekkis, P.P. Fast-track vs standard care in colorectal surgery: a meta-analysis update. *Int J Colorectal Dis*, 2009 (24), 1119-1131
83. Larson, D.W., Batdorf, N.J., Touzios, J.G., Cima, R.R., Chua, H.K., Pemberton, J.H., Dozois, E.J. A fast-track recovery protocol improves outcomes in elective laparoscopic colectomy for diverticulitis. *J Am Coll Surg*, 2010 (211), 485-489
84. Vlug, M.S., Wind, J., van der, Z.E., Ubbink, D.T., Cense, H.A., Bemelman, W.A. Systematic review of laparoscopic vs open colonic surgery within an enhanced recovery programme. *Colorectal Dis*, 2009 (11), 335-343
85. Poon, J.T., Fan, J.K., Lo, O.S., Law, W.L. Enhanced recovery program in laparoscopic colectomy for cancer. *Int J Colorectal Dis*, 2011 (26), 71-77
86. Basse, L., Jakobsen, D.H., Bardram, L., Billesbølle, P., Lund, C., Mogensen, T., Rosenberg, J., Kehlet, H. Functional recovery after open versus laparoscopic colonic resection: a randomized, blinded study. *Ann Surg*, 2005 (241), 416-423



87. King, P.M., Blazeby, J.M., Ewings, P., Franks, P.J., Longman, R.J., Kendrick, A.H., Kipling, R.M., Kennedy, R.H. Randomized clinical trial comparing laparoscopic and open surgery for colorectal cancer within an enhanced recovery programme. *Br J Surg*, 2006 (93), 300-308
88. Wind, J., Polle, S.W., Fung Kon Jin, P.H., Dejong, C.H., von Meyenfeldt, M.F., Ubbink, D.T., Gouma, D.J., Bemelman, W.A. Systematic review of enhanced recovery programmes in colonic surgery. *Br J Surg*, 2006 (93), 800-809
89. Schwenk, W., Neudecker, J., Haase, O., Raue, W., Strohm, T., Muller, J.M. Comparison of EORTC quality of life core questionnaire (EORTC-QLQ-C30) and gastrointestinal quality of life index (GIQLI) in patients undergoing elective colorectal cancer resection. *Int J Colorectal Dis*, 2004 (19), 554-560
90. Fredheim, O.M., Borchgrevink, P.C., Saltnes, T., Kaasa, S. Validation and comparison of the health-related quality-of-life instruments EORTC QLQ-C30 and SF-36 in assessment of patients with chronic nonmalignant pain. *J Pain Symptom Manage*, 2007 (34), 657-665
91. Dowson, H., Cowie, A., Ballard, K., Gage, H., Rockall, T. Systematic Review of Quality of Life following Laparoscopic and open colorectal surgery. *Colorectal Dis*, 2008 (10), 757-768
92. Gervaz, P., Pikarsky, A., Utech, M., Secic, M., Efron, J., Belin, B., Jain, A., Wexner, S. Converted laparoscopic colorectal surgery. *Surg Endosc*, 2001 (15), 827-832
93. Kube, R., Gastinger, I., Mroczkowski, P., Ptok, H., Wolff, S., Lippert, H. The care of patients with colon cancer: current treatment and evaluation of new surgical approaches. *Dtsch Arztebl Int*, 2011 (108), 41-46
94. Yang, L., Yu, Y.Y., Zhou, Z.G., Li, Y., Xu, B., Song, J.M., Liu, H.Y., Jiang, X. Quality of life outcomes following laparoscopic total mesorectal excision for low rectal cancers: a clinical control study. *Eur J Surg Oncol*, 2007 (33), 575-579
95. Bolster, L.T., Papagrigroriadis, S. Diverticular disease has an impact on quality of life -- results of a preliminary study. *Colorectal Dis*, 2003 (5), 320-323
96. Comparato, G., Fanigliulo, L., Aragona, G., Cavestro, G.M., Cavallaro, L.G., Leandro, G., Pilotto, A., Nervi, G., Soliani, P., Sianesi, M., Franze, A., Di, M.F. Quality of life in uncomplicated symptomatic diverticular disease: is it another good reason for treatment? *Dig Dis*, 2007 (25), 252-259

97. Scarpa, M., Pagano, D., Ruffolo, C., Pozza, A., Polese, L., Frego, M., D'Amico, D.F., Angriman, I. Health-related quality of life after colonic resection for diverticular disease: long-term results. *J Gastrointest Surg*, 2009 (13), 105-112
98. Fischer, F., Maßmann, A., Roblick, U.J., Bruch, H.P., Schiedeck, T.H. Quality of life and functional outcome after conventional and laparoscopic surgery for diverticulitis (Hinchey I and II). *Viszeralchirurgie*, 2006 (41), 347-353
99. Forgione, A., Leroy, J., Cahill, R.A., Bailey, C., Simone, M., Mutter, D., Marescaux, J. Prospective evaluation of functional outcome after laparoscopic sigmoid colectomy. *Ann Surg*, 2009 (249), 218-224
100. Thaler, K., Dinnewitzer, A., Mascha, E., Arrigain, S., Weiss, E.G., Noguerras, J.J., Wexner, S.D. Long-term outcome and health-related quality of life after laparoscopic and open colectomy for benign disease. *Surg Endosc*, 2003 (17), 1404-1408
101. Roblick, U.J., Massmann, A., Schwandner, O., Sterk, P., Krug, F., Bruch, H.P., Schiedeck, T.H. [Quality of life assessment after surgery for diverticulitis - a follow-up study]. *Zentralbl Chir*, 2002 (127), 31-35
102. Seitz, G., Seitz, E.M., Kasperek, M.S., Konigsrainer, A., Kreis, M.E. Long-term quality-of-life after open and laparoscopic sigmoid colectomy. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*, 2008 (18), 162-167
103. Angriman, I., Scarpa, M., Ruffolo, C. Health related quality of life after surgery for colonic diverticular disease. *World J Gastroenterol*, 2010 (16), 4013-4018
104. Scarpa, M., Griggio, L., Ruffolo, C., Rampado, S., Borsetto, L., Citton, M., Pozza, A., D'Amico, DF., Angriman, I. Health related quality of life after minimally invasive surgery for diverticular disease. *Gastroenterology*, 2009 (136), T1562
105. Lloyd, G.M., Kirby, R., Hemingway, D.M., Keane, F.B., Miller, A.S., Neary, P. The RAPID protocol enhances patient recovery after both laparoscopic and open colorectal resections. *Surg Endosc*, 2010 (24), 1434-1439
106. Tsilimparis, N., Haase, O., Wendling, P., Kipfmüller, K., Schmid, M., Engemann, R., Schwenk, W. [Laparoscopic "fast-track" sigmoidectomy for diverticulitis disease in Germany. Results of a prospective quality assurance program]. *Dtsch Med Wochenschr*, 2010 (135), 1743-1748

107. Bruce, C.J., Collier, J.A., Murray, J.J., Schoetz, D.J., Jr., Roberts, P.L., Rusin, L.C. Laparoscopic resection for diverticular disease. *Dis Colon Rectum*, 1996 (39), S1-S6
108. Lopez, F., Soto, G., Tapia, G., Schnettler, K., Zarate, A., Avendano, R., Pinedo, G., Perez, G., Ibanez, L. [Elective laparoscopic surgery in diverticular disease. A comparative study with conventional operative surgery ]. *Rev Med Chil*, 2003 (131), 719-726
109. Gonzalez, R., Smith, C.D., Mattar, S.G., Venkatesh, K.R., Mason, E., Duncan, T., Wilson, R., Miller, J., Ramshaw, B.J. Laparoscopic vs open resection for the treatment of diverticular disease. *Surg Endosc*, 2004 (18), 276-280
110. Faynsod, M., Stamos, M.J., Arnell, T., Borden, C., Udani, S., Vargas, H. A case-control study of laparoscopic versus open sigmoid colectomy for diverticulitis. *Am Surg*, 2000 (66), 841-843
111. Kohler, L., Rixen, D., Troidl, H. Laparoscopic colorectal resection for diverticulitis. *Int J Colorectal Dis*, 1998 (13), 43-47
112. Gervaz, P., Inan, I., Perneger, T., Schiffer, E., Morel, P. A prospective, randomized, single-blind comparison of laparoscopic versus open sigmoid colectomy for diverticulitis. *Ann Surg*, 2010 (252), 3-8
113. Klarenbeek, B.R., Veenhof, A.A., Bergamaschi, R., van der Peet, D.L., van den Broek, W.T., de Lange, E.S., Bemelman, W.A., Heres, P., Lacy, A.M., Engel, A.F., Cuesta, M.A. Laparoscopic sigmoid resection for diverticulitis decreases major morbidity rates: a randomized control trial: short-term results of the Sigma Trial. *Ann Surg*, 2009 (249), 39-44
114. Klarenbeek, B.R., Bergamaschi, R., Veenhof, A.A., van der Peet, D.L., van den Broek, W.T., de Lange, E.S., Bemelman, W.A., Heres, P., Lacy, A.M., Cuesta, M.A. Laparoscopic versus open sigmoid resection for diverticular disease: follow-up assessment of the randomized control Sigma trial. *Surg Endosc*, 2011 (25), 1121-1126
115. Gervaz, P., Mugnier-Konrad, B., Morel, P., Huber, O., Inan, I. Laparoscopic versus open sigmoid resection for diverticulitis: long-term results of a prospective, randomized trial. *Surg Endosc*, 2011 (25), 3373-3378
116. Siddiqui, M.R., Sajid, M.S., Qureshi, S., Cheek, E., Baig, M.K. Elective laparoscopic sigmoid resection for diverticular disease has fewer complications than conventional surgery: a meta-analysis. *Am J Surg*, 2010 (200), 144-161

117. Saad, S., Hosogi, H. Laparoscopic left colectomy combined with natural orifice access: operative technique and initial results. *Surg Endosc*, 2011 (25), 2742-2747
118. Ragupathi, M., Ramos-Valadez, D.I., Yaakovian, M.D., Haas, E.M. Single-incision laparoscopic colectomy: a novel approach through a Pfannenstiel incision. *Tech Coloproctol*, 2011 (15), 61-65
119. Bucher, P., Pugin, F., Morel, P. Transumbilical single incision laparoscopic sigmoidectomy for benign disease. *Colorectal Dis*, 2010 (12), 61-65
120. Diana, M., Dhumane, P., Cahill, R.A., Mortensen, N., Leroy, J., Marescaux, J. Minimal invasive single-site surgery in colorectal procedures: Current state of the art. *J Minim Access Surg*, 2011 (7), 52-60

## **7. Danksagung**

Mein Dank gilt zunächst Herrn Professor Dr. med. J. M. Müller, Klinikdirektor der Universitätsklinik für Chirurgie der Charité Campus Mitte, der mich kontinuierlich in meiner klinischen und wissenschaftlichen Tätigkeit gefördert hat und ohne dessen Unterstützung diese Arbeit nicht zustande gekommen wäre. Herzlicher Dank gebührt des Weiteren Herrn Professor Dr. med. W. Schwenk, der einen wesentlichen Anteil bei der Planung und gesamten Durchführung der LAPDIV-CAMIC-Studie hatte. Die vielen fruchtbaren Diskussionen haben diese Arbeit erst ermöglicht. Darüber hinaus möchte allen Ärzten, Pflegekräften und Studienassistenten aus allen Kliniken danken, welche die LAPDIV-CAMIC-Studie unterstützt haben.

Ganz besonders möchte ich meiner Familie und insbesondere meinen Eltern dafür danken, dass Sie mir meine Ausbildung zum Chirurgen ermöglicht haben, und mir im Laufe meines bisherigen Lebens jede erdenkliche Unterstützung zu Teil werden ließen.

## 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.

16. Januar 2012

.....  
Unterschrift