

Risikofaktoren für einen postoperativen Ileus nach Debulking-Operation bei Ovarialkarzinom

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Freya Mareille Merker

aus Gifhorn

2025

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Alexander Mustea
2. Gutachter: PD Dr. med Alexander Semaan

Tag der Mündlichen Prüfung: 21.01.2025

Aus der Klinik für Gynäkologie und Gynäkologische Onkologie

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	6
1. Einleitung	8
1.1 Epidemiologie	8
1.2 Ätiologie	9
1.3 Klassifikation und Stadien	11
1.4 Klinik	14
1.4.1 Symptome	14
1.4.2 Metastasierung	14
1.4.3 Diagnostik und Früherkennung	15
1.4.4 Therapie	16
1.5 Komplikationen	18
1.5.1 Allgemein	18
1.5.2 Postoperativer Ileus	19
1.5.3 Anastomoseninsuffizienz	20
1.6 Problem und Fragestellung	21
2. Material und Methoden	23
2.1 Patientinnenkollektiv	23
2.2 Datensammlung	23
2.3 Ethik	25
2.4 Scores	25
2.4.1 American Society of Anesthesiologists-Score	25
2.4.2 Body Mass Index	26
2.4.3 Age Adjusted Charlson Comorbidity Index	26
2.4.4 Peritoneal Cancer Index	27
2.4.5 Surgical Complexity Score	28
2.4.7 Memorial Sloan Kettering Cancer Center Score	29

2.5 Statistische Auswertung	29
3. Ergebnisse	31
3.1 Deskriptive Auswertung	31
3.1.1 Beschreibung des Patientinnenkollektivs	31
3.1.2 Operation	35
3.1.2.1 Anastomosen	39
3.1.3 Postoperative Parameter	40
3.1.3.1 Postoperative Abführmaßnahmen	42
3.1.3.2 Postoperative Antibiotikagabe	44
3.2 Einflussfaktoren des postoperativen Ileus	45
3.3 Zusammenhang zwischen postoperativer Morbidität und Dauer des Krankenhausaufenthaltes	47
3.4 Interaktion von postoperativem Ileus und Anastomoseninsuffizienzen	47
4. Diskussion	49
4.1 Diskussion der Ergebnisse	49
4.1.1 Inzidenz des postoperativen Ileus	49
4.1.2 Inzidenz der Anastomoseninsuffizienz	50
4.1.3 Vergleichbarkeit des Patientinnenkollektivs	51
4.1.4 Präoperative Faktoren	52
4.1.4.1 Age Adjusted Charlson Comorbidity Index	52
4.1.4.2 Primärfall vs. Rezidiv	53
4.1.4.3 Präoperative Darmvorbereitung	53
4.1.5 Operative Faktoren	55
4.1.5.1 Anlage eines protektiven Stomas	55
4.1.5.2 Anastomosen und deren Lokalisation	56
4.1.5.3 Zusammenhang zwischen POI und AI	57
4.1.5.4 Positive Flüssigkeitsbilanz	57
4.1.5.5 Surgical Complexity Score und Komorbiditäten	59
4.1.6 Postoperative Faktoren	60

4.1.6.1 Dauer des Krankenhausaufenthaltes	60
4.1.6.2 Postoperative Abführmaßnahmen	61
4.1.6.3 Postoperative Antibiotikagabe	62
4.2 Diskussion der Methoden	63
4.3 Schlussfolgerung und Perspektiven	65
5. Zusammenfassung	66
6. Abbildungsverzeichnis	67
7. Tabellenverzeichnis	68
8. Literaturverzeichnis	69
9. Danksagung	88

Abkürzungsverzeichnis

AACCI	Age Adjusted Charlson Comorbidity Index
Abb.	Abbildung
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
AI	Anastomoseninsuffizienz
AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome
ASA	American Society of Anesthesiologists
BMI	Body Mass Index
BOT	Borderline Tumor
BRCA	Breast Cancer Gene
CA-125	Cancer Antigen 125
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EK	Erythrozytenkonzentrat
ERAS	Enhanced Recovery After Surgery
ESGO	European Society of Gynaecological Oncology
FDG	Fluordesoxyglukose
FFP	Fresh Frozen Plasma, Frisches gefrorenes Plasma
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
GI	Gastrointestinal
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormone
HBOC	Hereditary Breast Ovarian Cancer Syndrome
HRD	Homologe Rekombinations-Defizienz
IL-6	Interleukin 6
IOTA	International Ovarian Tumor Analysis

KG	Körpergewicht
LH	Luteinisierendes Hormon
MCP	Metoclopramid
MRT	Magnetresonanztomographie
MSKCC-Score	Memorial Sloan Kettering Cancer Center Score
NSAR	Nicht-steroidale Antirheumatika
OP	Operation
PARP	Poly-ADP-Ribose-Polymerase
PCA	Patient Controlled Analgesia
PCI	Peritoneal Cancer Index
PCOS	Polycystic Ovary Syndrome
PDK	Periduralkatheter
PET	Positronenemissionstomographie
POI	Postoperativer Ileus
SCS	Surgical Complexity Score
SSE	Surgical Secondary Event
Tab.	Tabelle
TNF	Tumornekrosefaktor
TNM	Tumor, Nodus, Metastasen
UKB	Universitätsklinikum Bonn
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VS	Versus

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie

Das Ovarialkarzinom ist das achthäufigste Karzinom der Frau insgesamt und ist hinter dem Malignom der Brust und des Gebärmutterkörpers der dritthäufigste gynäkologische Tumor. Obwohl das Ovarialkarzinom nur ca. ein Drittel der Malignome des weiblichen Genitaltrakts (Uterus, Zervix, Vulva, Vagina) darstellt, fallen etwa die Hälfte der Sterbefälle dieser Organe auf das Ovarialkarzinom zurück. Im Jahr 2018 machten Ovarialkarzinome mit 7.300 Neuerkrankungen 3,1 % aller Krebsneuerkrankungen in Deutschland aus, wohingegen es mit 5,1 % einen größeren Anteil aller Krebssterbefälle einnimmt. Die Frauen erkrankten im Schnitt mit 69 Jahren, das mittlere Sterbealter betrug 75 Jahre. Von 76 Frauen wird ungefähr eine in ihrem Leben an diesem Karzinom erkranken. Die Erkrankungswahrscheinlichkeit steigt bis zum 85. Lebensjahr an, wobei die meisten an einem serösen (einem spezifischen Untertyp) Ovarialkarzinom erkranken. Keimzelltumore des Ovars treten in der Regel bereits vor dem 45. Lebensjahr auf. Dadurch, dass die Erstdiagnose oft erst in fortgeschrittenen Stadien stattfindet, hat das Ovarialkarzinom eine insgesamt schlechte Prognose. Wohingegen bei einer Erstdiagnose im Stadium I und II der Klassifikation der Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO) noch eine relative 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 79-88 % herrscht, sinkt diese bereits bei Stadium III auf 39 % und Stadium IV auf 20 %. Bei über 70 % der Erstdiagnosen liegt bereits ein Stadium III oder IV vor. Über alle Stadien gemittelt hat das Ovarialkarzinom eine relative 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 42 % und eine relative 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 33 %. Seit 2000 sind die epidemiologischen Kennzahlen rückläufig, so sank die Neuerkrankungsrate von ca. 16/100.000 Einwohnerinnen im Jahr 2000 auf ca. 10/100.000 Einwohnerinnen 2018 (Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., 2021).

1.2 Ätiologie

Trotz intensiver Forschung ist die Ätiologie des Ovarialkarzinoms nicht abschließend geklärt. So existieren verschiedene Hypothesen bezüglich der Genese der Erkrankung:

Die Ovulationshypothese von Fathalla (1971) besagt, dass bei jeder Ovulation das Oberflächenepithel des Ovars zerstört und dann zur Proliferation angeregt wird, welches das Auftreten von Mutationen begünstigen kann. Die Hypothese wird durch verschiedene Studien gestützt. Beispielsweise wurden eine frühe Menarche und eine späte Menopause, also eine lange hormonell-aktive Zeitspanne, in der viele Ovulationen stattfinden können, als Risikofaktor identifiziert (Gong et al., 2013). Passend hierzu gelten Ovulationshemmer (Tsilidis et al., 2011), Parität, in der es zu keinen weiteren Ovulationen kommt, und Laktation, in der die Ovulation durch Prolaktin unterdrückt wird, als risikosenkend (Jordan et al., 2008).

Eine weitere Hypothese besagt, dass Gonadotropine an der Entwicklung des Ovarialkarzinoms beteiligt sind (Cramer und Welch, 1983). Diese sollen zu einer verstärkten Proliferation des ovariellen Parenchyms führen und begünstigen dadurch die Karzinomentstehung. Unterstützt wird diese Hypothese durch eine Studie von Blaakaer et al. (1995), die eine erfolgreiche Unterdrückung der Entstehung von Ovarialkarzinomen durch Gonadotropin Releasing Hormone (GnRH) - Antagonisten im Mausmodell zeigen konnte. Diese Hypothese passt mit der Beobachtung zusammen, dass Ovarialkarzinome überwiegend in der Menopause auftreten, in der erhöhte Gonadotropinspiegel herrschen. Außerdem stützt auch die protektive Wirkung der Laktation diese These, da hier die Produktion der Gonadotropine durch den negativen Feedbackmechanismus von Prolaktin unterdrückt wird (Schüler et al., 2013).

Die weitgehend akzeptierte Tuba-uterina-Hypothese beschreibt die Entstehung der serösen high- und low-grade Ovarialkarzinomen aufgrund von Epithelimplantationen der Tube auf dem Ovar, anstatt des Ursprungs aus Ovar eignen Zellen (Kurman und Shih, 2011). Als Ausgangspunkt für diese Annahme dienen identische Mutationen im Tumorsuppressorgen p53, die sich in den Karzinomen, sowie im Epithel der Tube wiederfinden (Kurman und Shih, 2011). Die Läsionen des Tubenepithels entstehen demnach durch freie Radikale aus der Follikelflüssigkeit nach der Ovulation (Kuhn et al.,

2012). Bestätigt wird diese Hypothese durch den protektiven Effekt einer präventiven Salpingo-Oophorektomie, also der Entfernung von Eierstöcken und Eileitern, in Patientinnen mit einer genetischen Veranlagung für gynäkologische Tumore (Kauff et al., 2002) (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V., 2022). Ferner seien weitere epitheliale Ovarialkarzinome, wie das endometrioides oder das klarzellige Ovarialkarzinom extraovariellen Ursprungs. Demnach entstehen, wie bei testikulären Tumoren, nur Keimzell- und Stromatumore tatsächlich aus den Zellen des Ovars (Kurman und Shih, 2011).

Letztendlich ist eine vollständige Trennung der Theorien nicht möglich, da sie jeweils an verschiedenen Punkten des hormonellen Regelkreises ansetzen und eng miteinander verknüpft sind.

Zu den genetischen Risikofaktoren gehören Tumorsyndrome, wie z. B. das familiäre Brust- und Eierstockkrebssyndrom (hereditary breast ovarian cancer syndrome = HBOC), mit Mutationen im Breast Cancer Gene (BRCA) 1 und 2, sowie das familiäre nicht polypöse Kolonkarzinomsyndrom (hereditary non-polyposis colorectal carcinoma syndrome = HNPCC), bei dem Mutationen in den Mismatch-Reparaturgenen vorliegen (Prat et al., 2005). Das Risiko an einem Ovarialkarzinom zu erkranken steigt durch eine Mutation im BRCA-1 Gen auf 34 – 45 % und bei einer BRCA-2 Mutation auf 13 – 21 % (Chen und Parmigiani, 2007). Liegt ein HNPCC-Syndrom vor, steigt das Risiko auf ca. 10 % (Nakamura et al., 2014). Seitdem in der AGO-TR-1 Studie der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) BRCA 1/2 – Mutationen bei 21 % der Patientinnen zu finden waren, wird neu diagnostizierten Patientinnen immer eine Gendiagnostik angeboten. Das Alter bei Erstdiagnose, Familienanamnese und der histologische Subtyp reichen der Studie nach nicht zur Vorhersage aus, ob es sich um ein hereditäres Karzinom handelt (Harter et al., 2017). Auch bei Patientinnen mit BRCA-Mutation können orale Kontrazeptiva eine Risikoreduktion bewirken (Iodice et al., 2010).

Zusätzlich kann eine Asbestexposition das Risiko eines Ovarialkarzinoms erhöhen, weshalb es seit 2017 als Berufskrankheit anerkannt ist (Bundesministerium für Arbeit und Soziales, 2017).

Zusammenfassend lassen sich hormonelle, reproduktive, genetische und Umweltfaktoren als Einflüsse auf die Genese des Ovarialkarzinoms beschreiben (Tabelle 1).

Tab. 1: Zusammenfassung risikosteigernder und risikosenkender Faktoren des Ovarialkarzinoms

Risikosteigernd	Risikosenkend
Frühe Menarche/ späte Menopause	Schwangerschaften
Alter	Stillzeiten
HBOC und HNPCC	Salpingo-Oophorektomie
Positive Familienanamnese	Ovulationshemmer
Asbestexposition	
PCOS	
Adipositas	

HBOC = Hereditary Breast Ovarian Cancer Syndrome; HNPCC = Hereditary Nonpolyposis Colorectal Carcinoma Syndrome; PCOS = Polycystic Ovary Syndrome

1.3 Klassifikation und Stadien

Das Ovarialkarzinom wird histopathologisch und immunhistochemisch in epitheliale Tumore (90 % aller malignen Ovarialtumore), Keimzelltumore, Keimstrang-Stroma-Tumore, mesenchymale Tumore und Metastasen unterteilt. Seit 2014 fasst die Weltgesundheitsorganisation (World Health Organisation = WHO) Tuben-, Peritoneal- und Ovarialkarzinome in ihrer histologischen Klassifikation zusammen (Kurman et al., 2014). Diese Arbeit fokussiert sich insbesondere auf die epithelialen Tumore, welche in weitere histologische Subgruppen unterteilt werden, wie beispielsweise das seröse Ovarialkarzinom, das muzinöse Ovarialkarzinom und weitere, welche distinkte Ausbreitungsmuster und Malignitätseigenschaften aufweisen.

Das high-grade seröse Ovarialkarzinom macht über 60 % der malignen Ovarialtumore aus. Es ist durch ein schnelles und aggressives Wachstum charakterisiert und wird oft erst in fortgeschrittenen Stadien entdeckt (Köbel et al., 2010). Ursächlich liegen häufig Mutationen im Tumorsuppressorgen p53 und BRCA vor. Im Gegensatz dazu zeigt das low-grade seröse Ovarialkarzinom einen langsameren klinischen Verlauf und entwickelt sich aus einem serösen Borderline-Tumor (BOT) (Kurman et al., 2014). Borderline-

Tumore bewegen sich zwischen den benignen Tumoren und malignen Karzinomen des Ovars. Sie werden wie die epithelialen Tumore in serös, muzinös, endometrioid usw. eingeteilt. BOT weisen kein invasives Wachstum auf und haben eine sehr gute Prognose (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V., 2022) (Kurman et al., 2014).

Zur Stadieneinteilung wird die TNM-Klassifikation und/ oder die FIGO-Klassifikation verwendet, welche in Tabelle 2 dargestellt ist.

Tab. 2: TNM- und FIGO-Klassifikation der Ovarialkarzinome (Berek et al., 2021)

FIGO	Definition	TNM
I	Tumor auf die Ovarien oder Tuben beschränkt	T1, N0, M0
IA	Auf ein Ovar oder eine Tube beschränkt, Ovar- oder Tubenoberfläche tumorfrei, Kapsel und Serosa intakt, negative Spülzytologie	T1a, N0, M0
IB	Befall beider Ovarien oder beider Tuben, Ovar- oder Tubenoberfläche tumorfrei, Kapsel und Serosa intakt, negative Spülzytologie	T1b, N0, M0
IC	Tumor befällt ein oder beide Ovarien oder Tuben mit Nachweis einer der folgenden Punkte:	T1c, N0, M0
IC1	iatrogene Kapselruptur	T1c1, N0, M0
IC2	präoperative Kapselruptur oder Tumor auf der Ovar- oder Tubenoberfläche	T1c2, N0, M0
IC3	maligne Zellen im Aszites oder in der Spülzytologie nachweisbar	T1c3, N0, M0
II	Tumor befällt ein oder beide Ovarien oder Tuben mit zytologisch oder histologisch nachgewiesener Ausbreitung in das kleine Becken oder primäres Peritonealkarzinom	T2, N0, M0
IIA	Ausbreitung und/oder Tumorimplantate an Uterus und/oder Tuben und/oder Ovarien	T2a, N0, M0
IIB	Ausbreitung auf weitere intraperitoneale Strukturen im Bereich des kleinen Beckens	T2b, N0, M0
III	Tumor befällt ein oder beide Ovarien oder Tuben oder primäres Peritonealkarzinom mit zytologisch oder histologisch nachgewiesener Ausbreitung außerhalb des kleinen Beckens und/oder retroperitoneale Lymphknotenmetastasen	T1-3, N0-1, M0
IIIA1	Nur retroperitoneale Lymphknotenmetastasen	T1/T2, N1,
IIIA1(i)	Metastasen ≤ 10 mm	M0
IIIA1(ii)	Metastasen > 10 mm	
IIIA2	mikroskopische extrapelvine Ausbreitung auf das Peritoneum außerhalb des kleinen Beckens mit oder ohne retroperitoneale Lymphknotenmetastasen	T3a2, N0/N1, M0
IIIB	makroskopische extrapelvine Ausbreitung auf das Peritoneum außerhalb des kleinen Beckens ≤ 2 cm mit oder ohne retroperitoneale Lymphknotenmetastasen	T3b, N0/N1, M0
IIIC	makroskopische extrapelvine Ausbreitung auf das Peritoneum außerhalb des kleinen Beckens > 2 cm mit oder ohne retroperitoneale Lymphknotenmetastasen; schließt eine Ausbreitung auf die Leberkapsel und/oder die Milzkapsel ein	T3c, N0/N1, M0
IV	Fernmetastasen mit Ausnahme peritonealer Metastasen	Jedes T, Jedes N, M1
IVA	Pleuraerguss mit positiver Zytologie	Jedes T und N, M1
IVB	Parenchymale Metastasen der Leber und/oder der Milz, Metastasen in außerhalb des Abdomens gelegenen Organen (einschließlich inguinaler Lymphknotenmetastasen und/oder anderer außerhalb des Abdomens gelegener Lymphknotenmetastasen)	Jedes T und N, M1

FIGO = Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; TNM = Tumor, Nodus, Metastasen

1.4 Klinik

1.4.1 Symptome

Das Ovarialkarzinom bleibt lange symptomarm und erschwert dadurch eine frühe Diagnosestellung. Die auftretenden Symptome sind zu dem sehr unspezifisch und werden von vielen Frauen vorerst als normale Alterserscheinungen verkannt. Vor der Diagnosestellung bestehen am häufigsten folgende Symptome: Abdominelle Beschwerden wie Völlegefühl, Blähungen, Schmerzen und ein abdominelles Druckgefühl. Ferner wurden Miktionsbeschwerden wie Dysurie und eine erhöhte Miktionsfrequenz angegeben. In fortgeschrittenen Stadien kann es zu Stuhlnunregelmäßigkeiten, Gewichtsverlust in Kombination mit einem ausladendem Abdomen und Erschöpfung kommen (Bankhead et al., 2005).

1.4.2 Metastasierung

Die Metastasierung des Ovarialkarzinoms ist bedeutend für die Stadieneinteilung, sowie das Ausmaß der Therapiemaßnahmen. Das Ovarialkarzinom metastasiert primär innerhalb der Peritonealhöhle durch abgeschilferte Tumorzellen, welche durch die Peritonealflüssigkeit im Bauchraum verteilt werden. Die entstehende Peritonealkarzinose führt vor allem bei dem high-grade serösen Ovarialkarzinom zur Bildung von Aszites. Die peritonealen Metastasen beschränken sich häufig auf das Mesothel ohne Infiltration der tieferen Schichten, sodass hier eine zytoreduktive Peritonealentfernung eine wichtige therapeutische Rolle einnimmt. Weiterhin metastasiert das Ovarialkarzinom per continuitatem in die Beckenorgane wie Uterus, Tuben und Colon sigmoideum. Lymphogene Metastasen finden sich vor allem in den paraaortalen, parakavalen und pelvinen Lymphknoten (Lengyel, 2010). Inguinale Lymphknotenmetastasen zählen aufgrund ihrer extrakavitären Lage zu den Fernmetastasen. Insgesamt weist das Ovarialkarzinom eine späte hämatogene Metastasierung auf, die Patientinnen befinden sich in diesem Fall in einem sehr fortgeschrittenen Stadium. Häufigste Lokalisationen sind in absteigender Reihenfolge: Leber, extrakavitäre Lymphknoten, Lunge, Skelettsystem, Gehirn. Patientinnen mit Lungenmetastasen und/ oder Pleuraergüssen zeigten dabei ein

deutlich schlechteres Gesamtüberleben im Vergleich zu Patientinnen mit Lymphknotenmetastasen (Deng et al., 2018).

1.4.3 Diagnostik und Früherkennung

Bei bestehendem Verdacht auf das Vorliegen eines Ovarialkarzinoms z. B. im Rahmen einer Kontrolluntersuchung oder bei Vorstellung mit den oben genannten Symptomen sollte nach der Anamnese und klinischen Untersuchung eine transvaginale Ultraschalluntersuchung erfolgen. Diese Untersuchung ermöglicht die Darstellung von Raumforderungen des Ovars mit hoher Sensitivität und die Einteilung anhand der IOTA-Kriterien (IOTA = International Ovarian Tumor Analysis Group) in maligne oder benigne Raumforderungen (Nunes et al., 2014). Erhärtet sich der Verdacht auf einen malignen Tumor wird zunächst eine kontrastmittelgestützte Computertomographie (CT) durchgeführt, mit der sich die lokale Ausbreitung, der Lymphknotenbefall sowie eine Peritonealkarzinose mit Läsionen von > 5 mm darstellen lassen (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V., 2022). Insgesamt zeigte die Fluordesoxyglukose-Positronenemissionstomographie (FDG-PET) eine höhere Sensitivität für Peritonealkarzinose und Lymphknotenmetastasen als die reguläre CT, ist jedoch durch Verwendung radioaktiver Tracer eine komplexere Untersuchung (Yuan et al., 2012). Bei unklaren Befunden kann zusätzlich eine Magnetresonanztomographie (MRT) durchgeführt werden. Das Ziel der apparativen Diagnostik ist die bestmögliche Darstellung von lokaler Ausbreitung, Lymphknoten- und Peritonealbefall, sowie Sichtung von Fernmetastasen, um die Operabilität zu beurteilen und das therapeutische Vorgehen zu planen (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V., 2022). Ob eine vollständige Tumorresektion möglich ist, kann durch diese bildgebenden Verfahren jedoch nicht abschließend geklärt werden. Zur endgültigen Stadieneinteilung wird eine Längslaparotomie durchgeführt und alle Organe des Bauchraumes auf peritoneale Tumoransiedelungen inspiziert und palpiert. Es wird eine Spülzytologie des Peritoneums vorgenommen und Biopsien entnommen (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V., 2022).

Zur Therapiekontrolle kann der Tumormarker CA-125 (Cancer Antigen 125) im Blut gemessen werden. Es handelt sich um ein Glykoprotein, das bei einem Großteil der Ovarialkarzinompatientinnen erhöht ist. Bei Patientinnen mit erhöhten Werten (> 35 U/ml) vor Therapiebeginn deutet ein adäquates Absinken auf ein erfolgreiches Ansprechen der Therapie hin. In der Nachsorge kann ein erneuter Anstieg des Wertes schon vor der klinischen Manifestierung auf ein Rezidiv hindeuten (Jacobs und Bast, 1989). Rustin et al., (2010) zeigten jedoch, dass ein frühzeitiger Rezidivnachweis durch erhöhtes CA-125 keinen Überlebensvorteil brachte, sondern die Patientinnen insgesamt mehr Chemotherapie ausgesetzt waren, was zu einer reduzierten Lebensqualität führte. Weiter ist sein Nutzen durch folgende Aspekte limitiert: CA-125 kann auch bei anderen Erkrankungen wie z. B. einer Endometriose, einer Leberzirrhose, einem Mamma- oder Bronchialkarzinom erhöht sein und ist daher nicht spezifisch für das Ovarialkarzinom. Ferner ist er z. B. bei dem muzinösen Ovarialkarzinom, oder in frühen Stadien, nicht immer erhöht (Jacobs und Bast, 1989).

Aktuell besteht für das Ovarialkarzinom weder eine Empfehlung für das Screening der Allgemeinbevölkerung noch für Risikopatientinnen, da in Studien zum Früherkennungsscreening mittels Tumormarker CA-125 und transvaginalen Ultraschall keine Reduktion der Mortalität nachgewiesen werden konnte. Zusätzlich könnten falsch positive Patientinnen weiterer invasiver Diagnostik ausgesetzt werden, welche mit schwerwiegenden Komplikationen einhergehen kann (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V., 2022).

1.4.4 Therapie

Auf Basis der intraoperativen Stadieneinteilung wird im gleichen Zuge eine Resektion von Adnexen, Uterus, Omentum majus, Appendix sowie ggf. eine Lymphonodektomie der paraaortalen und -kavalen, sowie pelvinen Lymphknoten durchgeführt. Dieses Vorgehen ist vor allem für Ovarialkarzinome in frühen Stadien (FIGO I-IIA) vorgesehen (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V., 2022). Die Lymphonodektomie sollte bei muzinösen und low-grade Karzinomen zurückhaltend durchgeführt werden, da ein geringes Risiko für Lymphknotenmetastasen besteht (Heitz et al., 2018). Bei

fortgeschrittenen Ovarialkarzinomen werden seit der LION-Studie klinisch unauffällige Lymphknoten belassen, da die Entfernung von Metastasen in diesem Bereich mit keinem Überlebensvorteil verbunden ist, sich aber die Komplikationsrate erhöht (Harter et al., 2019). Ab FIGO-Stadium IIB können weitere chirurgische Maßnahmen, wie z. B. eine tiefe anteriore Rektumresektion, Resektion der Milz, des Peritoneums oder eine Leberteilektomie notwendig werden, um Tumorfreiheit zu erreichen (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V., 2022). Das wichtigste prognostische Kriterium ist das operative Erreichen makroskopischer Tumorfreiheit, welches vor allem durch erfahrene Gynäkoonkologen und -onkologinnen erzielt werden kann (Du Bois et al., 2009).

Chemotherapeutisch wird beim frühen Ovarialkarzinom spätestens ab Stadium IC eine systemische Monotherapie mit Carboplatin für sechs Zyklen eingeleitet. Das fortgeschrittene Ovarialkarzinom (ab Stadium II) wird nach primärer Debulking-Operation (OP) mit sechs Zyklen einer Kombination aus Carboplatin und Paclitaxel behandelt (Du Bois et al., 1999). Ab Stadium III wird zusätzlich eine Erhaltungstherapie mit dem Angiogenesehemmer Bevacizumab, einem Antikörper gegen Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), durchgeführt, da dadurch ein besseres progressionsfreies Überleben erreicht werden kann (Perren et al., 2011). Patientinnen mit einer homologen Rekombinations-Defizienz (HRD), d.h. somatischer oder Keimbahnmutation im BRCA1/2-Gen oder genomischer Instabilität profitieren von einer Erhaltungstherapie mit einem Poly-ADP-Ribose-Polymerase-Inhibitor (PARP-Inhibitor) alleinig, oder in Kombination mit Bevacizumab (Ledermann et al., 2012) (Ray-Coquard et al., 2019). Im Rahmen dieser Vorgaben wurde bisher Olaparib zugelassen. Rezidive werden, wenn der Primärtumor platinsempfindlich war, erneut mit platinhaltigen Chemotherapeutika behandelt. Die DESKTOP III Studie konnte ein verlängertes Gesamtüberleben der Patientinnen im Falle einer Rezidivoperation im Vergleich zu alleiniger Chemotherapie nachweisen. Einschlusskriterium hierfür war ein positiver AGO-Score (Eastern Cooperative Oncology Group = ECOG-Score 0-1, < 500 ml Aszites und Tumorfreiheit im Rahmen der ersten OP) (Harter et al., 2021).

1.4.5 Enhanced Recovery After Surgery

Die Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society ist Herausgeber evidenzbasierter Leitlinien für verschiedene operative Fachbereiche. Durch eine multidisziplinäre, patientenzentrierte Vorgehensweise versuchen sie die postoperativen Ergebnisse zu verbessern und die Genesung zu beschleunigen (Altman et al., 2019). Das ERAS-Protokoll für Ovarialkarzinompatientinnen wurde bereits validiert (Reuter et al., 2022). Es enthält Empfehlungen zu präoperativen Maßnahmen wie z. B. Darmvorbereitung und Thromboseprophylaxe, intraoperativen Maßnahmen wie Flüssigkeits- und Schmerzmanagement und postoperative Maßnahmen wie einer frühen Mobilisation und Nahrungsaufnahme (Nelson et al., 2019). Es werden außerdem spezifische Empfehlungen bezüglich des postoperativen Ileus (POI) ausgesprochen. An verschiedenen Stellen dieser Arbeit nehmen wir auf das ERAS-Protokoll Bezug. Folgende Maßnahmen aus dem ERAS-Protokoll sind seit 2018 Standard in der Patientinnenversorgung der Gynäkologie am Universitätsklinikum Bonn (UKB): Anlage eines Periduralkatheter (PDK) wenn möglich, frühe Mobilisierung am ersten postoperativen Tag mit Unterstützung des Pflegepersonals, anschließend an die erfolgreiche Mobilisation folgt die Entfernung des Blasenkatheters. Patientinnen ohne Anastomose sollten bereits sechs Stunden nach der Operation Nahrung zu sich nehmen, Patientinnen mit Anastomose sollten sechs Stunden nach der OP beginnen Flüssigkeit zu sich zu nehmen und erst am darauffolgenden Tag Nahrung zu sich nehmen. Die bei der anästhesiologischen Einleitung gelegte Magensonde wird am Ende der OP wieder entfernt. Der zentrale Venenkatheter wird spätestens am dritten postoperativen Tag entfernt.

1.5 Komplikationen

1.5.1 Allgemeine postoperative Komplikationen

Komplikationen können durch das Ovarialkarzinom selbst, durch die verabreichte Chemotherapie oder durch die operative Therapie verursacht werden. Der Fokus dieser Arbeit richtet sich auf die operativen Komplikationen. Wie bei jedem medizinischen Eingriff können unspezifische Komplikationen auftreten, z. B. eine intra- oder postoperative Blutung, Wundinfektionen, thromboembolische, kardiovaskuläre oder pulmonale

Ereignisse (Glaysher und Cresswell, 2014). Aufgrund der Komplexität des Eingriffs, ist das Risiko für einige Komplikationen besonders erhöht, wie z. B. schwere Blutungen durch Verletzung der abdominellen Aorta oder Vena cava bei Durchführung der Lymphonodektomie (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V., 2022). Durch die Lymphonodektomie entsteht zusätzlich ein erhöhtes Risiko für Lymphozelen und Lymphödem (Biglia et al., 2017). Nach Darmresektionen besteht ein erhöhtes Risiko für Wundinfektionen und Wundheilungsstörungen. Intraoperativ kann es zu Verletzungen von benachbarten Organen wie der Harnblase oder -leiter kommen (Kirchhoff et al., 2010). Weitere spezifische Komplikationen sind die Bildung von Fistelgängen bei Organresektionen, sowie der verfrühte Eintritt in die Menopause und Infertilität nach Entfernung der Ovarien bei prämenopausalen Frauen (Chéreau et al., 2011). Egger et al. (2020) identifizierten Pleuraergüsse (23,19 %), Wundinfektionen (21,74 %), den paralytischen Ileus (13,33 %) und die Lymphozele (12,17 %) als häufigste Komplikationen nach Debulking-Operation. Postoperative Komplikationen können den Start der adjuvanten Chemotherapie verzögern (Wright et al., 2012), welches sich negativ auf das Gesamtüberleben auswirkt und mit einer schlechteren Prognose einhergeht (Tewari et al., 2016; Hofstetter et al., 2013).

1.5.2 Postoperativer Ileus

Als postoperativer Ileus wird eine meist vorübergehende Einschränkung der Darmmotilität nach abdomineller Chirurgie bezeichnet, die sich durch eine verzögerte Darmpassage, Obstipation, distendiertem Abdomen, Übelkeit und Erbrechen äußert. Aufgrund der bisher uneinheitlichen Begriffserklärung wurden verschiedene Versuche unternommen, die Definition zu vereinheitlichen. Vather et al. (2013) haben den POI in ihrem systematischen Review folgendermaßen zusammengefasst: Abwesenheit von Stuhlgang oder Windabgängen und Intoleranz einer oralen Diät bis zum vierten postoperativen Tag. Bestehen diese oder weitere Symptome wie Übelkeit und Erbrechen über den vierten postoperativen Tag hinaus, wird von einem prolongierten POI gesprochen.

Intraoperative gastrointestinale Manipulation führt zu vermehrtem Gewebeschaden und resultiert in einer verstärkten Entzündungsreaktionen (van Bree et al., 2013; The et al.,

2008). Pathophysiologisch lösen abdominelle Operationen und Traumata eine durch Zellen des Immunsystems vermittelte Entzündungsreaktion der glatten Muskelzellen und des enteralen Nervensystems (Neuroinflammation) aus. Dadurch kommt es zu einer gestörten Regulation der Darmperistaltik. Durch die mechanische Belastung z. B. durch Retraktoren bei offenen Operationen, aber auch durch ein Ödem der Darmwand, werden zusätzlich enterale Gliazellen in ihrer Aktivität gestört, welche normalerweise eine regelhafte Darmmotilität aufrechterhalten. Insgesamt kommt es postoperativ zu einer komplexen Reaktion von Immunzellen, enteralen Gliazellen, glatten Muskelzellen, dem Mikrobiom und Parasympathikus, die zu einer Störung der intestinalen Motilität führt (Mazzotta et al., 2020).

Aufgrund des Mangels an Daten zur Inzidenz von POI nach Debulking-Operation werden häufig Daten aus der Viszeralchirurgie extrapoliert. So zeigte eine Metaanalyse eine Inzidenz von ca. 10,2 % für POI bei kolorektaler Resektion, bis zu 14,2 %, wenn eine Rektumresektion stattfand. Die Inzidenz lag bei laparoskopischen Operationen mit 6,4 % deutlich niedriger (Wolthuis et al., 2016). Bei Debulking-Operationen von Ovarialkarzinompatientinnen konnten Inzidenzen zwischen 13,3 % (Egger et al., 2020) und 30,3 % (Bakkum-Gamez et al., 2012) nachgewiesen werden.

POI ist oft mit weiteren Komplikationen, Reoperationen oder Wiederaufnahmen assoziiert und führt dadurch zu einem längeren Krankenhausaufenthalt, zusätzlichen Interventionen und damit steigenden Gesundheitskosten (Peters et al., 2020). Bei ungefähr 60 % der Patienten und Patientinnen mit POI nach Darmoperationen kam es zu weiteren Komplikationen (Tevis et al., 2015). Auch die postoperative Lebensqualität ist bei POI-Patienten und Patientinnen durch Schmerzen, Einschränkung der Beweglichkeit und Aktivität reduziert (Peters et al., 2020). Hieraus ergibt sich die klinische Relevanz des POI, woraus sich unsere Fragestellung ableiten lässt, wie das Auftreten dieser Komplikationen verhindert werden kann.

1.5.3 Anastomoseninsuffizienz

Anastomoseninsuffizienzen (AI) können nach Darmresektionen entstehen, die häufig zum Erreichen des Ziels der vollständigen Tumorfreiheit nötig sind (Deutsche Gesellschaft für

Gynäkologie und Geburtshilfe e.V., 2022). Patienten und Patientinnen entwickeln postoperativ Fieber, erhöhte Entzündungsparameter und abdominelle Beschwerden (Peters et al., 2017). Diagnostiziert wird die AI mittels CT durch Darstellung von freier Luft, Flüssigkeit im Abdomen, Nachweis von Abszessen, Fisteln oder Kontrastmittelaustritt (Hirst et al., 2014). Voraussetzung für die Undurchlässigkeit einer Anastomose sind ausreichende chirurgische Fertigkeiten, die ein spannungsfreies Liegen der Anastomose mit ausreichender Perfusion ermöglichen (McDermott et al., 2015). Bei Patienten und Patientinnen mit POI trat signifikant häufiger eine AI auf als bei der Gruppe ohne POI (Peters et al., 2017). Dies deutet auf eine Verbindung zwischen POI und AI hin. Weitere Risikofaktoren einer AI nach kolorektaler Resektion sind z. B. Komorbiditäten, Übergewicht, Rauchen, OP-Zeit über vier Stunden und intraoperativer Blutverlust (McDermott et al., 2015). Die Inzidenzangaben der AI nach Darmresektion bei Ovarialkarzinompatientinnen schwankt in der Literatur zwischen 6,9 % (Grimm et al., 2017) und 13,9 % (Koscielny et al., 2019) und ist auf verschiedene Ausgangsbedingungen wie unterschiedliche Patientinnenkollektive, operatives Vorgehen, Tumorentität und Therapiestrategien zurückzuführen. Bei kolorektalen Resektionen anderer Ursache liegt die Inzidenz der AI bei ca. 2,4 % (Platell et al., 2007) bis 10,0 % (Gessler et al., 2017). Anastomoseninsuffizienzen gehen mit einer erhöhten postoperativen Morbidität und Mortalität einher, da eine erneute Eröffnung des Bauchraumes notwendig wird (Gessler et al., 2017) und es zu einer Verzögerung der einzuleitenden Chemotherapie kommt (Wright et al., 2012).

1.6 Problem und Fragestellung

Die meisten Empfehlungen in der Literatur bezüglich des postoperativen Ileus und den Anastomoseninsuffizienzen basieren auf Daten der Viszeralchirurgie. Die operative Therapie des Ovarialkarzinoms unterscheidet sich jedoch wesentlich hinsichtlich der Komplexität aufgrund des multiviszeralen Ansatzes, welcher minimalinvasive Verfahren nicht zulässt (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V., 2022). Dadurch wird auch die Pathophysiologie des POI komplexer, welches sich in der höheren Inzidenz des POI (13,3 – 30,3 % vs. 10,2 – 14,2 %) und der AI (6,9 – 13,9 % vs. 2,4 – 10,0 %) bei Ovarialkarzinompatientinnen im Vergleich zu anderen Patientenkollektiven

widerspiegelt (Egger et al., 2020; Bakkum-Gamez et al., 2012; Wolthuis et al., 2016; Grimm et al., 2017; Koscielny et al., 2019; Platell et al., 2007; Gessler et al., 2017).

Ein fortbestehendes Problem ist das Fehlen effektiver Screeningmaßnahmen zur Früherkennung des Ovarialkarzinoms, sodass sich die meisten Patientinnen bei Diagnose in einem fortgeschrittenen Stadium (FIGO $\geq$ III) befinden und eine komplexe chirurgische Intervention benötigen (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V., 2022). Zudem muss die endgültige Stadieneinteilung offen-operativ erfolgen, sodass hier nicht von der niedrigeren POI-Inzidenz (6,4 %) bei laparoskopischen Operationen profitiert werden kann (Wolthuis et al., 2016) (Holte und Kehlet, 2000).

Die Problematik besteht also darin, dass, um das Prognose bestimmende Ziel der maximalen Tumorreduktion zu erreichen, auch zukünftig eine operative Therapie unumgänglich sein wird und weiter Darmanteile reseziert und Anastomosen gelegt werden müssen. Daraus leitet sich die Frage ab, wie wir die Komplikationen des POI und der AI besser verstehen, vorbeugen und therapieren können, um den Patientinnen eine höhere postoperative Lebensqualität zu geben, den Krankenhausaufenthalt nicht zu verlängern, den Beginn der adjuvanten Chemotherapie nicht zu verzögern und die Gesundheitskosten zu reduzieren.

Das Ziel dieser Arbeit ist:

1. Identifizierung der Inzidenz, Risikofaktoren und protektiven Faktoren des postoperativen Ileus.
2. Untersuchung des Zusammenhangs zwischen postoperativem Ileus und Anastomoseninsuffizienzen.
3. Validierung der bereits vorhandenen Daten zum Ovarialkarzinom.

Die Daten können dazu beitragen, gezielte Strategien zur Prävention und Management des POI und der AI zu entwickeln, sowie die Häufigkeit und Schwere dieser Komplikationen zu reduzieren und damit eine bessere Patientinnenversorgung zu gewährleisten. Den Zusammenhang zwischen POI und AI weiter zu erforschen, kann die intra- und postoperative Entscheidungsfindung effektiver und sicherer machen. Die Generierung weiterer Daten zum Ovarialkarzinom ist nötig, um Datenlücken zu schmälern und die Integrität der bereits bestehenden Daten zu stärken.

2. Material und Methoden

2.1 Patientinnenkollektiv

Die auf die Fragestellung zu untersuchenden Patientinnen wurden anhand des Tumorregisters des Zentrums für Geburtshilfe und Frauenheilkunde des UKB ausgewählt. In die Studie wurden alle Patientinnen aufgenommen, die im Zeitraum vom 01.01.2010 bis 31.12.2020 am UKB aufgrund eines Ovarialkarzinoms eine zytoreduktive Debulking-Operation erhielten. Um ein homogenes Patientinnenkollektiv zu erhalten, wurden nur Frauen eingeschlossen, die an einem histologisch gesichertem epithelialen Ovarialkarzinom erkrankt sind. Patientinnen mit Tumoren anderer Ätiologie (z. B. Brenner-Tumore, Borderline-Tumore, Krukenberg-Tumore) wurden ausgeschlossen. Wurde eine Patientin beim Erstauftreten der Erkrankung und beim Rezidiv am UKB operiert, sind beide Operationen mit in die Studie aufgenommen worden, sodass wir auf insgesamt 346 Patientinnen mit 357 Operationen kommen (Egger et al. 2022).

2.2 Datensammlung

Die retrospektive Datenerhebung wurde anhand der analogen, archivierten und digitalen Patientinnenakten durchgeführt. Ausgewertet wurden unter anderem die Patientinnenkurven, Operationsberichte, Anästhesieprotokolle, Pathologiebefunde, Bildgebungsberichte und Entlassungsbriefe. Alle erhobenen Daten wurden in Microsoft® Excel® gesammelt und dargestellt, sowie zur statistischen Verarbeitung aufbereitet. Eine Übersicht der erfassten Parameter stellt Tabelle 3 dar (Egger et al. 2022).

Tab. 3: Übersicht der zur Auswertung erhobenen Daten

Präoperative Faktoren	Intraoperative Faktoren	Postoperative Faktoren
Alter	FIGO-Stadium	Tage auf der Intensivstation
Vorerkrankungen	PCI	Beatmungsdauer
Voroperationen	Resektion von Darmteilen und	Tag des ersten Abführens
BMI	Lymphknoten	Abführmaßnahmen
Laborwerte (Albumin, CA-125, Kreatinin)	Aszites	Magensonde erhalten
Tumorhistologie	Tumorrest	Antibiotikagabe
Primärfall oder Rezidiv	Operationsdauer	Kaliumwerte
Darmvorbereitung	Infusionen kristalloider und	Komplikationen
Neoadjuvante	kolloidalen Lösungen	
Chemotherapie	Infusionen von EK und FFP	
	Maximal verabreichte Dosis von	
	Noradrenalin	
	Ausscheidungsmenge des	
	Urins	
	PDK erhalten	

BMI = Body Mass Index; FIGO = Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; PCI = Peritoneal Cancer Index; EK = Erythrozytenkonzentrat; FFP = Fresh Frozen Plasma; PDK = Periduralkatheter

Einzelne Faktoren sollen im Folgenden näher erläutert werden:

Für die Laborwerte Albumin, CA-125 und Kreatinin wurde der letzte vor der Operation abgenommene Wert übernommen, der nicht älter als 48 Stunden war. Kalium wurde für die ersten sechs postoperativen Tage gemessen.

Bei Aszites wurde nur das Vorhandensein bzw. Nichtvorhandensein dokumentiert, da die genaue Feststellung der Menge bei den meisten Patientinnen nicht möglich war.

Tumorrest beschreibt das Übrigbleiben von Tumoranteilen im Peritoneum, unterteilt nach Größe der Läsion (Tumorfreiheit, Tumorrest in mm oder cm beschrieben).

Bezüglich der Abführmaßnahmen wurde genau dokumentiert, welche Mittel an welchem Tag zur Unterstützung der Verdauung verabreicht wurden, bis einschließlich dem sechsten postoperativen Tag. Ebenso wurde dokumentiert, ob, wie lange und welche Antibiotika die Patientinnen postoperativ erhalten haben.

Die Flüssigkeitsbilanz ist die Differenz zwischen intraoperativ verabreichter kolloidaler und kristalloider Flüssigkeiten und der ausgeschiedenen Urinmenge.

Es wurden alle postoperativ aufgetretenen Komplikationen erfasst, auch wenn diese erst bei späteren Kontrollterminen dokumentiert wurden.

Aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie konnte nicht bei jeder Patientin jeder Faktor ermittelt werden. Dies kann bedingt sein durch eine unvollständige Dokumentation oder fehlende Dokumente, Unlesbarkeit der Einträge in den Kurven und unvollständige Angaben durch Patientinnen. Dadurch ergeben sich unterschiedliche Fallzahlen in den verschiedenen Kategorien.

2.3 Ethik

Die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn bestätigte, dass die retrospektive Auswertung personenbezogener Daten, die im Rahmen der Routinediagnostik oder -versorgung gewonnen wurden, keiner erneuten Evaluation bedürfen und äußert keine Bedenken. (Aktenzeichen: 014/22).

2.4 Scores

2.4.1 American Society of Anesthesiologists Score

Zur Erfassung des präoperativen Allgemeinzustandes wurde der American Society of Anesthesiologists Score (ASA-Score) verwendet, welcher aus den Anästhesieprotokollen entnommen wurde. Die einzelnen Klassifikationsstufen werden in Tabelle 4 aufgeführt (Mayhew et al., 2019).

Tab. 4: ASA-Score

ASA 1	gesunder Patient ohne Vorerkrankungen, normale Fitness
ASA 2	Patient mit leichter Allgemeinerkrankung, ohne funktionelle Einschränkung
ASA 3	Patient mit schwerer Allgemeinerkrankung und funktionellen Einschränkungen
ASA 4	Patient mit schwerer Allgemeinerkrankung, die eine konstante Lebensbedrohung darstellt
ASA 5	Moribunder Patient, der die Operation voraussichtlich nicht überlebt
ASA 6	hirntoter Organspender

ASA = American Society of Anesthesiologists

2.4.2 Body Mass Index

Der Body Mass Index (BMI) ergibt sich aus dem Quotienten von Körpergewicht (KG) und Größe zum Quadrat [kg/m^2] und dient der Unterteilung in verschiedene Gewichtsklassifikationen, wie z. B. den unterschiedlichen Adipositasgraden (WHO, 2000). Der BMI konnte aus den bei der Anamnese erhobenen Daten für jede Patientin berechnet werden.

2.4.3 Age Adjusted Charlson Comorbidity Index

Der Charlson Comorbidity Index wurde zur Vorhersage der 1-Jahres-Mortalität anhand von Komorbiditäten entwickelt (Charlson et al., 1987). Wir verwendeten den altersadaptierten Index (Age Adjusted Charlson Comorbidity Index = AACCI) zur Beurteilung der vor der Operation bestehenden Komorbiditäten, bei dem Punkte je nach bestehenden Vorerkrankungen und deren Schweregrad vergeben werden (Charlson et al., 1994). Als Beispiel bekommen Patientinnen mit Vorerkrankungen wie Diabetes mellitus, Myokardinfarkt und chronischer Lungenerkrankungen jeweils einen Punkt pro Erkrankung. Für Leukämien, leichte bis mittlere Nierenerkrankungen und Hemiplegie zwei Punkte, für mittlere bis schwere Lebererkrankungen drei Punkte und für einen metastasierten soliden Tumor, oder der Erkrankung am Erworbenen Immunschwäche-syndrom (AIDS = Aquired Immunodeficiency Syndrome) sechs Punkte. Außerdem werden für jede weitere Lebensdekade ab dem 50. Lebensjahr zusätzlich Punkte

vergeben, z. B. ein Punkt für das Alter von 50-59 Jahren, zwei Punkte für das Alter von 60-69 Jahren usw. (Suidan et al., 2015). Die Einteilung erfolgte in drei Gruppen je nach Punktestand: niedrig (0-1 Punkt), mittel (2-3 Punkte) oder hoch (≥ 4 Punkte) (Suidan et al., 2015). Die Erkrankung an einem Ovarialkarzinom galt dabei nicht als Komorbidität und wurde daher nicht mit in die Berechnung einbezogen.

2.4.4 Peritoneal Cancer Index

Um die Tumorlast der häufig vorkommenden Peritonealkarzinose zu quantifizieren und zu beschreiben wurde der Peritoneal Cancer Index (PCI) nach Jacquet und Sugarbaker (1996) verwendet, welcher entweder retrospektiv anhand der OP-Berichte und der Pathologiebefunde erhoben wurde oder in neueren OP-Berichten direkt mit aufgeführt war. Nach Unterteilung in 13 abdomino-pelvine Regionen können pro Region null bis drei Punkte für verschiedene Größen der Läsionen vergeben werden, sodass ein maximaler PCI von 39 erreicht werden kann (Jacquet und Sugarbaker, 1996).

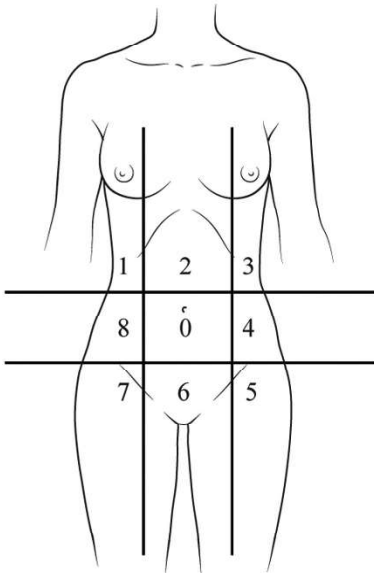
Peritoneal cancer index			
Regions	Lesion size	Lesion size score	
	0 Central	_____	LS 0 No tumor seen
	1 Right upper	_____	LS 1 Tumor up to 0.5 cm
	2 Epigastrium	_____	LS 2 Tumor up to 5.0 cm
	3 Left upper	_____	LS 3 Tumor > 5.0 cm or confluence
	4 Left flank	_____	
	5 Left lower	_____	
	6 Pelvis	_____	
	7 Right lower	_____	
	8 Right flank	_____	
	9 Upper jejunum	_____	
	10 Lower jejunum	_____	
	11 Upper Ileum	_____	
	12 lower Ileum	_____	
PCI			

Abb. 1: Berechnung des PCI (Garcia Prado et al., 2019) (Lizenznummer: 5550701013623)

2.4.5 Surgical Complexity Score

Aufgrund des Verteilungsmusters des Ovarialkarzinoms und dem damit einhergehenden Organbefall müssen zum Teil ausgedehnte Multiorganresektionen vorgenommen werden (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V., 2022). Zur Klassifikation der chirurgischen Komplexität wurde der Surgical Complexity Score (SCS) herangezogen, in dem verschiedene chirurgische Interventionen einen unterschiedlichen Punktwert erhalten. Insgesamt können 18 Punkte erreicht werden (Aletti et al., 2007a). Tabelle 5 zeigt die genaue Aufschlüsselung der Punktevergabe. Die Einteilung erfolgt dann in niedriger, mittlerer und hoher Komplexität, siehe Tabelle 6. Die Interventionen wurden den OP-Berichten entnommen und die jeweiligen Punkte addiert, sodass jede Patientin einen individuellen SCS erhalten hat. Für die häufig durchgeführte Appendektomie wurde kein Punktwert vergeben, da die Appendix vermiformis weder Teil des Dünndarms ist, der Eingriff jedoch auch nicht mit einer Dickdarmresektion gleichsetzbar ist.

Tab. 5 und 6: Punktevergabe des SCS und Gruppeneinteilung nach Komplexität (Aletti et al., 2007a)

Eingriff	Punkte
Hysterektomie mit Salpingo-Oophorektomie	1
Omentektomie	1
Lymphonodektomie pelvin	1
Lymphonodektomie paraaortal	1
Peritonealentfernung pelvin	1
Peritonealentfernung abdominal	1
Rektosigmoidektomie mit End-zu-End	3
Anastomose	
Dickdarmresektion	2
Zwerchfellresektion oder Peritonealentfernung	2
Splenektomie	2
Leberresektion	2
Dünndarmresektion	1

Komplexitätsgruppen	Punkte
Niedrig	≤ 3
Mittel	4 - 7
Hoch	≥ 8

2.4.7 Memorial Sloan Kettering Cancer Center Score

Zur Erfassung der postoperativen Komplikationen wurde der Memorial Sloan Kettering Cancer Center Score (MSKCC-Score) verwendet. Als eine Weiterentwicklung des Clavien-Dindo Scores spezialisiert sich der MSKCC-Score auf Operationen im Rahmen einer Tumorerkrankung. Hier wird eine Graduierung von Komplikationen (Surgical Secondary Event = SSE) in fünf Schweregrade vorgenommen, die aufgrund der Notwendigkeit von medizinischen Interventionen oder Folgeerscheinungen getroffen werden. Tabelle 7 gibt einen Überblick über die Grade und den daraus resultierenden Folgen. Komplikationen des Grades 1 können z. B. eine Wundinfektion, ein Harnwegsinfekt oder ein paralytischer Ileus sein. Bei Grad 2 können die gleichen SSE auftreten, wie bei Grad 1, jedoch bedingen sie z. B. eine intravenöse Medikamentenapplikation. Außerdem zählen zu Grad 2 Komplikationen wie ein großer Pleuraerguss oder eine Thrombose. SSE des dritten Grades sind z. B. Abszesse, Nachblutungen, intestinale Fisteln oder eine Anastomoseninsuffizienz. Zu Komplikationen des Grades 4 werden unter anderem irreversible Lagerungsschäden, intraoperative Verletzung von Nerven und Organen oder ein zerebrovaskulärer Insult gezählt. Verstirbt ein Patient oder eine Patientin postoperativ, ist dies Grad 5 (Strong et al., 2015). Aus den aufgeführten Komplikationen haben wir besonderes Augenmerk auf den postoperativen Ileus und die Anastomoseninsuffizienz gelegt.

Tab. 7: MSKCC Graduierung und Intervention (Strong et al., 2015)

MSKCC-Graduierung	Resultiert in
G1	Orale Medikation/ Bedside Intervention
G2	Intravenöse Medikation, Transfusionen, Drainagen
G3	Radiologische, endoskopische oder operative Intervention notwendig
G4	Organresektion oder chronische Behinderung
G5	Tod

MSKCC = Memorial Sloan Kettering Cancer Center

2.5 Statistische Auswertung

Unter den erfassten Variablen befinden sich stetige und kategoriale Merkmale, die entweder nominal- (Ja/Nein) oder ordinalskaliert (Rangfolge z. B. FIGO-Stadien) sind. Zur weiteren Beschreibung wurden der Mittelwert, der Median, Wertebereich, sowie die absoluten und relativen Häufigkeiten berechnet. Zur Bewertung der statistischen Korrelationen zwischen prä-, intra- und postoperativen Parametern und dem postoperativen Ileus, der Anastomoseninsuffizienz und der allgemeinen Morbidität wurde der exakte Test nach Fisher durchgeführt, als signifikant galten Zusammenhänge mit einem p-Wert von $\leq 0,05$. Mittels ordinaler logistischer Regressionsanalyse wurde der Zusammenhang von postoperativer Morbidität als abhängige Variable im Kontext von Komorbiditäten und operativer Komplexität betrachtet. Die Güte der Regressionsanalyse wurde mit dem t-Test des Regressionskoeffizienten überprüft. Zur weiteren Güteanpassung wurde der Test nach Pearson und der Deviance-Test durchgeführt, welche zeigten, dass das Modell mit Logit-Linkfunktion geeignet war. Die Datenerfassung und deskriptive Auswertung erfolgte mit Microsoft® Excel® (Version 2304, Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA), alle weiteren statistischen Berechnungen wurden mit Minitab® (Version 2019, Minitab LLC, State College, Pennsylvania, USA) durchgeführt. Die Darstellung der Daten als Graphiken erfolgte mittels GraphPad Prism® (Version 9.5.1, GraphPad Software LLC, San Diego, California, USA) (Egger et al. 2022).

3. Ergebnisse

3.1 Deskriptive Auswertung

3.1.1 Beschreibung des Patientinnenkollektivs

Aufgrund der retrospektiven Datenerfassung konnte nicht bei jeder einzelnen Patientin jeder Parameter erhoben werden, wodurch sich eine Varianz in der Fallzahl (n-Zahl) ergibt. Insgesamt wurden 346 Patientinnen am UKB operiert, von denen 11 aufgrund eines Rezidivs erneut bei uns operiert wurden, sodass insgesamt 357 Operationen ausgewertet werden konnten. Das mediane Patientinnenalter bei Operation war 61 Jahre, die jüngste Patientin war 16, die Älteste 86 Jahre. Die Altersverteilung ist in Abbildung 2 dargestellt.

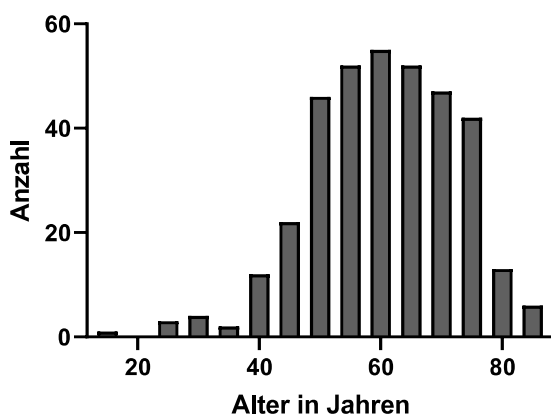


Abb. 2: Altersverteilung der Patientinnen

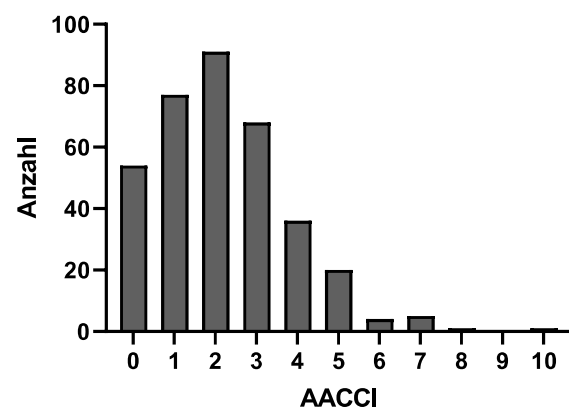


Abb. 3: Verteilung des AACCI

Der AACCI lag im Median bei 2 und hatte einen Wertebereich von 0 – 10 (Abbildung 3). Ungefähr die Hälfte der Patientinnen (53,8 %) waren mit einem BMI $\geq 25\text{kg/m}^2$ übergewichtig, die Verteilung ist in Abbildung 4 dargestellt. Die meisten Patientinnen (61,1 %) hatten einen ASA-Score von 2, dargestellt in Abbildung 5

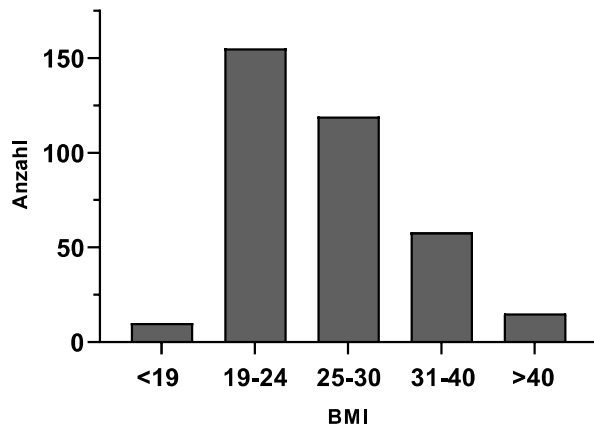


Abb. 4: Verteilung des BMI [kg/m²]

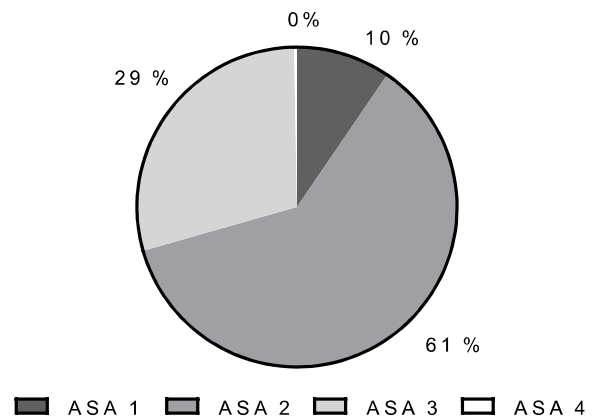


Abb. 5: Verteilung des ASA-Scores

Die Mehrzahl der Patientinnen wurde im FIGO-Stadium IIIC diagnostiziert (58,0 %), Abbildung 6 veranschaulicht die Verteilung. Bei 294 (82,4 %) Patientinnen handelte es sich um die primäre Debulking-Operation, 63 (17,6 %) wurden aufgrund eines Rezidivs erneut operiert, wobei 11 davon auch ihre erste Operation am UKB erhielten. Das seröse Ovarialkarzinom war als histologischer Subtyp mit 86,8 % (310 Patientinnen) am häufigsten vertreten, dargestellt in Abbildung 7.

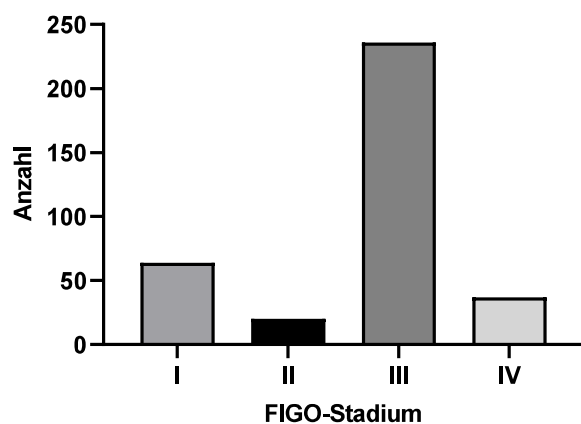


Abb. 6: Verteilung der FIGO-Stadien

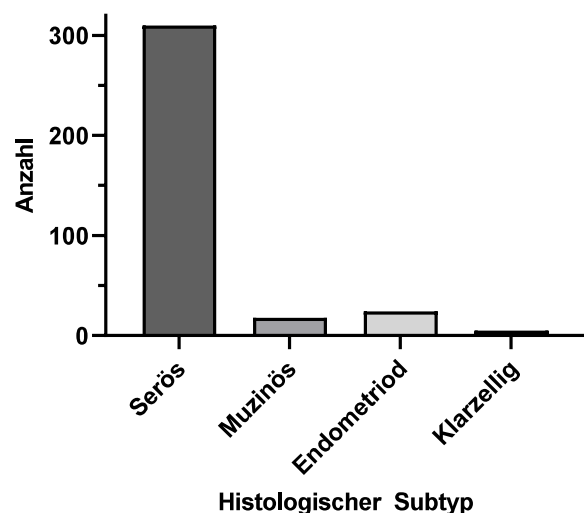


Abb. 7: Verteilung histologischer Subtypen

Der präoperative CA-125 Wert wurde bei 332 Patientinnen bestimmt und war bei 72,3 % über dem Grenzwert von 35 U/ml erhöht. Im Median lag der Wert bei 107 U/ml, mit einem Wertebereich von 1,1 U/ml – 11560 U/ml. Die Daten sind in Abbildung 8 dargestellt, in der hohe Ausreißer übersichtshalber nicht miteinbezogen wurden. Das präoperative Albumin wurde bei 117 Patientinnen bestimmt und lag im Durchschnitt mit 37,23 g/l (Abbildung. 9) im Referenzbereich von ca. 35 – 50 g/l. Der Median des präoperativen Kreatininwertes lag bei 0,73 mg/dl, 88,4 % hatten ein Kreatininwert im Normbereich unter 1 mg/dl. Auch hier wurden Ausreißer zur optimierten Visualisierung in Abbildung 10 nicht mit aufgenommen.

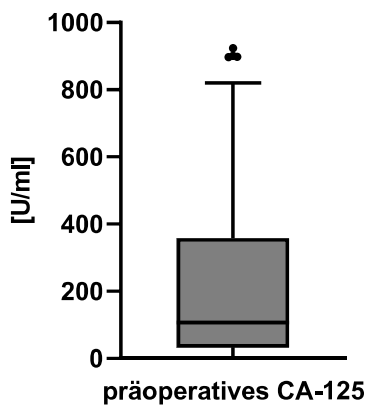


Abb. 8: CA-125

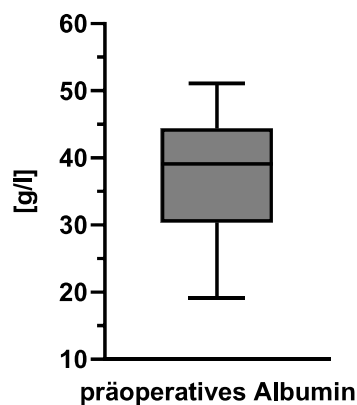


Abb. 9: Albumin

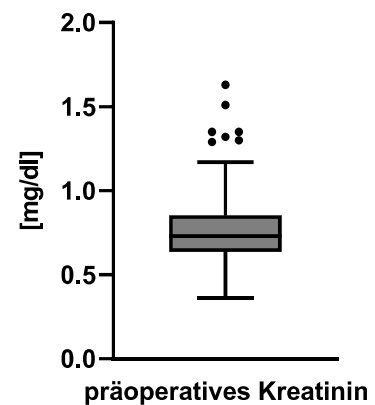


Abb. 10: Kreatinin

Von allen Patientinnen erhielten 116 (32,5 %) eine neoadjuvante Chemotherapie. 240 (76,2 %) Patientinnen hatten bereits 1-2 abdominelle Voroperationen, 71 Patientinnen sogar mehr als zwei. Es erfolgte keine routinemäßige präoperative Antibiotikagabe, nur 4,6 % der Patientinnen wurden präoperativ aufgrund einer anderen Indikation antibiotisch behandelt. Eine präoperative Darmvorbereitung im Sinne einer Darmreinigung wurde bei 97,7 % der Patientinnen durchgeführt, wobei die meisten eine Darmspülung mit Oralav® erhielten (55,9 %). Eine detaillierte Übersicht aller absoluten und relativen Häufigkeiten wird in Tabelle 8 dargestellt (Egger et al. 2022).

Tab. 8: Beschreibung des Patientinnenkollektivs

Parameter		Anzahl	Prozent
AACCI n = 357	Niedrig (0-1)	131	36,7 %
	Mittel (2-3)	159	44,5 %
	Hoch (≥ 4)	67	18,8 %
ASA n = 357	1	34	9,5 %
	2	218	61,2 %
	3	104	29,1 %
	4	1	0,3 %
BMI in kg/m² n = 357	< 19	10	2,8 %
	19-24	155	43,4 %
	25-30	119	33,3 %
	31-40	58	16,2 %
	> 40	15	4,2 %
FIGO n = 357	IA	32	9,0 %
	IB	3	0,8 %
	IC	29	8,1 %
	IIA	3	0,8 %
	IIB	10	2,8 %
	IIC	7	2,0 %
	IIIA	12	3,4 %
	IIIB	17	4,8 %
	IIIC	207	58,0 %
	IVA	34	9,5 %
	IVB	3	0,8 %
Primärfall		294	82,4 %
Rezidiv		63	17,6 %
Histologie n = 357	Serös	310	86,8 %
	Muzinös	18	5,0 %
	Endometrioid	24	6,7 %
	Klarzellig	5	1,4 %
CA-125 n = 332	> 35 U/ml	240	72,3 %
	< 35 U/ml	92	27,7 %
Neoadjuvante Chemo		116	32,5 %

n = 357	Nein	241	67,5 %
Präoperatives Abführen	Nicht abgeführt	8	2,3 %
n = 349	Phospho-soda	60	17,2 %
	Klysma	42	12,0 %
	Oralav®	195	55,9 %
	Delcoprep®	37	10,6 %
	Kombination Mehrer	7	2,0 %
Anzahl vorheriger abdomineller OPs	0	46	12,9 %
n = 357	1-2	240	67,2 %
	> 2	71	19,6 %
Aszites	Ja	88	24,7 %
n = 356	Nein	268	75,3 %

AACCI = Age Adjusted Charlson Comorbidity Index; ASA = American Society of Anesthesiologists; BMI = Body Mass Index; FIGO = Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; OP = Operation

3.1.2 Operation

Im Nachfolgenden werden die Ergebnisse der operationsbezogenen Daten dargestellt und in Tabelle 9 zusammengefasst. Auch hier konnte nicht jeder Parameter für jede Patientin erhoben werden, sodass die Anzahl der ausgewerteten Fälle mit angegeben ist. Der PCI lag im Median bei 8 mit einem Wertebereich von 0 – 30, die Verteilung ist in Abbildung 11 dargestellt. Der mediane SCS war 6 mit einer Spanne von 0 – 15, siehe Abbildung 12.

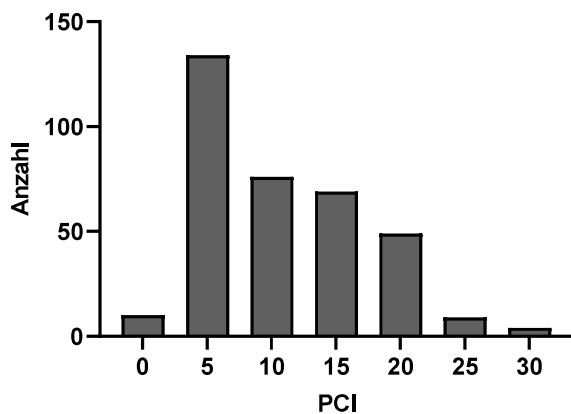


Abb. 11: Verteilung des PCI

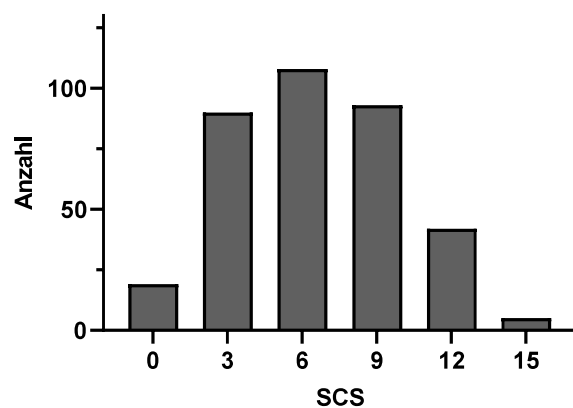


Abb. 12: Verteilung des SCS

Die Operationszeit lag im Median bei 357 Minuten, die kürzeste OP dauerte 24 Minuten, die längste 695 Minuten. Die mediane intraoperative Infusionsmenge kristalloider und kolloidaler Flüssigkeiten lag bei 7500 ml, dabei entstand eine mediane positive Flüssigkeitsbilanz von 6580 ml, siehe Abbildung 13. Rund 238 (67,0 %) der Patientinnen hatten postoperativ einen positive Flüssigkeitsbilanz von mehr als 5000 ml, das Verhältnis ist in Abbildung 14 dargestellt.

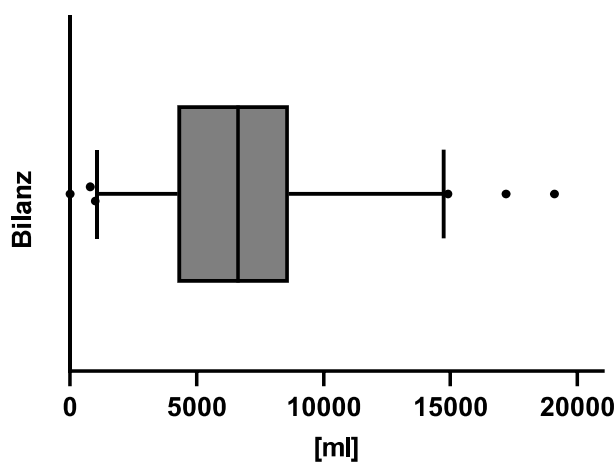


Abb. 13: Verteilung der Infusionsmenge

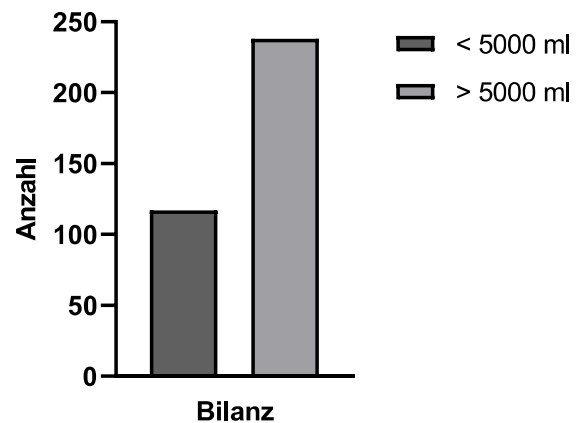


Abb. 14: Flüssigkeitsbilanzierung

Intraoperativ wurden im Median 2 EK, 0 FFP und 5 µg/kgKG/min Noradrenalin verabreicht. Der Großteil der Patientinnen konnte tumorfrei operiert werden (72,1 %), der Rest hatte einen Tumorrest von mindestens 1 mm (Abbildung 15). Die Anlage eines PDK erfolgte standardmäßig bei 85,1 % der Patientinnen, 5,3 % der Patientinnen erhielten eine patientenkontrollierte Analgesie mit Morphinen. Bei 59,1 % der Patientinnen wurde eine Entfernung der Lymphknoten vorgenommen. Es wurden bei insgesamt 169 Patientinnen Darmresektionen durchgeführt, 164 davon erhielten mindestens eine Darmanastomose, d.h. fünf Patientinnen erhielten nur einen künstlichen Darmausgang (Stoma), ohne Darm-zu-Darm-Anastomose. Insgesamt erhielten 38 Patientinnen ein Stoma, mit zum Teil zusätzlicher nachgeschalteter Anastomose (Egger et al. 2022).

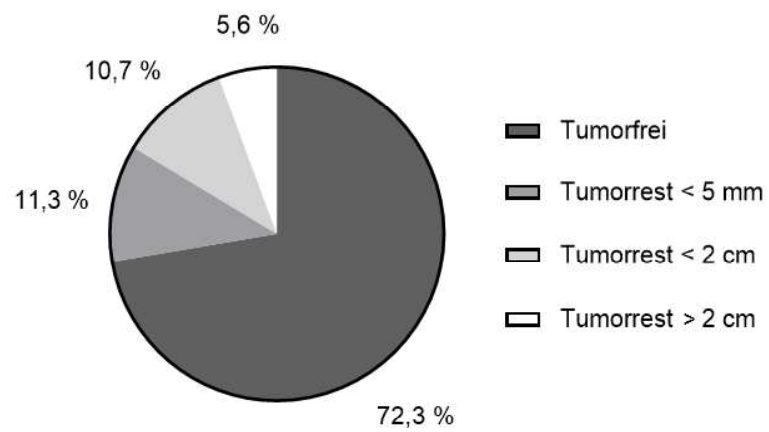


Abb. 15: Häufigkeitsverteilung des OP-Ergebnisses

Tab. 9: Beschreibung operativer Parameter

Parameter		Anzahl	Prozent
SCS n = 357	Niedrig (≤ 3)	70	19,6 %
	Mittel (4 - 7)	147	41,2 %
	Hoch (≥ 8)	140	39,2 %
Infusionsmenge n = 355	Median	7500 ml	
	Mittelwert	7546,83 ml	
	Wertebereich	1000 – 21500 ml	
Positive Flüssigkeitsbilanz n = 355	Median	6580 ml	
	Mittelwert	6714,10 ml	
	Wertebereich	0 – 19100 ml	
Maximaldosis Noradrenalin in µg/kg KG/min n = 354	Median	5	
	Mittelwert	7,42	
	Wertebereich	0 – 80	
Tumorrest n = 354	Tumorfrei	256	72,3 %
	< 5 mm	40	11,3 %
	< 2 cm	38	10,7 %
	> 2 cm	20	5,6 %
Lymphonodektomie n = 357	Ja	211	59,1 %
	Nein	146	40,9 %
PDK n = 356	Ja	303	85,1 %
	Nein	34	9,6 %
	PCA	19	5,3 %
Darmresektion n = 357	Ja	169	47,3 %
	Nein	188	52,7 %
Künstlicher Darmausgang n = 357	Ja	38	10,6 %
	Nein	319	89,4 %

OP = Operation; SCS = Surgical Complexity Score; PDK = Periduralkatheter; PCA = Patient Controlled Analgesia

3.1.2.1 Anastomosen

Von den 169 Patientinnen mit Darmresektionen erhielten 164 mindestens eine Anastomose. Insgesamt kommen wir auf 199 Anastomosen, von denen 24 insuffizient waren. Eine detaillierte Übersicht bietet Tabelle 10. Die Lokalisation der Anastomosen allgemein, sowie der Anastomoseninsuffizienzen, ist in Tabelle 11 und Abbildung 16 dargestellt (Egger et al. 2022).

Tab. 10: Übersicht Anastomosen und Insuffizienzen

Parameter	Häufigkeit		
Anastomose n = 357	Ja	164	45,9 %
	Nein	193	54,1 %
Anzahl der Anastomosen n = 357	0	193	54,1 %
	1	131	36,7 %
	2	31	8,7 %
	3	2	0,6 %
Anastomoseninsuffizienzen n = 199	Ja	24	12,1 %
	Nein	175	87,9 %

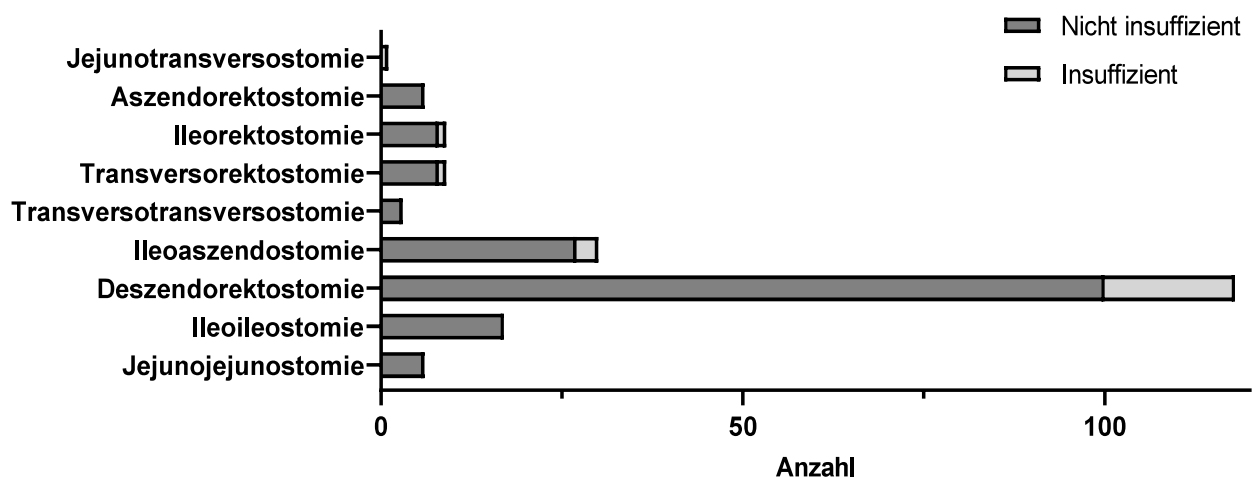


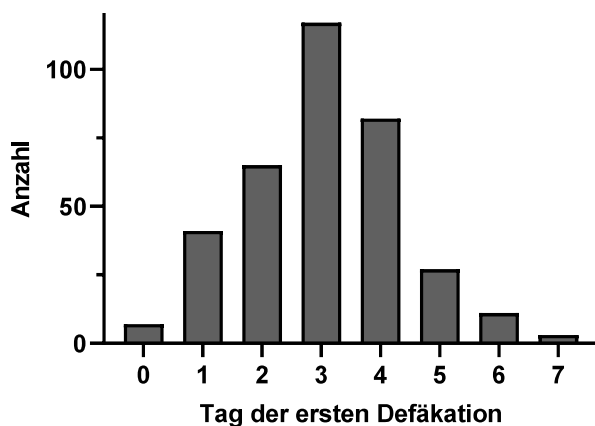
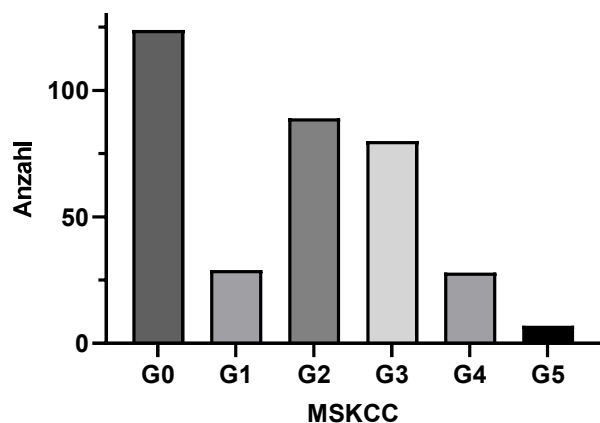
Abb. 16: Lokalisation der Anastomosen und Insuffizienzen

Tab. 11: Detaillierte Darstellung der Lokalisationen der Anastomosen

Anastomose	Insuffizienz	Keine Insuffizienz
Jejunojejunostomie	0	6
Ileoileostomie	0	17
Deszendorektostomie	18	100
Ileoaszendostomie	3	27
Transversotransversostomie	0	3
Transversorektostomie	1	8
Ileorektostomie	1	8
Aszendorektostomie	0	6
Jejunotransversostomie	1	0

3.1.3 Postoperative Parameter

Die Mehrzahl der Patientinnen (65,2 %) konnte bis zum dritten postoperativen Tag Stuhlgang abführen, 34,8 % hatten erst nach dem dritten Tag Stuhlgang und zählen damit zur Gruppe des POI, dargestellt in Abbildung 17. Rund 4,2 % der Patientinnen erhielten aufgrund von wiederholtem Erbrechen bei POI eine Magensonde. Die Patientinnen lagen im Median einen Tag auf der Intensivstation und wurden postoperativ für vier Stunden beatmet. Insgesamt war der mediane Krankenhausaufenthalt 15 Tage lang. Die Verteilung der Graduierung der postoperativen Komplikationen ist in Abbildung 18 dargestellt. Tabelle 12 enthält detaillierte Angaben (Egger et al. 2022).

**Abb. 17:** Stuhlgang je postoperativer Tag**Abb. 18:** Verteilung der Komplikationen

Tab. 12: Beschreibung postoperativer Parameter

Parameter		Anzahl	Prozent
Abgeführt bis einschließlich postop. Tag 3 n = 353	Ja	230	65,2 %
	Nein	123	34,8 %
Postoperativer Tag der ersten Defäkation n = 353	0	7	2,0 %
	1	41	11,6 %
	2	65	18,4 %
	3	117	33,1 %
	4	82	23,2 %
	5	27	7,6 %
	6	11	3,1 %
	7	3	0,9 %
Magensonde n = 353	Ja	15	4,2 %
	Nein	338	95,8 %
Postoperative Antibiose n = 355	Ja	215	60,6 %
	Nein	140	39,4 %
Wie viele Tage postoperative Antibiose n = 214	1	4	1,9 %
	2	9	4,2 %
	3	81	37,9 %
	4	24	11,2 %
	5	49	22,9 %
	6	18	8,4 %
	7	14	6,5 %
	8	6	2,8 %
	9	4	1,9 %
	10	3	1,4 %
	14	2	0,9 %
Tage auf Intensiv n = 356	Median	1	
	Mittelwert	2,49	
	Wertebereich	0 - 50	
Stunden der Beatmung n = 353	Median	4,00	
	Mittelwert	20,88	
	Wertebereich	0 – 567	

Tage im Krankenhaus	Median	15	
n = 357	Mittelwert	19,08	
	Wertebereich	4 - 197	
Graduierung nach MSKCC	Keine	124	34,7 %
n = 357	G1	29	8,1 %
	G2	89	24,9 %
	G3	80	22,4 %
	G4	28	7,8 %
	G5	7	2,0 %

MSKCC = Memorial Sloan Kettering Cancer Center

3.1.3.1 Postoperative Abführmaßnahmen

Es war retrospektiv nicht bei allen Patientinnen möglich zu erfassen ob und welche Abführmaßnahmen an welchem Tag durchgeführt wurden, sodass sich für die verschiedenen postoperativen Tage eine n-Zahl von 350 ± 3 ergibt. Oft wurden verschiedene Abführmittel kombiniert. Standardmäßig wurde Metoclopramid (MCP) und Bisacodyl/ Natriumpicosulfat (Laxoberal) verabreicht. Abführmaßnahmen wurden je nach Defäkation im Verlauf intensiviert oder abgesetzt. In Abbildung 19 ist der relative Anteil der häufigsten Abführmittel je postoperativem Tag dargestellt. Abführmaßnahmen die insgesamt weniger als 30 Mal verabreicht wurden, sind übersichtshalber nicht in die Graphik mit aufgenommen worden. Dazu zählen z. B. Erythromycin und Neostigmin. Im Vergleich wurde MCP z. B. 853 Mal verabreicht.

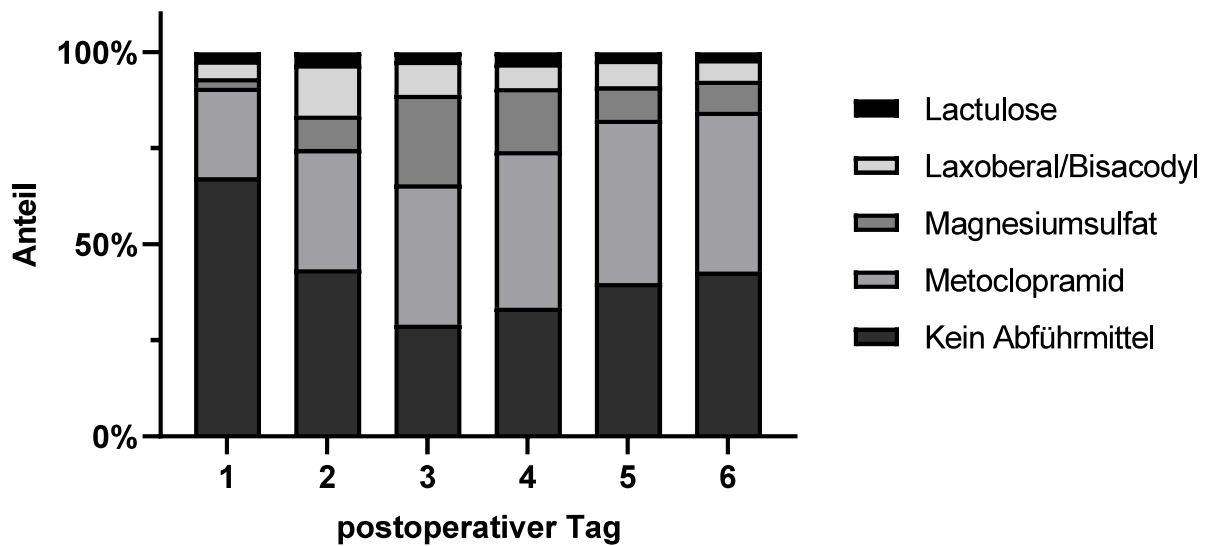


Abb. 19: Anteil der häufigsten Abführmaßnahmen je postoperativer Tag

Am ersten postoperativen Tag haben 246 Patientinnen keine Abführmittel bekommen, von den 123 verabreichten Abführmitteln war MCP, ein Antiemetikum mit prokinetischem Effekt, mit 69,1 % am häufigsten vertreten, gefolgt von Bisacodyl/ Natriumpicosulfat mit 13,8 % und Magnesiumsulfat mit 7,3 %. Am zweiten postoperativen Tag haben 174 Patientinnen keine Abführmittel bekommen. Die restlichen Patientinnen erhielten insgesamt 235 Abführmittel, 53,2 % davon MCP, 22,6 % Bisacodyl/ Natriumpicosulfat, 14,9 % Magnesiumsulfat. Am dritten postoperativen Tag erhielten 126 Patientinnen keine Abführmittel, von 322 verabreichten Abführmitteln waren 49,1 % MCP, 31,4 % Magnesiumsulfat und 11,8 % Bisacodyl/ Natriumpicosulfat. Am vierten postoperativen Tag erhielten 135 Patientinnen keine Abführmaßnahmen, insgesamt wurden 284 Abführmittel verabreicht. Darunter mit 57,7 % MCP, 23,2 % Magnesiumsulfat und 9,2 % Bisacodyl/ Natriumpicosulfat. Am fünften postoperativen Tag erhielten 156 Patientinnen keine Abführmaßnahmen. Es wurden 247 Mittel verabreicht (67,2 % MCP, 13,8 % Magnesiumsulfat, 10,9 % Bisacodyl/ Natriumpicosulfat). Am letzten postoperativen Tag verblieben 160 Patientinnen ohne Abführmaßnahmen, insgesamt wurden 236 Mittel verabreicht (65,7 % MCP, 12,7 % Magnesiumsulfat, 8,9 % Bisacodyl/ Natriumpicosulfat).

Selten verwendete Mittel waren Lactulose, Erythromycin, Klysmen, Neostigmin, Gastrografin und Oralav®.

3.1.3.2 Postoperative Antibiotikagabe

Bei 355 Patientinnen wurde die Antibiotikagabe dokumentiert. 140 (39,4 %) Patientinnen erhielten keine postoperative Antibiose, 215 (60,6 %) erhielten eine postoperative Antibiose, welche im Durchschnitt für 4,46 Tage verabreicht wurde. Drei davon erhielten nicht routinemäßig Vancomycin oder Meropenem aufgrund einer anderen Indikation und werden daher in der Berechnung nicht berücksichtigt. Von den 212 verbliebenen Patientinnen erhielten insgesamt 69 (32,5 %) Ampicillin mit Sulbactam, 57 (26,9 %) Patientinnen Cefuroxim und Metronidazol, 30 (14,2 %) Patientinnen Cefazolin und Metronidazol, 22 (10,4 %) Patientinnen erhielten ein Einzelpräparat, welches eines der folgenden Antibiotika enthielt: Cephalosporin, Clindamycin, Ciprofloxacin, Metronidazol oder Doxycyclin. 15 (7,1 %) Patientinnen erhielten Clindamycin und Metronidazol, 13 (6,1 %) Patientinnen erhielten Piperacillin mit Tazobactam und 6 (2,8 %) Patientinnen erhielten eine seltene Kombination aus Metronidazol und einem der folgenden Antibiotika: Ciprofloxacin, Clarithromycin, Piperacillin und Tazobactam oder Ampicillin und Sulbactam. Die Darstellung erfolgt in Abbildung 20.

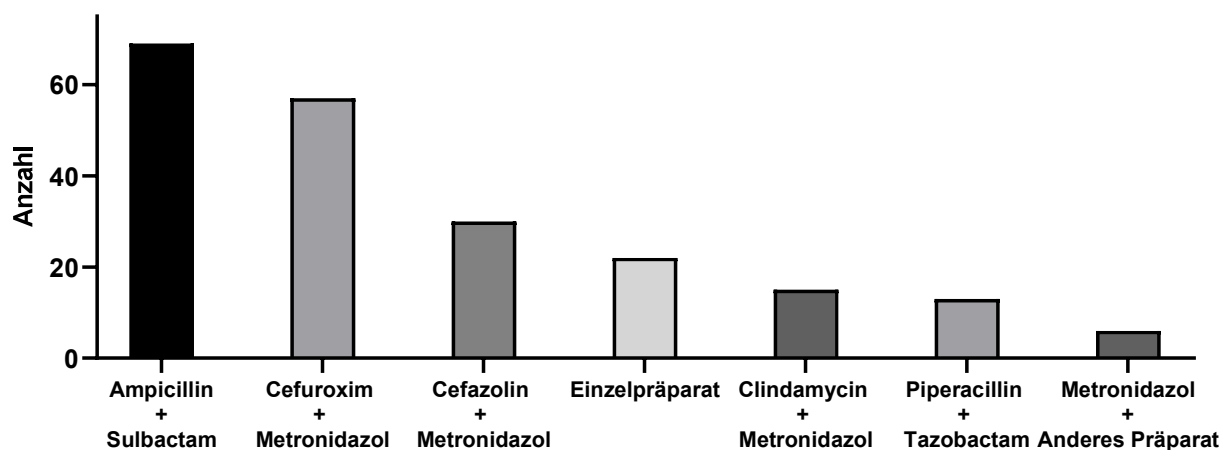


Abb. 20: Verteilung der verabreichten postoperativen Antibiosen

3.2 Einflussfaktoren des postoperativen Ileus

Wir konnten drei Faktoren identifizieren, welche mit einer geringeren Rate an POI assoziiert waren: Postoperative Antibiotikagabe ($p = 0.001$), Anlage eines Stomas ($p = 0.0001$) und Beginn mit Abführmaßnahmen am ersten postoperativen Tag ($p = 0.0048$).

Weiterhin wurden drei Faktoren identifiziert, die mit einer erhöhten Rate an POI assoziiert waren: Positive Flüssigkeitsbilanz > 5000 ml ($p = 0.0063$), Rektale Anastomose ($p = 0.0143$) und Anastomosen generell ($p = 0.0465$).

Die meisten Faktoren, wie zum Beispiel ein hoher PCI oder AACCI, hatten keinen Einfluss auf die Rate des POI. Alle Ergebnisse sind in Tabelle 13 zusammengefasst (Egger et al. 2022).

Tab. 13: Untersuchte Einflussfaktoren auf die Entwicklung eines POI, analysiert mit dem exakten Test nach Fisher

Protektive Faktoren		Risikofaktoren	
Abführmaßnahmen		Positive	
ab dem ersten postoperativen Tag	p = 0.0048	Flüssigkeitsbilanz > 5000 ml	p = 0.0063
Anlage eines Stomas	p = 0.0001	Rektale Anastomose	p = 0.0143
Postoperative Antibiotikagabe	p = 0.001	Anastomosen generell	p = 0.0465
Faktoren ohne Einfluss auf POI			
Primäre Erkrankung vs. Rezidiv		p = 0.7692	
AACCI > 8 vs. < 8		p = 0.5453	
Präoperative Abführmaßnahmen		p = 1.000	
Keine präoperativen Abführmaßnahmen		p = 0.7187	
Präoperatives Klysma allein		p = 0.1228	
Präoperative Antibiotikagabe		p = 1.000	
PCI > 15		p = 0.8964	
Tumorrest		p = 0.8964	
Lymphonodektomie		p = 0.3642	
SCS von 3		p = 0.2631	
Neoadjuvante Chemo		p = 0.0750	
Noradrenalingabe > 20 µg/kg KG/min		p = 0.3019	
PDK		p = 0.1271	
Patientenkontrollierte Analgesie		p = 0.1271	
Postoperatives Kalium > 4 mmol/l		p = 0.2378	

AACCI = Age Adjusted Charlson Comorbidity Index; PCI = Peritoneal Cancer Index; SCS = Surgical Complexity Score; PDK = Periduralkatheter

3.3 Zusammenhang zwischen postoperativer Morbidität und Dauer des Krankenhausaufenthaltes

Wir konnten keinen Zusammenhang zwischen Komplikationen im Allgemeinen (G0 vs. G1-G5) und POI ($p = 0.1634$), oder zwischen schwersten Komplikationen (G4-G5) und POI ($p = 0.4679$) darstellen. Auch die Vorerkrankungen der Patientinnen, wenn man diese allein betrachtet, korrelierten nicht mit schwersten postoperativen Komplikationen (G4-G5) ($p = 0.1680$). Im Gegensatz dazu nahmen die Komplikationen bei höherer chirurgischer Komplexität zu ($p = 0.0282$). Patientinnen, bei denen es zu schweren postoperativen Komplikationen kam (G3-G5) ($p = 0.000$), die eine Anastomose bekommen haben ($p = 0.000$), oder eine AI ($p = 0.000$) entwickelten, hatten signifikant längere Krankenhausaufenthalte von mehr als 17 Tagen.

Bei einer positiven Flüssigkeitsbilanz von mehr als 5000 ml zeigte sich eine signifikante Zunahme schwerer Komplikationen (G3-G5) ($p = 0.0012$), an AI ($p = 0.0254$) und POI ($p = 0.0063$). Von 24 Patientinnen mit AI hatten 22 (92,0 %) eine positive Flüssigkeitsbilanz von mehr als 5000 ml.

In der ordinalen logistischen Regressionsanalyse wurden schwerste Komplikationen (G4-G5) als abhängige Variable betrachtet. Es zeigte sich eine signifikante Zunahme der postoperativen Komplikationen mit der Zunahme von chirurgischer Komplexität und Komorbiditäten ($p = 0.037$), wenn man diese gemeinsam betrachtet (Egger et al. 2022).

3.4 Interaktion von postoperativem Ileus und Anastomoseninsuffizienzen

Die Anlage von Anastomosen im Allgemeinen ($p = 0.0465$), darunter besonders die Anlage einer tiefen Rektumanastomose ($p = 0.0143$) waren mit einer signifikant höheren POI-Rate assoziiert. Es konnte keine Korrelation zwischen dem POI und der AI festgestellt werden ($p = 0.3341$). Die zusammenfassenden Ergebnisse in Bezug auf POI sind in Tabelle 14 dargestellt (Egger et al. 2022).

Tab. 14: Postoperativer Ileus und Anastomosen

Anastomose Allgemein vs. keine Anastomose	p = 0.0465
Rektale Anastomose vs. keine Anastomose	p = 0.0143
Dünndarmanastomose vs. keine Anastomose	p = 1.000
AI vs. keine AI	p = 0.3341
Rektumanastomose mit AI vs. keine AI	p = 0.1589
Dünndarmanastomose vs. Dickdarmanastomose	p = 0.3341
AI bei Patientinnen ohne Stoma (Tag 4)	p = 0.5405
Pat. mit Rektumanastomose und steigender chirurgischer Komplexität ohne Stoma	p = 1.000

AI = Anastomoseninsuffizienz; vs. = Versus;

4. Diskussion

Solange das Ovarialkarzinom offen-operativ behandelt werden muss, bleibt das Risiko für einen POI und andere Komplikationen bestehen. Daher können Ovarialkarzinompatientinnen nicht von laparoskopischen, minimal invasiven Operationstechniken profitieren, bei denen es zu einem geringerem Gewebetrauma und Inflamationsreaktion kommt (Wang et al., 2018; Wang et al., 2012; Holte und Kehlet, 2000). Die Entstehung des postoperativen Ileus durch inflammatorische Mediatoren, welche durch manuelle intestinale Manipulation aktiviert und freigesetzt werden ist allgemein anerkannt (van Bree et al., 2013; Mazzotta et al., 2020; The et al., 2008). Ferner wird ein Zusammenhang zwischen POI und Anastomoseninsuffizienzen vermutet (Peters et al., 2017; Moghadamyeghaneh et al., 2016). Der Einfluss von perioperativer Flüssigkeitsadministration auf POI und AI ist Gegenstand aktueller Forschung. Neuere Empfehlung der ERAS-Gruppe zur postoperativen Genesung sehen bereits eine zielgerichtete Flüssigkeitsadministration vor (Nelson et al., 2019). Ovarialkarzinompatientinnen scheinen von der Implementierung eines ERAS-Protokolls hinsichtlich POI und anderen postoperativen Komplikationen zu profitieren (Reuter et al., 2022).

In dieser Arbeit konnten wir jeweils drei protektive und drei Risikofaktoren für den POI, sowie dessen Inzidenz identifizieren. Bei einem POI als alleinige Komplikation ergab sich kein verlängerter Krankenhausaufenthalt, jedoch führten Anastomosen, AI und andere schwere Komplikationen zu einer längeren Verweildauer. Ein Zusammenhang zwischen POI und AI konnte in unserer Kohorte nicht festgestellt werden. Auffällig war der negative Einfluss einer positiven Flüssigkeitsbilanz von mehr als 5000 ml auf POI, AI und die Dauer des Krankenhausaufenthaltes (Egger et al. 2022). Nachfolgend soll auf einzelne Ergebnisse eingegangen und in Gegenwart der aktuellen Literatur diskutiert werden.

4.1 Diskussion der Ergebnisse

4.1.1 Inzidenz des postoperativen Ileus

Unsere Kohorte hatte mit 34,8 % (Egger et al. 2022) eine vergleichsweise hohe POI-Rate und liegt deutlich über den Inzidenzen aus Studien zu Darmresektionen (siehe 1.5.2) (Wolthuis et al., 2016). Die uneinheitliche POI-Definition in der Literatur führt zu einer

hohen Variabilität der Inzidenzen und schlechten Reproduzierbarkeit der Ergebnisse (Venara et al., 2016). So wurde in den, in der Metaanalyse von Wolthuis et al. (2016) eingeschlossenen, Studien der postoperative Ileus unterschiedlich definiert. Die Definition umfasste eine Variation der Darmpassagezeit von postoperativem Tag 1 bis Tag 7 nach der Operation, oder z. B. das Wiedereinlegen einer Magensonde. Eine Studie zum POI bei Ovarialkarzinom-patientinnen mit einem zu unserer Kohorte vergleichbarem Kollektiv hat ebenfalls eine hohe POI-Inzidenz von 30,3 % ergeben (Bakkum-Gamez et al., 2012). Die Definition des POI in unserer Kohorte war niederschwellig, angelehnt an die von Vather et al. (2013), in der die postoperative Dauer ohne Defäkation, sowie Emesis, die eine Magensonde nötig macht, berücksichtigt werden (Egger et al. 2022). Die hohe POI-Inzidenz unserer Kohorte kann einerseits durch die niederschwellige POI-Definition, andererseits durch die Komplexität des Eingriffs erklärt werden. Weitere Studien zur Erfassung der POI-Inzidenz nach Debulking-Operation sollten durchgeführt werden, damit weniger Daten der Viszeralchirurgie extrapoliert werden müssen.

4.1.2 Inzidenz der Anastomoseninsuffizienz

Anastomoseninsuffizienzen stellen eine gefürchtete Komplikation dar und gehen mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität einher (Gessler et al., 2017; Peters et al., 2017). In unserer Studie lag die Inzidenz der AI bei 12,1 %, mit einem höheren Risiko für rektale Anastomosen (Egger et al. 2022), was sich mit den Daten aus der Viszeralchirurgie deckt (Rullier et al., 1998; Matthiessen et al., 2004; Bertelsen et al., 2010). Im Vergleich dazu ist die Inzidenz jedoch fast doppelt so hoch (Egger et al. 2022) wie in einem anderen deutschen Zentrum für Gynäkoonkologie mit einem vergleichbaren Patientinnenkollektiv (Grimm et al., 2017). Unterschiede der Inzidenzen können durch unterschiedliche operative Standards, Therapieschemata oder Patientinneneigenschaften entstehen. Da in beiden Studien die Operation durch erfahrene Gynäkoonkologen und -onkologinnen, sowie ein interdisziplinäres Team mit Viszeralchirurgie durchgeführt wurde, sollten die operativen Fähigkeiten vergleichbar sein. Durch weitere Untersuchung der AI können eventuell ovarialkarzinomspezifische Risikofaktoren ermittelt werden und der klinischen Entscheidungsfindung zugutekommen, da sich Daten aus der Viszeralchirurgie nicht eins-zu-eins übertragen lassen.

4.1.3 Vergleichbarkeit des Patientinnenkollektivs

Mit der Frage nach Vergleichbarkeit unserer Kohorte wurde ein Blick auf die epidemiologischen Daten anderer Studienpopulationen geworfen und mit unserer verglichen. Das Alter unserer Patientinnen lag im Median bei 61 Jahren (Egger et al. 2022), was sich mit anderen Studien vergleichen lässt (Bakkum-Gamez et al., 2012; Aletti et al., 2007b; Aletti et al., 2007a). Ca. 37 % hatten einen niedrigen AACCI, 45 % einen mittleren und 18 % einen hohen AACCI (Egger et al. 2022), welches in etwa der Verteilung der Studienpopulation von Suidan et al. (2015) entspricht. In der Studie von Bakkum-Gamez et al. (2012) ist der Anteil an primären Debulking Operationen um ca. 8,5 % geringer, das heißt es fanden mehr Rezidiv-Operationen statt. Das bei uns häufigste FIGO-Stadium IIIC (58,0%) (Egger et al. 2022) ist in anderen Kohorten mit 56,8 % (Du Bois et al., 2009) und 55,4 % (Bakkum-Gamez et al., 2012) gleichermaßen vertreten. Andere Studien inkludierten zum Teil nur Patientinnen mit FIGO-Stadium III oder höher (Aletti et al., 2007a; Aletti et al., 2007b). Das seröse epitheliale Ovarialkarzinom ist, wie bei uns, in den meisten Studien die häufigste histologische Unterform und variiert in der Literatur mit einem Anteil von 68,5 % (Deng et al., 2018) bis 73,4 % (Du Bois et al., 2009). Bei uns liegt der Anteil mit 86,0 % etwas höher (Egger et al. 2022), was sich durch die Aufnahme ausschließlich epithelialer Tumore erklären lässt. Bezüglich des BMI waren in unserer Kohorte 53,8 % der Patientinnen mit einem BMI von $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ übergewichtig (Egger et al. 2022). Dies spiegelt sehr genau die allgemeine Prävalenz von Übergewicht bei Frauen in Deutschland wieder (53,0 %) (Mensink et al., 2013). In der Studienpopulation von Bakkum-Gamez et al. (2012) lag dieser Wert bei sogar 63,6 %, was an der höheren Prävalenz von Übergewicht bei Frauen in den USA liegt (Flegal et al., 2012). In unserer Kohorte war der ASA-Score von 2 am häufigsten vertreten (Egger et al. 2022), in anderen Studien lag der Anteil an Patientinnen mit ASA-Score 3-4 deutlich höher (Bakkum-Gamez et al., 2012), vor allem wenn nur Patientinnen ab FIGO-Stadium III eingeschlossen wurden (Aletti et al., 2007a; Aletti et al., 2007b). Dadurch, dass nur Patientinnen mit höherem FIGO-Stadium aufgenommen wurden, ist mit einem schlechteren Allgemeinzustand und mehr Vorerkrankungen zu rechnen. Die mediane OP-Zeit betrug in unserer Kohorte 357 Minuten (Egger et al. 2022). Im Vergleich dazu betrug die OP-Zeit bei Bakkum-Gamez et al. (2012) nur 213 Minuten. Es wurden bei uns 12,4 % mehr Darmresektionen durchgeführt (Egger et al. 2022), was die längere OP-Zeit erklären

könnte. Der CA-125 Wert beider Kohorten unterscheidet sich im Median stark (107 U/ml vs. 1847,4 U/ml) (Egger et al. 2022) (Bakkum-Gamez et al., 2012). Er ist in beiden Gruppen volatil und zeichnet sich durch starke Ausreißer aus. Die medianen Albuminwerte beider Gruppen befinden sich jedoch im Normbereich (37,23 g/l bei uns vs. 39,0 g/l) (Egger et al. 2022) (Bakkum-Gamez et al., 2012). Auffällig ist die gleichmäßigere Verteilung des SCS in die drei Gruppen (niedrig, mittel, hoch) bei Aletti et al. (2007a). In unserer Kohorte haben ca. 12 % mehr einen hohen SCS und 13 % weniger Patientinnen einen niedrigen SCS (Egger et al. 2022). Der Anteil des mittleren SCS ist im Vergleich zu den beiden Studien mit um 40 % ähnlich.

Insgesamt besteht eine gute Vergleichbarkeit unserer Kohorte zu anderen Studienpopulationen, was die Aussagekraft dieser Studie unterstützt. Unterschiede können z. B. durch unterschiedliche Stichproben mit anderen Einschluss- und Ausschlusskriterien, oder methodischen und zeitlichen Unterschieden der Datenerfassung entstehen. Geographische Unterschiede können ebenfalls zu einer Merkmalsvarianz führen.

4.1.4 Präoperative Faktoren

4.1.4.1 Age Adjusted Charlson Comorbidity Index

Der AACCI wurde für die Vorhersage von postoperativem gesamt und progressionsfreien Überleben für Patientinnen mit epitheliale Ovarialkarzinom validiert (Suidan et al., 2015; Kahl et al., 2017). Ein Zusammenhang zwischen dem AACCI und postoperativen Komplikationen nach Debulking-Operation konnte durch (Suidan et al., 2015) nicht nachgewiesen werden. Möglicherweise beruht dies auf der geringen Anzahl an Patientinnen mit einem hohen AACCI. Kahl et al. (2017) hingegen konnten eine Zunahme schwerer Komplikationen bei Patientinnen mit hohem AACCI (≥ 4 Punkte) zeigen. Wir konnten in unserer Studie keine höhere Komplikationsrate mit steigendem AACCI nachweisen. Erst die ordinale logistische Regressionsanalyse ergab eine höhere Rate von Komplikationen bei steigendem AACCI und SCS gemeinsam betrachtet (Egger et al. 2022). Der Einfluss auf das Überleben wurde in unserer Studie nicht untersucht. Wir konnten außerdem keinen Zusammenhang zwischen dem AACCI und POI nachweisen,

welches im Gegensatz zu Daten aus der Viszeralchirurgie steht. Hier wurde in einer Studie mit mehr als 10.000 Patienten und Patientinnen mit Kolon- oder Rektumkarzinom ein signifikanter Zusammenhang zwischen steigendem AACCI und der Rate an prolongiertem POI festgestellt (Tian et al., 2017).

Eine Reevaluation des AACCI-Scores im Rahmen von Registerstudien mit einer größeren Anzahl von Ovarialkarzinompatientinnen erscheint hier sinnvoll, um mögliche signifikante Einflüsse der Komorbiditäten auf die Komplikationen und auch erstmals auf den POI bei gynäkologischen Tumoren zu erfassen. Hinsichtlich des POI könnte der AACCI eine prognostische Rolle spielen und die Identifizierung von Risikopatientinnen ermöglichen.

4.1.4.2 Primärfall vs. Rezidiv

Wir konnten keinen Unterschied in der POI-Rate zwischen Patientinnen, die eine Debulking-Operation aufgrund eines Primärfalles vs. Rezidivs erhielten, feststellen (Egger et al. 2022). Da nur 11 Patientinnen eine OP bei Rezidiv erhielten, ist die Fallzahl zu gering, um einen signifikanten Unterschied darstellen zu können. Eine prospektive Studie der Charité untersuchte das anästhesiologische Management bei Primärfall vs. Rezidiv-Operation. Sie konnten eine erhöhte POI-Rate bei der Rezidiv-Gruppe darstellen. Dies sei auf vermehrte Verwachsungen durch die Voroperation zurückzuführen. Andere Komplikationen unterschieden sich nicht (Feldheiser et al., 2015).

In zukünftigen Studien sollte dieser Unterschied weiter untersucht werden. So kann ggf. ein vermehrtes Augenmerk auf Rezidiv-Patientinnen hinsichtlich eines POI gelegt werden.

4.1.4.3 Präoperative Darmvorbereitung

Eine optimale Darmvorbereitung ist ein seit Jahrzehnten diskutiertes Thema. Lange Zeit galten eine präoperative mechanische Darmreinigung mit Darmspülungen und Abführmitteln, sowie die Gabe von Antibiotika als effektive Maßnahmen Wundinfektionen und postoperativen Komplikationen vorzubeugen (Kiran et al., 2015; Morris et al., 2015). Diese Empfehlungen werden inzwischen vermehrt von der Literatur hinterfragt. So fanden verschiedene randomisierte Studien und Metaanalysen keinen Unterschied zwischen

Gruppen mit und ohne mechanischer Darmvorbereitung hinsichtlich Wundinfektionen, Anastomoseninsuffizienzen, Reoperationen, Dauer des Krankenhausaufenthaltes und Mortalität (Koskenvuo et al., 2019; Rollins et al., 2018). Ein Vorteil hinsichtlich AI, POI, Wundinfektionen und Morbidität könnte sich durch eine präoperative orale Antibiose ergeben (Garfinkle et al., 2017). Die präoperative Darmspülung und der Einsatz von Abführmitteln haben nicht nur einen unangenehmen Effekt für Patienten und Patientinnen. Dehydrierende Effekte können zu Elektrolytverschiebungen und Nierenfunktions-einschränkungen führen (Sanders et al., 2001; Holte et al., 2004). Die aktuelle Empfehlung der ERAS-Gruppe für kolorektale Operationen lautet, auf eine präoperative mechanische und antibiotische Darmvorbereitung zu verzichten (Gustafsson et al., 2019). Da Daten zu gynäkologischen Laparotomien bisher fehlen, stützt sich die ERAS-Gruppe für gynäkologische Onkologie ebenfalls auf die Ergebnisse aus der Viszeralchirurgie und sieht von einer Empfehlung zu mechanischer oder antibiotischer Darmvorbereitung ab (Nelson et al., 2019). Dem gegenüber steht die aktuelle Empfehlung der European Society of Gynaecological Oncology (ESGO), welche zwar nicht zu einem routinemäßigen Einsatz der mechanischen Darmentleerung rät, aber klar zu einer zusätzlichen präoperativen Antibiotikagabe, falls eine mechanische Darmreinigung vorgenommen wird (Fotopoulou et al., 2021). In unserer Kohorte wurde eine routinemäßige mechanische Darmvorbereitung vorgenommen. Eine antibiotische Therapie erfolgte nur bei Patientinnen mit Hinweisen auf einen Infekt. Weder der Einsatz der mechanischen Darmvorbereitung noch die präoperative Antibiotikagaben hatten Einfluss auf die POI-Rate, was sich mit der aktuellen Literatur deckt (Egger et al. 2022). Der Anteil an Patientinnen, die eine präoperative Antibiose erhielten, ist mit 4,6 % jedoch zu gering, um daraus Schlussfolgerungen zu ziehen.

Klinisch sollten diese Daten, sowie die Empfehlungen der ERAS-Gruppe, berücksichtigt werden. Die routinemäßige mechanische Darmvorbereitung der Ovarialkarzinompatientinnen sollte aufgrund der dehydrierenden Effekte hinterfragt werden. Eine klare Aussage hinsichtlich des Nutzens oder des Risikos kann derzeit noch nicht getroffen werden.

4.1.5 Operative Faktoren

4.1.5.1 Anlage eines protektiven Stomas

In unserer Studie fanden wir die Anlage eines Ileostomas als protektiven Faktor bezüglich POI (Egger et al. 2022). In der Regel wird der Einfluss des Stomas auf die Insuffizienz nachgeschalteter Anastomosen evaluiert. So fanden Koscielny et al. (2019), dass die Anlage eines protektiven Ileostomas zu einer geringeren Rate an AI führt. Der Effekt einer reduzierten AI- und Reoperationsrate wird durch weitere Studien gestützt (Pisarska et al., 2018; Mrak et al., 2016). Die Stoma-Gruppe zeigte jedoch in der Metaanalyse von Pisarska et al. (2018) mehr postoperative Komplikationen, bei gleicher Mortalität und Dauer des Krankenhausaufenthaltes. Die Anlage eines Ileostomas bei Ovarialkarzinompatientinnen nach Rektosigmoidresektion scheint die AI-Rate zu reduzieren und geht mit einer akzeptablen postoperativen Komplikationsrate einher (Kalogera et al., 2017). Fast 90 % der Ileostomas in Ovarialkarzinompatientinnen konnten erfolgreich zurückverlagert werden (Kalogera et al., 2017; Tseng et al., 2016). Nicht zu vernachlässigen ist die Tatsache, dass protektive Ileostoma selbst auch Komplikationen mit sich bringen können. Die Anlage eines Stomas führt zu einer längeren OP-Dauer. Es kann zu intestinalen Obstruktionen, Wundinfektionen und einem Stoma mit hoher Ausfuhr führen, was wiederum zu Dehydratation und Elektrolytverschiebungen führen kann (Ahmad et al., 2021; Emmanuel et al., 2018). Ferner gibt es Studien, in denen die Anlage eines Ileostomas als Risikofaktor für einen POI identifiziert wurde (Millan et al., 2012). Es sollte daher immer eine genaue Abwägung stattfinden, welche Patientin von einem Stoma profitiert. Der protektive Effekt von Stomata hinsichtlich POI könnte sich dadurch erklären, dass der nachgeschaltete Darmabschnitt geschont und eine ungestörte Wundheilung der Anastomose gefördert wird. So werden möglicherweise inflammatorische Reaktionen reduziert, die die Entstehung des POI begünstigen (Mazzotta et al., 2020). Patientinnen mit Darmresektionen sind ohnehin durch vermehrte gastrointestinale Manipulation einem erhöhten Risiko für POI ausgesetzt (van Bree et al., 2013), sodass die Anlage eines Stomas die Konsequenzen dessen abzumildern scheint.

Ein protektiver Einfluss eines Stomas auf den POI hat sich, nach unserem Kenntnisstand, bisher nicht in anderen Studien herauskristallisiert. Nichtsdestotrotz lässt sich aus dieser Erkenntnis keine Empfehlung für die Anlage eines Stomas bei Patientinnen mit

Darmresektionen aussprechen, da die AI-Rate insgesamt niedrig ist und ein Stoma mit den o.g. Komplikationen einhergehen kann und zu einer Minderung der Lebensqualität führt. Die Anlage eines Stomas muss weiterhin individuell evaluiert werden, denn der POI wird auch ohne die Anlage von Stomata überwunden werden.

4.1.5.2 Anastomosen und deren Lokalisation

In unserer Studie identifizierten wir die Anlage von Anastomosen, vor allem von Rektumanastomosen, als signifikante Risikofaktoren für die Entwicklung eines POI (Egger et al. 2022). Dass Anastomosen das POI-Risiko steigern deckt sich mit einer weiteren Studie, welche jedoch ein erhöhtes Risiko für ileokolische Anastomosen im Vergleich zu kolorektalen Anastomosen identifizierte (Moghadamyeghaneh et al., 2016). Dass gastrointestinale Manipulation (van Bree et al., 2013) und die Dauer der OP die Entwicklung eines POI unterstützen, ist bekannt (Wolthuis et al., 2016). Im Vergleich machte eine Dünn- vs. Dickdarmanastomose in unserer Studie keinen Unterschied hinsichtlich eines POI (Egger et al. 2022). Die Lokalisation der Anastomose hat jedoch in verschiedenen Studien einen Einfluss auf die AI gezeigt. Rektosigmoidresektionen mit anschließender Anastomose waren mit einer erhöhten AI-Rate assoziiert und ein leichter, jedoch nicht signifikanter, Anstieg von AI wurde bei Patientinnen mit mehrfachen Darmresektionen beobachtet (Grimm et al., 2017). Kalogera et al. (2013) fanden ebenfalls, dass die Anlage mehrere Dickdarmanastomosen vermehrt zu AI führt. Insgesamt scheinen kolorektale Anastomosen die höchste Inzidenz von AI zu verursachen (McDermott et al., 2015).

Der direkte Einfluss einer Anastomose und deren Lokalisation auf den postoperativen Ileus ist noch nicht abschließend erforscht. Durch die Notwendigkeit der Darmresektionen zum Erreichen optimaler Tumorreduktion (Du Bois et al., 2009), ist dies ein nur schlecht modifizierbarer Einflussfaktor. Dennoch lässt er zu, bei Patientinnen mit Anastomosen, der postoperativen Darmmotilität mehr Aufmerksamkeit zu widmen.

4.1.5.3 Zusammenhang zwischen POI und AI

Der Zusammenhang zwischen einem postoperativen Ileus und einer Anastomosensuffizienz wurde in verschiedenen Studien untersucht. Häufig ist es schwierig die Ursache-Wirkungsbeziehung zu bestimmen. Ein Zusammenhang zwischen POI, erhöhten Entzündungsparametern und AI wurde bereits festgestellt (Peters et al., 2017). Die Hypothese, dass sich die Risikofaktoren von POI und AI überlappen konnte nicht bestätigt werden und der kausale Zusammenhang zwischen POI und AI blieb ungeklärt (Peters et al., 2017). Weitere Studien konnten ebenfalls vermehrt AI bei POI Patienten und Patientinnen beobachten (Bakkum-Gamez et al., 2012; Moghadamyeghaneh et al., 2016; Venara et al., 2019). Eine neuere Studie konnte mit verschiedenen Modellen nachweisen, dass POI kausal für die AI ist. Begründet wurde dies durch die vermehrte Spannung durch Distension des Kolons bei POI und durch erhöhten intraabdominellen Druck, was zur schlechteren Durchblutung der Anastomose führt (Venara et al., 2021). Durch die Assoziation von POI mit weiteren intraabdominellen Komplikationen wurde die Empfehlung für frühzeitige CT Untersuchungen ausgesprochen, um mögliche Komplikationen schneller zu erkennen und eingreifen zu können (Venara et al., 2019). In Kontrast zu diesen Studien konnten wir in unserer Kohorte keinen Zusammenhang zwischen dem POI und der AI feststellen (Egger et al. 2022). Dies könnte an einer zu kleinen Fallzahl an AI-Patientinnen (24) liegen, aus der kein statistisch signifikanter Zusammenhang generiert werden konnte. Da die veröffentlichten Daten bezüglich POI und AI bei Ovarialkarzinompatientinnen limitiert sind, benötigen wir weitere Studien, um diesen Effekt zu untersuchen. Ein Zusammenhang und Überlappung der pathophysiologischen Entstehung von POI und AI scheint zu bestehen. Schwerwiegende Komplikationen, welche durch die Symptomatik des POI überdeckt werden, könnten so ggf. früher entdeckt und behandelt werden.

4.1.5.4 Positive Flüssigkeitsbilanz

Eine positive Flüssigkeitsbilanz wurde in der Viszeralchirurgie bei kolorektalen Operationen als Risikofaktor für POI und postoperative Komplikationen identifiziert. Kritisch werden insbesondere kristalloide Flüssigkeiten betrachtet, da diese schnell vom

intravasalen in den extravasalen Raum übergehen. Dies erzeugt ein Ödem der Darmwand und erhöht den intraabdominellen Druck. Hierdurch wird die Durchblutung im mesenterialen Stromgebiet vermindert, wodurch es zu einer fehlenden Oxygenierung der Anastomose kommen kann. Die reduzierte Sauerstoffversorgung führt im Umkehrschluss zur Beeinträchtigung der Anastomosenheilung (Grass et al., 2020; VandeHei et al., 2017; Namba et al., 2021). Das Risiko für AI steigt laut einer Studie ab 8000 ml Flüssigkeitsüberschuss (Boesen et al., 2013). Auch für das Ovarialkarzinom wurde ein negativer Einfluss von > 3000 ml Flüssigkeitsüberschuss auf postoperative Komplikationen festgestellt (Hasselgren et al., 2021). Da es im Rahmen der multiviszeralen Eingriffe beim Ovarialkarzinom zu Flüssigkeitsverschiebungen kommt, ist auch das intraoperative Volumenmanagement seitens der Anästhesie herausfordernd. Neben den oben genannten Komplikationen bei Hypervolämie soll umgekehrt eine Niereninsuffizienz durch Hypovolämie vermieden werden (Myles et al., 2018). Bei Patientinnen mit Aszites von $\geq$ 500 ml kommt es intraoperativ regelmäßig zu einem erhöhten Flüssigkeitsbedarf, was zu hämodynamischer Instabilität führt (Hunsicker et al., 2015). Zusätzlich exprimieren Ovarialkarzinompatientinnen nicht nur in Tumor-, oder tumor-assoziiertem Gewebe, Gene, die eine vaskuläre Leckage verursachen, sondern auch in gesundem Gewebe. Diese komplexe und bereits zu OP-Beginn auftretende Volumenverschiebung nach intraabdominell und interstitiell suggeriert einen hohen Volumenbedarf und erschwert die Volumenhomöostase (Kinnen et al., 2021). Russo et al. (2018) unternahmen den Versuch eines zielgerichteten hämodynamischen Managements bei Debulking-OP und konnten nachweisen, dass diese Patientinnen intraoperativ weniger kristalloide Flüssigkeit verabreicht bekamen, die Darmfunktion sich früher erholte und die Patientinnen einen kürzeren Krankenhausaufenthalt hatten. Die ERAS-Gruppe empfiehlt daher eine restriktive Flüssigkeitsadministration und Implementierung einer zielgerichteten Flüssigkeitstherapie mit verstärktem hämodynamischen Monitoring in Risikopatientinnen (Nelson et al., 2019). In unserer Kohorte zeigte sich nicht nur eine Zunahme der POI-Rate bei einer positiven Flüssigkeitsbilanz von > 5000 ml, sondern auch von schweren Komplikationen und Anastomoseninsuffizienzen (Egger et al. 2022). Dies deckt sich mit den Ergebnissen der aktuellen Forschung und unterstützt die Empfehlung einer zielgerichteten Flüssigkeits-administration. Noch ungeklärt ist die Frage, auf welche Art und Weise das Volumenmonitoring stattfinden soll. Herangezogen werden z. B. der

mittlere arterielle Druck, das Schlagvolumen, oder Pulsdruckvariation (Russo et al., 2018; Myles et al., 2018; Aaen et al., 2021; VandeHei et al., 2017). Dass die Flüssigkeitszufuhr ein modifizierbarer Risikofaktor ist, wird in der ESGO Leitlinie zur perioperativen Therapie des Ovarialkarzinoms bereits gesehen und ein ausgewogener Einsatz von kristalloiden Flüssigkeiten empfohlen (Fotopoulou et al., 2021). Die limitierte Anzahl publizierter Studien bezüglich Flüssigkeitsadministration bei Ovarialkarzinom lässt noch keine klare Empfehlung zu, was für eine bessere Reproduzierbarkeit essenziell ist. Eine restriktivere Volumengabe anhand klar definierter Herz-Kreislauf-Parameter scheint möglich zu sein, ohne die Patientinnen zu gefährden und könnte Komplikationen und die Dauer des Krankenhausaufenthaltes reduzieren (Russo et al., 2018).

4.1.5.5 Surgical Complexity Score und Komorbiditäten

In unserer Kohorte führte ein höherer SCS zu mehr postoperativen Komplikationen. In der ordinalen logistischen Regressionsanalyse konnte ebenfalls, in Zusammenhang mit einem steigenden AACCI, eine Zunahme der Komorbiditäten beobachtet werden (Egger et al. 2022). Diese Ergebnisse decken sich mit der aktuellen Literatur. So wurde ein hoher SCS als Risikofaktor für frühe postoperative Komplikationen identifiziert (Aletti et al., 2007a). Trotz vermehrter postoperativer Komplikationen profitieren Patientinnen von einer komplexen Operation mit optimaler Tumorreduktion, da dies zu einem Überlebensvorteil führt (Aletti et al., 2007a). Ein Zusammenhang zwischen POI und SCS konnte in unserer Studie nicht nachgewiesen werden (Egger et al. 2022). In Kontrast dazu wurde in einer ähnlichen Studie festgestellt, dass die Rate an POI unter Patientinnen mit einem hohen SCS (≥ 4) höher war als in den Gruppen mit mittlerem oder niedrigem SCS (Bakkum-Gamez et al., 2012). Seitdem Studien die maximale Tumorreduktion als wichtigsten prognostischen Faktor identifizierten (Du Bois et al., 2009), ist die Komplexität der Operationen zweifellos gestiegen. Durch die daraus resultierende steigende gastrointestinale Manipulation scheint das vermehrte Auftreten von POI nicht unwahrscheinlich. Andererseits steigert bereits die Länge des Hautschnittes und das daraus resultierende Blutungsrisiko das Risiko für einen POI (Wang et al., 2018). Diesen Effekt konnten wir uns unserer Studie jedoch nicht nachweisen (Egger et al. 2022). Vor dem Hintergrund des Überlebensvorteils bei vollständiger Tumorresektion scheint die

chirurgische Komplexität nur mäßig beeinflussbar zu sein. Wir sind die ersten, die zeigen konnten, dass ein höherer SCS zwar zu mehr Komplikationen führt, jedoch nicht zu mehr POI (Egger et al. 2022).

4.1.6 Postoperative Faktoren

4.1.6.1 Dauer des Krankenhausaufenthaltes

Bei der Diskussion des POI spielt die Dauer des Krankenhausaufenthaltes eine zentrale Rolle und es wird ein großes Augenmerk auf die ökonomischen Auswirkungen gelegt. Eine Studie ergab einen 29 % längeren Krankenhausaufenthalt und um 15,5 % erhöhte Gesundheitskosten für Patienten und Patientinnen mit POI nach Kolektomie in den USA (Iyer et al.). Aber auch in einer spanischen Kohorte konnte ein längerer Krankenhausaufenthalt von insgesamt 20 Tagen bei der Gruppe mit POI nach kolorektaler OP vs. 11 Tagen in der Gruppe ohne POI nachgewiesen werden (Millan et al., 2012). Wir konnten in unserer Studie keine Zunahme der Dauer des Krankenhausaufenthaltes bei Patientinnen mit POI beobachten. POI stand bei uns auch nicht in Zusammenhang mit anderen postoperativen Komplikationen (Egger et al. 2022). Dies steht in Kontrast zu anderen Studien, die neben einem verlängertem Krankenhausaufenthalt auch vermehrte Komplikationen, eine höhere Mortalität und eine geringe Lebensqualität in der POI-Gruppe nachweisen konnten (Tevis et al., 2015; Peters et al., 2020). Was in unserer Kohorte hingegen den Krankenhausaufenthalt verlängerte, waren schwere postoperative Komplikationen, die Anlage einer Anastomose und die Anastomoseninsuffizienz. Hierbei kam es signifikant häufiger zu einem Krankenhausaufenthalt von > 17 Tagen. Dies konnte auch in anderen Studien nachgewiesen werden, in denen vor allem die AI zu einem deutlich längeren Krankenhausaufenthalt führte (Krarup et al., 2015; Hammond et al., 2014).

Die Dauer des Krankenhausaufenthaltes nach Laparotomie variiert von Land zu Land, wodurch es schwierig ist, die klassische Verweildauer zu definieren. Dies hängt von den Standards und Ressourcen des Gesundheitssystems des jeweiligen Landes ab. Möglicherweise erklärt sich die Auswirkung des POI auf die Dauer des Krankenhausaufenthaltes in den USA durch ein stark ökonomisiertes Gesundheitssystem, in dem

postoperativ sehr kurze Verweildauern angestrebt werden. Tevis et al. (2015) beschreiben z. B. eine Aufenthaltsdauer von vier Tagen nach Laparotomie in der kolorektalen Chirurgie in den USA. Die Verweildauer scheint in Deutschland insgesamt länger zu sein, wodurch ein POI nicht so starke Auswirkungen darauf zeigt. Es sollten mehr Studien innerhalb Deutschlands unternommen werden, um die Auswirkung des POI auf die Gesundheitskosten und die Verweildauer besser evaluieren zu können. Auch hier stammen fast alle Daten aus der kolorektalen Chirurgie, sodass für das Ovarialkarzinom mehr Daten generiert werden sollten.

4.1.6.2 Postoperative Abführmaßnahmen

Wir konnten den frühen Beginn von Abführmaßnahmen (ab ersten postoperativen Tag) als protektiven Faktor hinsichtlich POI identifizieren. Dabei hat sich keine überlegene Abführmaßnahme herauskristallisiert. Am häufigsten verabreicht wurden MCP, Bisacodyl, Natriumpicosulfat, Magnesiumsulfat oder Lactulose. Oft wurden Präparate in Kombinationen eingesetzt, welche in der Anzahl und Art variierten (Egger et al. 2022). Eine randomisierte, doppelt-verblindete Studie konnte einen positiven Effekt von Bisacodyl auf die postoperative Darmmotilität nachweisen. So konnten Patienten und Patientinnen der Bisacodyl-Gruppe ca. einen Tag vor der Placebogruppe abführen (Zingg et al., 2008). Der antiemetische und prokinetische Effekt von MCP wurde bereits 1971 beschrieben (Breivik und Lind, 1971). Neuere Studien konnten jedoch keinen signifikanten Einfluss von MCP auf den POI feststellen (Cheape et al., 1991; Seta und Kale-Pradhan, 2001). Es konnte keine aktuelle Studie bezüglich des Einsatzes von Magnesiumsulfat bei postoperativem Ileus gefunden werden. Der Konsum von Kaffee zeigte bei gynäkologischen Patientinnen einen positiven Effekt auf die Darmmotilität (Güngördük et al., 2017). Ein zuvor beschriebener positiver Einfluss von Kaugummi kauen auf den POI und die Verweildauer wurde durch eine randomisierte größere Studie widerlegt (Leede et al., 2018). Erythromycin und Neostigmin, beides in unserer Kohorte nur selten verwendet, zeigten in Studien ebenfalls keinen Effekt auf eine schnellere Wiederkehr der Darmmotilität (Bonacini et al., 1993; Myrhøj et al., 1988). Der periphere Opioidrezeptor-Antagonist, Alvimopan, ist in den USA bereits zugelassen und zeigt vielversprechende Ergebnisse hinsichtlich der Behandlung des POI. Auch nach

Laparotomie bei Debulking-OP konnte eine kürzere Zeit bis zur Erholung der Darmfunktion beobachtet werden, ohne dass es zu Komplikationen kam (Bakkum-Gamez et al., 2016). Alvimopan ist in Deutschland wegen eines möglicherweise erhöhten Risikos für Myokardinfarkte nicht zugelassen (Andresen und Wedel, 2016).

Insgesamt ist die Datenlage bezüglich der klassischen Abführmittel schwach. Ihre Wirksamkeit hinsichtlich POI konnte in Studien nicht nachgewiesen werden, bzw. wurde z. B. für Magnesiumsulfat nicht untersucht. Einzig Bisacodyl scheint einen positiven Effekt auf die postoperative Darmmotilität zu haben (Zingg et al., 2008). Der postoperative Konsum von Kaffee und Kaugummi scheint unproblematisch und stellt eine günstige, unkomplizierte, unterstützende Maßnahme dar. Neuere pharmakologische Therapieansätze zielen auf die Pathomechanismen des POI ab. Zum Beispiel die Reduzierung der Sympathikusaktivierung durch adäquates Schmerzmanagement, in dem Opioide eine untergeordnete Rolle spielen sollten, oder die Stimulation des Parasympathikus. Ferner werden die Hemmung der Inflamationsreaktion z. B. durch nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR), sowie Hemmung der intestinalen Opioidrezeptoren (Alvimopan) untersucht (Zeinali et al., 2009). In unserer Studie konnten wir einen positiven Effekt auf die Darmfunktion nachweisen, wenn unverzüglich mit Abführmaßnahmen begonnen wurde (Egger et al. 2022). Welches Mittel diesen gewünschten Effekt letztendlich erzielt hat, lässt sich retrospektiv nicht darstellen. Kontrollierte randomisierte Studien, in denen die Abführmaßnahmen gegeneinander getestet werden, könnten darüber Aufschluss geben. Neue Medikamente zur Behandlung des POI schaffen Hoffnung. Bis dahin wird es keine schnelle pharmakologische Lösung zur Behandlung des POI geben.

4.1.6.3 Postoperative Antibiotikagabe

Die meisten Studien beziehen sich auf die präoperative Gabe von Antibiotika und konnten einen positiven Einfluss hinsichtlich Wundinfektionen, AI, POI und Morbidität feststellen (Garfinkle et al., 2017; Espin Basany et al., 2020). Gemäß den aktuellen Empfehlungen ist eine Antibiotikagabe 30 - 60 Minuten vor Hautschnitt durch die Anästhesie zu verabreichen. Eine Wiederholungs-dosis wird bei hohem Blutverlust und langer OP-Dauer empfohlen. Das Präparat wird je nach erwartetem Erregerspektrum gewählt und bestand

bei uns größtenteils, leitliniengerecht, aus Aminopenicillinen mit Betalaktamase-Inhibitor oder einem Cephalosporin in Kombination mit Metronidazol (Reutter et al., 2014). Eine neue S3-Leitlinie bezüglich der perioperativen Antibiotikagabe befindet sich aktuell in Bearbeitung. Es gibt wenig Indikationen und Evidenz für die Fortführung der intraoperativ gestarteten Antibiose. Eine neue Metaanalyse konnte keinen Vorteil einer postoperativen Antibiose im Vergleich zu nur intraoperativ verabreichter Antibiose, hinsichtlich Wundinfektionen, finden. Voraussetzung war, dass die intraoperative Antibiose korrekt appliziert wurde (Jonge et al., 2020). Dadurch wird die bereits von der WHO ausgesprochene Empfehlung, von einer postoperativen Antibiose abzusehen, unterstrichen (WHO, 2018). Prolongierte Antibiotikagaben können nicht nur Nierenschädigungen und Infektionen mit *Clostridium difficile* verursachen (Branch-Elliman et al., 2019). Vor allem stellt die Entwicklung antimikrobieller Resistenzen eine globale Bedrohung dar (Laxminarayan et al., 2016). In unserer Kohorte erhielten die Patientinnen ca. 4,5 Tage postoperativ eine Antibiose. Dies erwies sich in unserer Studie als protektiver Faktor für die Entwicklung eines POI (Egger et al. 2022). Der positive Einfluss einer prolongierten Antibiotikagabe auf den POI wurde bisher nicht beschrieben. Wir konnten kein spezifisches Antibiotikum als überlegen identifizieren, da dies durch die retrospektive Datenerhebung nicht möglich war.

Angesichts der oben genannten Empfehlungen und der Gefahr durch zunehmende Antibiotikaresistenzen lässt sich aus diesem Ergebnis keine generelle Empfehlung ableiten. Vielmehr sollte zukünftig die Indikation für eine über die OP hinaus dauernde Antibiotikagabe in einer randomisierten Studie geprüft werden. Eine prolongierte Gabe von Antibiotika über die OP hinaus könnte bei Risikopatientinnen das POI Risiko reduzieren.

4.2 Diskussion der Methoden

Durch die retrospektive Datenerfassung unterliegt diese Studie Limitationen. Die anfangs noch analoge Dokumentation war zum Teil unvollständig, uneindeutig oder nicht leserlich. Dadurch wurde die Datenerhebung deutlich erschwert und führte dazu, dass die auszuwertenden Fallzahlen der unterschiedlichen Faktoren variiert. Ferner gibt es einen

Selektionsbias, da die meisten Patientinnen aus Bonn und dem Bonner Umland kamen. Dies könnte zu einer möglichen Unterrepräsentation verschiedener Gruppen führen. Herkunft, Ethnie und sozialer Status wurden in unserer Studie nicht berücksichtigt (Egger et al. 2022). Des Weiteren lässt sich aus retrospektiv erhobenen Daten kein kausaler Zusammenhang feststellen. Aufgrund des langen Zeitraums über 10 Jahre unterliegt die Behandlung der Patientinnen gewissen Schwankungen. So waren verschiedene Operateure und Operateurinnen an der Behandlung unserer Patientinnen beteiligt. Vor allem ab 2018/ 2019 änderte sich durch die Implementierung von Bestandteilen der ERAS-Protokolle das perioperative Management. Bezüglich einzelner Daten war es schwierig, diese weiter zu analysieren. Zum Beispiel wurden als Abführmaßnahmen eine Vielzahl verschiedener Mittel verabreicht, zum Teil in mehrfacher Kombination. Da sich diese nicht sinnvoll gruppieren ließen, wurde eine weitere statistische Analyse zur Überlegenheit eines Abführmittels gegenüber einem anderen erschwert. Weitere Einschränkungen ergaben sich bei der Dokumentation der Flüssigkeitsbilanz. Der Flüssigkeitshaushalt einer Patientin hängt von verschiedenen Faktoren wie zum Beispiel der präoperativen Darmvorbereitung, dem präoperativen Volumenstatus, intraoperativem Blutverlust und der Dauer der OP ab. Einzig messbar waren bei uns die infundierte Menge kolloidaler und kristalloider Flüssigkeiten und die ausgeschiedene Urinmenge (Egger et al. 2022). Die Urinausscheidung bildet jedoch nicht die vollständige Flüssigkeitsausscheidung der Patientinnen ab, da durch Flüssigkeitsverschiebungen nach intraabdominell und interstitiell auch Flüssigkeit verloren geht. So ist die von uns erhobene Flüssigkeitsbilanz nur eine Annäherung des realen Flüssigkeitshaushaltes.

Die Stärken unserer Studie liegen vor allem in unserem homogenen Patientinnenkollektiv von nur epithelialen Ovarialkarzinomen. Die basalen Charakteristika unserer Kohorte decken sich mit denen aus anderen Studien, was die Verlässlichkeit der Ergebnisse unterstützt. Außerdem war es durch den retrospektiven Charakter der Studie möglich, eine große Fallzahl zu generieren. Alle Operationen wurden an einem Tumorzentrum durchgeführt, sodass die Behandlung der Patientinnen mit geringen Abweichungen stets dem gleichen Vorgehen folgte.

4.3 Schlussfolgerung und Perspektiven

Aus unserer Studie, und den vergleichenden Daten, geht deutlich hervor, dass viele Aspekte der optimalen perioperativen Betreuung von Ovarialkarzinompatientinnen der weiteren Forschung und Überprüfung bedürfen. Unsere Ergebnisse zeigen, dass eine genauere Betrachtung des intra- und postoperativen Flüssigkeitsmanagements sinnvoll sein könnte, da dies ein modifizierbarer Risikofaktor ist. Weiterhin lohnt es sich, die Frage nach einer postoperativen Antibiose zu beleuchten. Hierzu ist die aktuelle Datenlage sehr dünn und die Sorge vor Antibiotikaresistenzen groß. Bezogen auf den POI zeigte sich in unserer Studie dennoch ein positiver Effekt (Egger et al. 2022). Dieser kann möglicherweise durch eine Minderung zusätzlich blähender Darmbakterien bedingt sein, was sich bei fehlender Darmmotilität, hervorgerufen durch die intra- und postoperative Inflammation, als positiv herausstellt. Infolge der steten Anwendung von Metronidazol in der postoperativen Phase ist auch die Sorge vor einer Überwucherung mit *Clostridium difficile* empirisch nicht begründet. Hinsichtlich der prä- und postoperativen Abführmaßnahmen bedarf es noch weiterer Studien, um eine klare Empfehlung, abgeleitet von einem besseren postoperativen Outcome, aussprechen zu können. Der frühe Einsatz von postoperativen Abführmaßnahmen scheint während des stationären Aufenthaltes sicher und einfach umzusetzen. Die Anlage eines Stomas kann keine zu empfehlende Maßnahme sein und ist nur ein weiterer von uns beobachteter Faktor. Denn Stomata bergen viele postoperative Risiken, verändern die körperliche Integrität tiefgreifend und haben damit einen großen Einfluss auf die Lebensqualität von Menschen, deren Lebenszeit allein durch ihre Diagnose schon deutlich eingeschränkt ist.

Zusammenfassend ergibt sich aus o.g. Daten eine reduzierte POI-Inzidenz im Falle der Anwendung einer postoperativen Antibiose, einer intraoperativen Flüssigkeitsbilanz < 5000 ml und einem frühzeitigen Einsatz von Abführmitteln. Damit dienen diese Daten einem guten Ansatz für prospektive Studien, um diese Fragestellungen zu beleuchten.

5. Zusammenfassung

Hintergrund: Der postoperative Ileus (POI) stellt eine häufige Komplikation nach abdomineller Chirurgie dar. Er führt zu einem verlängerten Krankenhausaufenthalt und höheren Gesundheitskosten sowie einer reduzierten Lebensqualität. Dies stellt bei der zunehmend komplexen Operation des Ovarialkarzinoms ein Problem dar. Ziel dieser Studie war, die Inzidenz des POI, sowie dessen Risikofaktoren, nach zytoreduktiver Operation bei epithelialen Ovarialkarzinomen zu identifizieren, sowie den Einfluss auf Anastomoseninsuffizienzen (AI) und Komplikationen zu evaluieren.

Methoden: Es erfolgte die retrospektive Datenerfassung aller Ovarialkarzinom-Operationen vom 01/2010 – 12/2020 an der Universitätsklinik in Bonn. Es wurden nur epitheliale Ovarialkarzinome aufgenommen, sodass insgesamt 357 Operationen in 346 Patientinnen hinsichtlich POI, AI und postoperativem Verlauf analysiert wurden. Die statistische Analyse erfolgte mittels des genauen Tests nach Fisher und ordinaler logistischer Regression.

Ergebnisse: Von 357 Patientinnen entwickelten 123 (34,8 %) einen POI. Von insgesamt 199 Anastomosen waren 24 insuffizient (12,1 %). Postoperative Antibiotikagabe ($p = 0.001$), Anlage eines Stomas ($p = 0.0001$) und früher Beginn mit Abführmaßnahmen ($p = 0.0048$) waren mit einer geringeren POI-Rate assoziiert. Im Gegensatz dazu führten Anastomosen allgemein ($p = 0.0465$) und vor allem Rektumanastomosen ($p = 0.0143$) zu einer höheren POI-Rate. Eine intraoperative positive Flüssigkeitsbilanz von > 5000 ml war mit einem höheren Risiko für POI ($p = 0.0063$), AI ($p = 0.0254$) und schweren Komplikationen ($p = 0.0012$) assoziiert. POI stand weder im Zusammenhang mit anderen Komplikationen ($p = 0.1634$), noch mit der AI ($p = 0.3341$).

Schlussfolgerung: Postoperative Antibiotikagabe, die Anlage eines Stomas und der frühe Beginn mit postoperativen Abführmaßnahmen konnten als protektive Faktoren für den POI identifiziert werden. Risikofaktoren für den POI waren die Anlage von Anastomosen, vor allem der Rektumanastomose, sowie ein Flüssigkeitsüberschuss von > 5000 ml. Dies wirkte sich ebenfalls negativ auf AI und postoperativen Komplikationen aus. POI und AI standen in keinem Zusammenhang.

6. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Berechnung des PCI (Lizenznummer: 5550701013623)	27
Abbildung 2: Altersverteilung der Patientinnen	31
Abbildung 3: Verteilung des AACCI	31
Abbildung 4: Verteilung des BMI [kg/m ²]	32
Abbildung 5: Verteilung des ASA-Scores	32
Abbildung 6: Verteilung der FIGO-Stadien	32
Abbildung 7: Verteilung histologischer Subtypen	32
Abbildung 8: CA-125	33
Abbildung 9: Albumin	33
Abbildung 10: Kreatinin	33
Abbildung 11: Verteilung des PCI	35
Abbildung 12: Verteilung des SCS	35
Abbildung 13: Verteilung der Infusionsmenge	36
Abbildung 14: Flüssigkeitsbilanzierung	36
Abbildung 15: Häufigkeitsverteilung des OP-Ergebnisses	37
Abbildung 16: Lokalisation der Anastomosen und Insuffizienzen	39
Abbildung 17: Stuhlgang je postoperativer Tag	40
Abbildung 18: Verteilung der Komplikationen	40
Abbildung 19: Anteil der häufigsten Abführmaßnahmen je postoperativer Tag	43
Abbildung 20: Verteilung der verabreichten postoperativen Antibiosen	44

7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Zusammenfassung risikosteigernder und risikosenkender Faktoren des Ovarialkarzinoms	11
Tabelle 2: TNM- und FIGO-Klassifikation der Ovarialkarzinome	13
Tabelle 3: Übersicht der zur Auswertung erhobenen Daten	24
Tabelle 4: ASA-Score	26
Tabelle 5: Punktevergabe des SCS	28
Tabelle 6: Gruppeneinteilung nach Komplexität	28
Tabelle 7: MSKCC Graduierung und Intervention	29
Tabelle 8: Beschreibung des Patientinnenkollektivs	34
Tabelle 9: Beschreibung operativer Parameter	38
Tabelle 10: Übersicht Anastomosen und Insuffizienzen	39
Tabelle 11: Detaillierte Darstellung der Lokalisationen der Anastomosen	40
Tabelle 12: Beschreibung postoperativer Parameter	41
Tabelle 13: Untersuchte Einflussfaktoren auf die Entwicklung eines POI, analysiert mit dem exakten Test nach Fisher	46
Tabelle 14: Postoperativer Ileus und Anastomosen	48

8. Literaturverzeichnis

Aaen AA, Voldby AW, Storm N, Kildsig J, Hansen EG, Zimmermann-Nielsen E, Jensen KM, Tibæk P, Mortensen A, Møller AM, Brandstrup B. Goal-directed fluid therapy in emergency abdominal surgery: a randomised multicentre trial. *Br J Anaesth*. 2021; 127: 521–531

Ahmad NZ, Abbas MH, Khan SU, Parvaiz A. A meta-analysis of the role of diverting ileostomy after rectal cancer surgery. *Int J Colorectal Dis* 2021; 36: 445–455

Aletti GD, Dowdy SC, Podratz KC, Cliby WA. Relationship among surgical complexity, short-term morbidity, and overall survival in primary surgery for advanced ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2007a; 197: 676.E1–676.E7

Aletti GD, Santillan A, Eisenhauer EL, Hu J, Aletti G, Podratz KC, Bristow RE, Chi DS, Cliby WA. A new frontier for quality of care in gynecologic oncology surgery: multi-institutional assessment of short-term outcomes for ovarian cancer using a risk-adjusted model. *Gynecol Oncol* 2007b; 107: 99–106

Altman AD, Helpman L, McGee J, Samouëlian V, Auclair M-H, Brar H, Nelson GS. Enhanced recovery after surgery: implementing a new standard of surgical care. *CMAJ* 2019; 191: E469-E475

Andresen V, Wedel T. Opioidinduzierte Obstipation. *Arzneiverordnung in der Praxis* 2016; 1: 21–29

Bakkum-Gamez JN, Langstraat CL, Lemens MA, Weaver AL, McGree M, Mariani A, Gostout BS, Wilson TO, Cliby BA, Dowdy SC. Accelerating gastrointestinal recovery in women undergoing ovarian cancer debulking: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gynecol Oncol* 2016; 141: 16

Bakkum-Gamez JN, Langstraat CL, Martin JR, Lemens MA, Weaver AL, Allensworth S, Dowdy SC, Cliby WA, Gostout BS, Podratz KC. Incidence of and risk factors for

postoperative ileus in women undergoing primary staging and debulking for epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2012; 125: 614–620

Bankhead CR, Kehoe ST, Austoker J. Symptoms associated with diagnosis of ovarian cancer: a systematic review. *BJOG* 2005; 112: 857–865

Berek JS, Renz M, Kehoe S, Kumar L, Friedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: 2021 update. *Int J Gynaecol Obstet* 2021; 155: 61–85

Bertelsen CA, Andreassen AH, Jørgensen T, Harling H. Anastomotic leakage after anterior resection for rectal cancer: risk factors. *Colorectal Di* 2010; 12: 37–43

Biglia N, Zanfagnin V, Daniele A, Robba E, Bounous VE. Lower Body Lymphedema in Patients with Gynecologic Cancer. *Anticancer Res* 2017; 37: 4005–4015

Blaakaer J, Baeksted M, Micic S, Albrechtsen P, Rygaard J, Bock J. Gonadotropin-releasing hormone agonist suppression of ovarian tumorigenesis in mice of the Wx/Wv genotype. *Biol Reprod* 1995; 53: 775–779

Boesen AK, Maeda Y, Rørbaek Madsen M. Perioperative fluid infusion and its influence on anastomotic leakage after rectal cancer surgery: implications for prevention strategies. *Colorectal Dis* 2013; 15: e522-7

Bonacini M, Quiason S, Reynolds M, Gaddis M, Pemberton B, Smith O. Effect of intravenous erythromycin on postoperative ileus. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 208–211

Branch-Elliman W, O'Brien W, Strymish J, Itani K, Wyatt C, Gupta K. Association of Duration and Type of Surgical Prophylaxis With Antimicrobial-Associated Adverse Events. *JAMA Surg* 2019; 154: 590–598

Breivik H, Lind B. Anti-emetic and propulsive peristaltic properties of metoclopramide. *Br J Anaesth* 1971; 43: 400–403

Bundesministerium für Arbeit und Soziales. Empfehlung des Ärztlichen Sachverständigenbeirats „Berufskrankheiten“ – Ovarialkarzinom (Eierstockkrebs) durch Asbest. Gemeinsames Ministerialblatt (GMBI) 2017: 15–28

Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol* 1994; 47: 1245–1251

Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40: 373–383

Cheape JD, Wexner SD, James K, Jagelman DG. Does metoclopramide reduce the length of ileus after colorectal surgery? A prospective randomized trial. *Dis Colon Rectum* 1991; 34: 437–441

Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1329–1333

Chéreau E, Ballester M, Lesieur B, Selle F, Coutant C, Rouzier R, Daraï E. Complications de la chirurgie radicale des cancers de l'ovaire de stade avancé. *Gynecol Obstet Fertil* 2011; 39: 21–27

Cramer DW, Welch WR. Determinants of Ovarian Cancer Risk. II. Inferences Regarding Pathogenesis. *J Natl Cancer Inst* 1983; 71: 717–721

Deng K, Yang C, Tan Q, Song W, Lu M, Zhao W, Lou G, Li Z, Li K, Hou Y. Sites of distant metastases and overall survival in ovarian cancer: A study of 1481 patients. *Gynecol Oncol* 2018; 150: 460–465

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V... S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren 2022; Version 5.1

Du Bois A, Neijt JP, Thigpen JT. First line chemotherapy with carboplatin plus paclitaxel in advanced ovarian cancer-a new standard of care? *Ann Oncol* 1999; 10: 35–41

Du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer* 2009; 115: 1234–1244

Egger EK, Kohls N, Stope MB, Condic M, Keyver-Paik MD, Könsgen D, Hilbert T, Klaschik S, Exner D, Vilz T, Mustea A. Risk Factors for Severe Complications in Ovarian Cancer Surgery. *In Vivo* 2020; 34: 3361–3365

Egger EK, Merker F, Ralser DJ, Marinova M, Vilz TO, Matthaei H, Hilbert T, Mustea A. Postoperative paralytic ileus following debulking surgery in ovarian cancer patients. *Front Surg* 2022; 9: 976497; 1-8

Emmanuel A, Chohda E, Lapa C, Miles A, Haji A, Ellul J. Defunctioning Stomas Result in Significantly More Short-Term Complications Following Low Anterior Resection for Rectal Cancer. *World J Surg* 2018; 42: 3755–3764;

Espin Basany E, Solís-Peña A, Pellino G, Kreisler E, Fracalvieri D, Muinelo-Lorenzo M, Maseda-Díaz O, García-González JM, Santamaría-Olabarrieta M, Codina-Cazador A, Biondo S. Preoperative oral antibiotics and surgical-site infections in colon surgery (ORALEV): a multicentre, single-blind, pragmatic, randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5: 729–738

Fathalla MF. Incessant ovulation - a factor in ovarian neoplasia? *Lancet* 1971; 298: 163

Feldheiser A, Yosef AB, Braicu E-I, Bonomo T, Kaufner L, Spies C, Sehouli J, Fotopoulou C, Pietzner K. Surgery at primary versus relapsed epithelial ovarian cancer: A study on aspects of anaesthesiological management. *Anticancer Res* 2015; 35: 1591–1601

Flegal KM, Carroll MD, Kit BK, Ogden CL. Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999-2010. *JAMA* 2012; 307: 491–497

Fotopoulou C, Planchamp F, Aytulu T, Chiva L, Cina A, Ergönül Ö, Fagotti A, Haidopoulos D, Hasenburg A, Hughes C, Knapp P, Morice P, Schneider S, Sehouli J, Stamatakis E, Suria S, Taskiran C, Trappe RU, Campbell J. European Society of Gynaecological Oncology guidelines for the peri-operative management of advanced ovarian cancer patients undergoing debulking surgery. *International Journal of Gynecologic Cancer* 2021; 31: 1199–1206

Garcia Prado J, González Hernando C, Varillas Delgado D, Saiz Martínez R, Bhosale P, Blazquez Sanchez J, Chiva L. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in peritoneal carcinomatosis from suspected ovarian cancer: Diagnostic performance in correlation with surgical findings. *Eur J Radiol* 2019; 121: 108696

Garfinkle R, Abou-Khalil J, Morin N, Ghitulescu G, Vasilevsky C-A, Gordon P, Demian M, Boutros M. Is There a Role for Oral Antibiotic Preparation Alone Before Colorectal Surgery? ACS-NSQIP Analysis by Coarsened Exact Matching. *Dis Colon Rectum* 2017; 60: 729–737

Gessler B, Eriksson O, Angenete E. Diagnosis, treatment, and consequences of anastomotic leakage in colorectal surgery. *Int J Colorectal Dis* 2017; 32: 549–556

Glaysheer MA, Cresswell AB. Management of common surgical complications. *Surgery (Oxford)* 2014; 32: 121–125

Gong T-T, Wu Q-J, Vogtmann E, Lin B, Wang Y-L. Age at menarche and risk of ovarian cancer: a meta-analysis of epidemiological studies. *Int J Cancer* 2013; 132: 2894–2900

Grass F, Lovely JK, Crippa J, Hübner M, Mathis KL, Larson DW. Potential Association Between Perioperative Fluid Management and Occurrence of Postoperative Ileus. *Diseases of the colon and rectum* 2020; 63: 68–74

Grimm C, Harter P, Alesina PF, Prader S, Schneider S, Ataseven B, Meier B, Brunkhorst V, Hinrichs J, Kurzeder C, Heitz F, Kahl A, Traut A, Groeben HT, Walz M, Du Bois A. The impact of type and number of bowel resections on anastomotic leakage risk in advanced ovarian cancer surgery. *Gynecol Oncol* 2017; 146: 498–503

Güngördük K, Özdemir İA, Güngördük Ö, Gülseren V, Gokçü M, Sancı M. Effects of coffee consumption on gut recovery after surgery of gynecological cancer patients: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2017; 216: 145.e1-145.e7

Gustafsson UO, Scott MJ, Hubner M, Nygren J, Demartines N, Francis N, Rockall TA, Young-Fadok TM, Hill AG, Soop M, Boer HD de, Urman RD, Chang GJ, Fichera A, Kessler H, Grass F, Whang EE, Fawcett WJ, Carli F, Lobo DN, Rollins KE, Balfour A, Baldini G, Riedel B, Ljungqvist O. Guidelines for Perioperative Care in Elective Colorectal Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS Ö) Society Recommendations: 2018. *World J Surg* 2019: 659–695

Hammond J, Lim S, Wan Y, Gao X, Patkar A. The burden of gastrointestinal anastomotic leaks: an evaluation of clinical and economic outcomes. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract* 2014; 18: 1176–1185

Harter P, Hauke J, Heitz F, Reuss A, Kommoss S, Marmé F, Heimbach A, Prieske K, Richters L, Burges A, Neidhardt G, Gregorio N de, El-Balat A, Hilpert F, Meier W, Kimmig R, Kast K, Sehouli J, Baumann K, Jackisch C, Park-Simon T-W, Hanker L, Kröber S, Pfisterer J, Gevensleben H, Schnelzer A, Dietrich D, Neunhöffer T, Krockenberger M, Brucker SY, Nürnberg P, Thiele H, Altmüller J, Lamla J, Elser G, Du Bois A, Hahnen E, Schmutzler R. Prevalence of deleterious germline variants in risk genes including BRCA1/2 in consecutive ovarian cancer patients (AGO-TR-1). *PLoS ONE* 2017; 12: e0186043

Harter P, Sehouli J, Lorusso D, Reuss A, Vergote I, Marth C, Kim J-W, Raspagliesi F, Lampe B, Aletti G, Meier W, Cibula D, Mustea A, Mahner S, Runnebaum IB, Schmalfeldt B, Burges A, Kimmig R, Scambia G, Greggi S, Hilpert F, Hasenburg A, Hillemanns P, Giorda G, Leffern I von, Schade-Brittinger C, Wagner U, Du Bois A. A Randomized Trial of Lymphadenectomy in Patients with Advanced Ovarian Neoplasms. *N Engl J Med* 2019; 380: 822–832

Harter P, Sehouli J, Vergote I, Ferron G, Reuss A, Meier W, Greggi S, Mosgaard BJ, Selle F, Guyon F, Pomel C, Lécuru F, Zang R, Avall-Lundqvist E, Kim J-W, Ponce J, Raspagliesi F, Kristensen G, Classe J-M, Hillemanns P, Jensen P, Hasenburg A, Ghaem-Maghani S, Mirza MR, Lund B, Reinthaller A, Santaballa A, Olaitan A, Hilpert F, Du Bois A. Randomized Trial of Cytoreductive Surgery for Relapsed Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2021; 385: 2123–2131

Hasselgren E, Hertzberg D, Camderman T, Björne H, Salehi S. Perioperative fluid balance and major postoperative complications in surgery for advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2021; 161: 402–407

Heitz F, Harter P, Ataseven B, Heikau S, Schneider S, Prader S, Bommert M, Fisseler-Eckhoff A, Traut A, Du Bois A. Stage- and Histologic Subtype-Dependent Frequency of Lymph Node Metastases in Patients with Epithelial Ovarian Cancer Undergoing Systematic Pelvic and Paraaortic Lymphadenectomy. *Ann Surg Oncol* 2018; 25: 2053–2059

Hirst NA, Tiernan JP, Millner PA, Jayne DG. Systematic review of methods to predict and detect anastomotic leakage in colorectal surgery. *Colorectal Dis* 2014; 16: 95–109

Hofstetter G, Concin N, Braicu I, Chekerov R, Sehouli J, Cadron I, van Gorp T, Trillsch F, Mahner S, Ulmer H, Grimm C, Castillo-Tong DC, Zeillinger R, Zeimet AG, Vergote I. The time interval from surgery to start of chemotherapy significantly impacts prognosis in

patients with advanced serous ovarian carcinoma - analysis of patient data in the prospective OVCAD study. *Gynecol Oncol* 2013; 131: 15–20

Holte K, Kehlet H. Postoperative ileus: a preventable event. *Br J Surg* 2000; 87: 1480–1493

Holte K, Nielsen KG, Madsen JL, Kehlet H. Physiologic effects of bowel preparation. *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 1397–1402

Hunsicker O, Fotopoulou C, Pietzner K, Koch M, Krannich A, Sehouli J, Spies C, Feldheiser A. Hemodynamic Consequences of Malignant Ascites in Epithelial Ovarian Cancer Surgery*: A Prospective Substudy of a Randomized Controlled Trial. *Medicine* 2015; 94: e2108

Iodice S, Barile M, Rotmensz N, Feroce I, Bonanni B, Radice P, Bernard L, Maisonneuve P, Gandini S. Oral contraceptive use and breast or ovarian cancer risk in BRCA1/2 carriers: a meta-analysis. *Eur J Cancer* 2010; 46: 2275–2284

Iyer S, Saunders WB, Stemkowski S. Economic Burden of Postoperative Ileus Associated With Colectomy in the United States. *J Manag Care Pharm*: 2009; 15: 485-494

Jacobs I, Bast RC. The CA 125 tumour-associated antigen: a review of the literature. *Hum Reprod* 1989; 4: 1–12

Jacquet P, Sugarbaker PH. Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer Treat Res* 1996; 82: 359–374

Jonge SW de, Boldingh QJJ, Solomkin JS, Dellinger EP, Egger M, Salanti G, Allegranzi B, Boermeester MA. Effect of postoperative continuation of antibiotic prophylaxis on the incidence of surgical site infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2020; 20: 1182–1192

Jordan SJ, Green AC, Whiteman DC, Moore SP, Bain CJ, Gertig DM, Webb PM. Serous ovarian, fallopian tube and primary peritoneal cancers: a comparative epidemiological analysis. *Int J Cancer* 2008; 122: 1598–1603

Kahl A, Du Bois A, Harter P, Prader S, Schneider S, Heitz F, Traut A, Alesina PF, Meier B, Walz M, Brueckner A, Groeben H-T, Brunkhorst V, Heikaus S, Ataseven B. Prognostic Value of the Age-Adjusted Charlson Comorbidity Index (ACCI) on Short- and Long-Term Outcome in Patients with Advanced Primary Epithelial Ovarian Cancer. *Ann Surg Oncol* 2017; 24: 3692–3699

Kalogera E, Dowdy SC, Mariani A, Weaver AL, Aletti G, Bakkum-Gamez JN, Cliby WA. Multiple large bowel resections: potential risk factor for anastomotic leak. *Gynecol Oncol* 2013; 130: 213–218

Kalogera E, Nitschmann CC, Dowdy SC, Cliby WA, Langstraat CL. A prospective algorithm to reduce anastomotic leaks after rectosigmoid resection for gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol* 2017; 144: 343–347

Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME, Scheuer L, Hensley M, Hudis CA, Ellis NA, Boyd J, Borgen PI, Barakat RR, Norton L, Castiel M, Nafa K, Offit K. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 2002; 346: 1609–1615

Kinnen A, Klaschik S, Neumann C, Egger E-K, Mustea A, Soehle M, Frede S, Velten M, Coburn M, Hilbert T. Gene expression in the Angiopoietin/TIE axis is altered in peripheral tissue of ovarian cancer patients: A prospective observational study. *Life Sci* 2021; 274: 119345

Kiran RP, Murray ACA, Chiuзан C, Estrada D, Forde K. Combined preoperative mechanical bowel preparation with oral antibiotics significantly reduces surgical site infection, anastomotic leak, and ileus after colorectal surgery. *Ann Surg* 2015; 262: 416-425

Kirchhoff P, Clavien P-A, Hahnloser D. Complications in colorectal surgery: risk factors and preventive strategies. *Patient Saf Surg* 2010; 4: 5

Köbel M, Kalloger SE, Huntsman DG, Santos JL, Swenerton KD, Seidman JD, Gilks CB. Differences in tumor type in low-stage versus high-stage ovarian carcinomas. *Int J Gynecol Pathol* 2010; 29: 203–211

Koscielny A, Ko A, Egger EK, Kuhn W, Kalff JC, Keyver-Paik M-D. Prevention of Anastomotic Leakage in Ovarian Cancer Debulking Surgery and Its Impact on Overall Survival. *Anticancer Res* 2019; 39: 5209–5218

Koskenvuo L, Lehtonen T, Koskensalo S, Rasilainen S, Klintrup K, Ehrlich A, Pinta T, Scheinin T, Sallinen V. Mechanical and oral antibiotic bowel preparation versus no bowel preparation for elective colectomy (MOBILE): a multicentre, randomised, parallel, single-blinded trial. *Lancet* 2019; 394: 840–848

Krarp P-M, Nordholm-Carstensen A, Jorgensen LN, Harling H. Association of Comorbidity with Anastomotic Leak, 30-day Mortality, and Length of Stay in Elective Surgery for Colonic Cancer: A Nationwide Cohort Study. *Dis Colon Rectum* 2015; 58: 668–676

Kuhn E, Kurman RJ, Shih I-M. Ovarian Cancer Is an Imported Disease: Fact or Fiction? *Curr Obstet Gynecol Rep* 2012; 1: 1–9

Kurman RJ, Carcangio ML, Herrington S, Young RH. WHO classification of tumours of female reproductive organs: Internat. Agency for Research on Cancer. Lyon 2014

Kurman RJ, Shih I-M. Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer-shifting the paradigm. *Hum Pathol* 2011; 42: 918–931

Laxminarayan R, Matsoso P, Pant S, Brower C, Røttingen J-A, Klugman K, Davies S. Access to effective antimicrobials: a worldwide challenge. *Lancet* 2016; 307: 168–175

Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, Scott C, Meier W, Shapira-Frommer R, Safra T, Matei D, Macpherson E, Watkins C, Carmichael J, Matulonis U. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 1382–1392

Leede EM de, van Leersum NJ, Kroon HM, van Weel V, van der Sijp JRM, Bonsing BA. Multicentre randomized clinical trial of the effect of chewing gum after abdominal surgery. *Br J Surg* 2018; 105: 820–828

Lengyel E. Ovarian cancer development and metastasis. *Am J Pathol* 2010; 177: 1053–1064

Matthiessen P, Hallböök O, Andersson M, Rutegård J, Sjö Dahl R. Risk factors for anastomotic leakage after anterior resection of the rectum. *Colorectal Dis* 2004; 6: 462–469

Mayhew D, Mendonca V, Murthy BV. A review of ASA physical status – historical perspectives and modern developments. *Anaesthesia* 2019; 74: 373–379

Mazzotta E, Villalobos-Hernandez EC, Fiorda-Diaz J, Harzman A, Christofi FL. Postoperative Ileus and Postoperative Gastrointestinal Tract Dysfunction: Pathogenic Mechanisms and Novel Treatment Strategies Beyond Colorectal Enhanced Recovery After Surgery Protocols. *Front Pharmacol* 2020; 11: 583422

McDermott FD, Heeney A, Kelly ME, Steele RJ, Carlson GL, Winter DC. Systematic review of preoperative, intraoperative and postoperative risk factors for colorectal anastomotic leaks. *Br J Surg* 2015; 102: 462–479

Mensink GBM, Schienkiewitz A, Haftenberger M, Lampert T, Ziese T, Scheidt-Nave C. Übergewicht und Adipositas in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). Bundesgesundheitsbl 2013; 56: 786–794

Millan M, Biondo S, Fraccalvieri D, Frago R, Golda T, Kreisler E. Risk factors for prolonged postoperative ileus after colorectal cancer surgery. World J Surg 2012; 36: 179–185

Moghadamyeghaneh Z, Hwang GS, Hanna MH, Phelan M, Carmichael JC, Mills S, Pigazzi A, Stamos MJ. Risk factors for prolonged ileus following colon surgery. Surg Endosc 2016; 30: 603–609

Morris MS, Graham LA, Chu DI, Cannon JA, Hawn MT. Oral Antibiotic Bowel Preparation Significantly Reduces Surgical Site Infection Rates and Readmission Rates in Elective Colorectal Surgery. Ann Surg 2015; 261: 1034–1040

Mrak K, Uranitsch S, Pedross F, Heuberger A, Klingler A, Jagoditsch M, Weihs D, Eberl T, Tschmelitsch J. Diverting ileostomy versus no diversion after low anterior resection for rectal cancer: A prospective, randomized, multicenter trial. Surgery 2016; 159: 1129–1139

Myles PS, Bellomo R, Corcoran T, Forbes A, Peyton P, Story D, Christophi C, Leslie K, McGuinness S, Parke R, Serpell J, Chan MTV, Painter T, McCluskey S, Minto G, Wallace S. Restrictive versus Liberal Fluid Therapy for Major Abdominal Surgery. N Engl J Med 2018; 378: 2263–2274

Myrhøj T, Olsen O, Wengel B. Neostigmine in postoperative intestinal paralysis. A double-blind, clinical, controlled trial. Dis Colon Rectum 1988; 31: 378–379

Nakamura K, Banno K, Yanokura M, Lida M, Adachi M, Masuda K, Ueki A, Kobayashi Y, Nomura H, Hirasawa A, Tominaga E, Aoki D. Features of ovarian cancer in Lynch syndrome (Review). Mol Clin Oncol 2014; 2: 909–916

Namba Y, Hirata Y, Mukai S, Okimoto S, Fujisaki S, Takahashi M, Fukuda T, Ohdan H. Clinical indicators for the incidence of postoperative ileus after elective surgery for colorectal cancer. *BMC Surg* 2021; 21: 80–86

Nelson G, Bakkum-Gamez J, Kalogera E, Glaser G, Altman A, Meyer LA, Taylor JS, Iniesta M, Lasala J, Mena G, Scott M, Gillis C, Elias K, Wijk L, Huang J, Nygren J, Ljungqvist O, Ramirez PT, Dowdy SC. Guidelines for perioperative care in gynecologic/oncology: Enhanced Recovery after Surgery (ERAS) Society recommendations - 2019 update. *Int J Gynecol Cancer* 2019; 29: 651–668

Nunes N, Ambler G, Foo X, Naftalin J, Widschwendter M, Jurkovic D. Use of IOTA simple rules for diagnosis of ovarian cancer: meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 44: 503–514

Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, Carey MS, Beale P, Cervantes A, Kurzeder C, Du Bois A, Sehouli J, Kimmig R, Stähle A, Collinson F, Essapen S, Gourley C, Lortholary A, Selle F, Mirza MR, Leminen A, Plante M, Stark D, Qian W, Parmar MKB, Oza AM. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011; 365: 2484–2496

Peters EG, Dekkers M, van Leeuwen-Hilbers FW, Daams F, Hulsewé KWE, Jonge WJ de, Buurman WA, Luyer MDP. Relation between postoperative ileus and anastomotic leakage after colorectal resection: a post hoc analysis of a prospective randomized controlled trial. *Colorectal Dis* 2017; 19: 667–674

Peters EG, Pattamatta M, Smeets BJ, Brinkman DJ, Evers SM, Jonge WJ de, Hilgsmann M, Luyer MD. The clinical and economical impact of postoperative ileus in patients undergoing colorectal surgery. *Neurogastroenterol Motil* 2020; 32: e13862

Pisarska M, Gajewska N, Małczak P, Wysocki M, Witowski J, Torbicz G, Major P, Mizera M, Dembiński M, Migaczewski M, Budzyński A, Pędziwiatr M. Defunctioning ileostomy

reduces leakage rate in rectal cancer surgery - systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2018; 9: 20816–20825

Platell C, Barwood N, Dorfmann G, Makin G. The incidence of anastomotic leaks in patients undergoing colorectal surgery. *Colorectal Dis* 2007; 9: 71–79

Prat J, Ribé A, Gallardo A. Hereditary ovarian cancer. *Hum Pathol* 2005; 8: 861–870

Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, Pérol D, González-Martín A, Berger R, Fujiwara K, Vergote I, Colombo N, Mäenpää J, Selle F, Sehouli J, Lorusso D, Guerra Alía EM, Reinthaller A, Nagao S, Lefevre-Plesse C, Canzler U, Scambia G, Lortholary A, Marmé F, Combe P, Gregorio N de, Rodrigues M, Buderath P, Dubot C, Burges A, You B, Pujade-Lauraine E, Harter P. Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2019; 381: 2416–2428

Reuter S, Woelber L, Trepte CC, Perez D, Zapf A, Cevirme S, Mueller V, Schmalfeldt B, Jaeger A. The impact of Enhanced Recovery after Surgery (ERAS) pathways with regard to perioperative outcome in patients with ovarian cancer. *Arch Gynecol Obstet* 2022; 306: 199–207

Reutter F, Reuter DA, Hilgarth H, Heilek AM, Goepfert MS, Punke MA. Perioperative Antibiotikaphylaxe. *Anaesthesist* 2014; 63: 73–86

Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V... Krebs in Deutschland für 2017/2018. Berlin 2021

Rollins KE, Javanmard-Emamghissi H, Lobo DN. Impact of mechanical bowel preparation in elective colorectal surgery: A meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2018; 24: 519–536

Rullier E, Laurent C, Garrelon JL, Michel P, Saric J, Parneix M. Risk factors for anastomotic leakage after resection of rectal cancer. *Br J Surg* 1998; 85: 355–358

Russo A, Aceto P, Grieco DL, Anzellotti GM, Perilli V, Costantini B, Romanò B, Scambia G, Sollazzi L, Antonelli M. Goal-directed hemodynamic management in patients undergoing primary debulking gynaecological surgery: A matched-controlled precision medicine study. *Gynecol Oncol* 2018; 151: 299–305

Rustin GJS, van der Burg MEL, Griffin CL, Guthrie D, Lamont A, Jayson GC, Kristensen G, Mediola C, Coens C, Qian W, Parmar MKB, Swart AM. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): a randomised trial. *Lancet* 2010; 376: 1155–1163

Sanders G, Mercer SJ, Saeb-Parsey K, Akhavan MA, Hosie KB, Lambert AW. Randomized clinical trial of intravenous fluid replacement during bowel preparation for surgery. *Br J Surg* 2001; 88: 1363–1365

Schüler S, Ponnath M, Lattrich C, Ortmann O. Reproductive Factors and Risk of Ovarian Cancer. *GebFra Science* 2013; 73: 640–648

Seta ML, Kale-Pradhan PB. Efficacy of metoclopramide in postoperative ileus after exploratory laparotomy. *Pharmacotherapy* 2001; 21: 1181–1186

Strong VE, Selby LV, Sovel M, Disa JJ, Hoskins W, Dematteo R, Scardino P, Jaques DP. Development and assessment of Memorial Sloan Kettering Cancer Center's Surgical Secondary Events grading system. *Ann Surg Oncol* 2015; 22: 1061–1067

Suidan RS, Leitao MM, Zivanovic O, Gardner GJ, Long Roche KC, Sonoda Y, Levine DA, Jewell EL, Brown CL, Abu-Rustum NR, Charlson ME, Chi DS. Predictive value of the Age-Adjusted Charlson Comorbidity Index on perioperative complications and survival in patients undergoing primary debulking surgery for advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2015; 138: 246–251

Tevis SE, Carchman EH, Foley EF, Harms BA, Heise CP, Kennedy GD. Postoperative Ileus - More than Just Prolonged Length of Stay? *J Gastrointest Surg* 2015; 19: 1684–1690

Tewari KS, Java JJ, Eskander RN, Monk BJ, Burger RA. Early initiation of chemotherapy following complete resection of advanced ovarian cancer associated with improved survival: NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study. *Ann Oncol* 2016; 27: 114–121

The FO, Bennink RJ, Ankum WM, Buist MR, Busch ORC, Gouma DJ, van der Heide S, van den Wijngaard RM, Jonge WJ de, Boeckxstaens GE. Intestinal handling-induced mast cell activation and inflammation in human postoperative ileus. *Gut* 2008; 57: 33–40

Tian Y, Xu B, Yu G, Li Y, Liu H. Age-adjusted charlson comorbidity index score as predictor of prolonged postoperative ileus in patients with colorectal cancer who underwent surgical resection. *Oncotarget* 2017; 8: 20794–20801

Tseng JH, Suidan RS, Zivanovic O, Gardner GJ, Sonoda Y, Levine DA, Abu-Rustum NR, Tew WP, Chi DS, Long Roche K. Diverting ileostomy during primary debulking surgery for ovarian cancer: Associated factors and postoperative outcomes. *Gynecol Oncol* 2016; 142: 217–224

Tsilidis KK, Allen NE, Key TJ, Dossus L, Lukanova A, Bakken K, Lund E, Fournier A, Overvad K, Hansen L, Tjønneland A, Fedirko V, Rinaldi S, Romieu I, Clavel-Chapelon F, Engel P, Kaaks R, Schütze M, Steffen A, Bamia C, Trichopoulou A, Zylis D, Masala G, Pala V, Galasso R, Tumino R, Sacerdote C, Bueno-de-Mesquita HB, van Duijnhoven FJB, Braem MGM, Onland-Moret NC, Gram IT, Rodríguez L, Travier N, Sánchez M-J, Huerta JM, Ardanaz E, Larrañaga N, Jirström K, Manjer J, Idahl A, Ohlson N, Khaw K-T, Wareham N, Mouw T, Norat T, Riboli E. Oral contraceptive use and reproductive factors and risk of ovarian cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Br J Cancer* 2011; 105: 1436–1442

van Bree SHW, Cailotto C, Di Giovangiulio M, Jansen E, van der Vliet J, Costes L, Depoortere I, Gomez-Pinilla PJ, Matteoli G, Boeckxstaens GEE. Systemic inflammation with enhanced brain activation contributes to more severe delay in postoperative ileus. *Neurogastroenterol Motil* 2013; 25: e540-9

VandeHei MS, Papageorge CM, Murphy MM, Kennedy GD. The effect of perioperative fluid management on postoperative ileus in rectal cancer patients. *Surgery* 2017; 161: 1628–1632

Vather R, Trivedi S, Bissett I. Defining postoperative ileus: results of a systematic review and global survey. *J Gastrointest Surg* 2013; 17: 962–972

Venara A, Alfonsi P, Cotte E, Loriau J, Hamel J-F, Slim K. Postoperative ileus concealing intra-abdominal complications in enhanced recovery programs-a retrospective analysis of the GRACE database. *Int J Colorectal Dis* 2019; 34: 71–83

Venara A, Hamel J-F, Beyer-Berjot L, Vignaud T, Slim K, Abderrazak M, Abolo H, Abras N, Aissou M, Albertini S, Alfonsi P, Andre A, Arimont JM, Arnalsteen L, Atger J, Attias A, Aumont O, Auvray S, Bachmann R, Barabino G, Barsotti P, Beauchesne B, Beaupel N, Beliard A, Bellouard A, Beloeil H, Ben Salem F, Benhamou A, Billard V, Binhas M, Binot D, Blache JL, Blet A, Bongiovanni JP, Bonnal A, Bonnet M, Boret H, Bossard AE, Bothereau H, Bouarroudj N, Bouayed A, Bouchard F, Boumadani M, Bousquet M, Bouygues V, Bozio G, Brek A, Cadi P, Caillon P, Camerlo A, Capito C, Cardin JL, Castiglioni M, Catinois ML, Cattan P, Chambrier C, Chambrier G, Chapuis O, Chauvin M, Chokairi S, Chopin Laly X, Collange V, Cotte E, Cuellar E, D'errico E, Dahmani S, Danan M, La Fontaine C de, Wailly P de, Degauque C, Delacoste F, Denet C, Denost Q, Desaint P, Descamps E, Desfourneaux. V, Desmet J, Desolneux G, Dileon S, Dolbeau JB, Douard R, Dufour F, Dupont-Bierre E, Dupré A, Entremont A, Faucheron JL, Fernoux P, Fiquet S, Finianos A, Flamein R, Fletcher D, Fontes JP, Fourn E, Gergeanu S, Germain A, Gignoux B, Goater P, Gres. P, Grigoriu M, Grillo P, Guignard B, Guinier D, Guiot JL, Gutton C, Hadjadj H, Hail K, Hausermann MH, Hennequin S, Homsy-Hubert B, Jambet S, Janecki T, Jannier-Guillou V, Jaspert J, Joly F, Joris J, Journe F, Kattou F, Kemoun G, Khalaf M, Klack F, Kothonidis K, Kurdi O, Laforest A, Lamblin A, Lammens S, Laporte S, Launay-

Savary MV, Le Maho AL, Lemée JM, Leonard D, Leporrier J, Lorin JL, Magne E, Maisonnnette F, Malherbe V, Manceau G, Mariani P, Massalou D, Massard JL, Mauvais F, Mbuyamba J, Mbuyamba Katapile J, Mehila T, Meillat H, Mergui C, Michaud P, Milou F, Mirre F, Mor Martinez C, Mouchon S, Mouilhade F, Nguyen YL, Ostermann Bucher S, Page M, Parent S, Payen AL, Pedicone R, Peluchon P, Pichot-Delahaye V, Piquard A, Pirlet I, Plard L, Poiblan M, Poinas G, Poincenot J, Ponchel C, Pontallier A, Pop R, Potiron E, Proske JM, Prunet B, Ras E, Raspado O, Raux M, Regimbeau JM, Remue C, Renacco F, Riboud R, Richard-Payen AL, Rio D, Sage M, Sage PY, Saint Denis M, Salaun P, Samyn B, Sbair Idrissi M, Schmitt G, Secq E, Seddiki A, Sens N, Sirieix D, Siriser F, Tarcea M, Tavernier M, Tete B, Theissen-Laval O, Thevenot A, Thievenaz R, Vacher B, Verhaeghe R, Verrier JF, Vieuille C, Voilin C, Vuagnat C, Zaepfel S. Link between postoperative ileus and anastomotic leakage: A structural equation modelling approach. *Surgery Open Digestive Advance* 2021; 2: 100009

Venara A, Neunlist M, Slim K, Barbieux J, Colas PA, Hamy A, Meurette G. Postoperative ileus: Pathophysiology, incidence, and prevention. *J Visc Surg* 2016; 153: 439–446

Wang G, Jiang Z, Zhao K, Li G, Liu F, Pan H, Li J. Immunologic response after laparoscopic colon cancer operation within an enhanced recovery program. *J Gastrointest Surg* 2012; 16: 1379–1388

Wang H, Wang Y, Xing H, Zhou Y, Zhao J, Jiang J, Liu Q. Laparoscopic Surgery Within an Enhanced Recovery after Surgery (ERAS) Protocol Reduced Postoperative Ileus by Increasing Postoperative Treg Levels in Patients with Right-Side Colon Carcinoma. *Med Sci Monit* 2018; 24: 7231–7237

WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation: World Health Organization. Genf 2000

WHO. Global guidelines for the prevention of surgical site infection: World Health Organization. Genf 2018

Wolthuis AM, Bislenghi G, Fieuws S, van Buck Overstraeten A de, Boeckxstaens G, D'Hoore A. Incidence of prolonged postoperative ileus after colorectal surgery: A systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis* 2016; 18: 1-9

Wright JD, Herzog TJ, Neugut AI, Burke WM, Lu Y-S, Lewin SN, Hershman DL. Effect of radical cytoreductive surgery on omission and delay of chemotherapy for advanced-stage ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2012; 120: 871–881

Yuan Y, Gu Z-X, Tao X-F, Liu S-Y. Computer tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography or positron emission tomography/computer tomography for detection of metastatic lymph nodes in patients with ovarian cancer: a meta-analysis. *Euro J Radiol.* 2012; 81: 1002–1006

Zeinali F, Stulberg JJ, Delaney CP. Pharmacological management of postoperative ileus. *Can J Surg* 2009; 52: 153–157

Zingg U, Miskovic D, Pasternak I, Meyer P, Hamel CT, Metzger U. Effect of bisacodyl on postoperative bowel motility in elective colorectal surgery: a prospective, randomized trial. *Int J Colorectal Dis* 2008; 23: 1175–1183

9. Danksagung

Zuallererst möchte ich mich bei Frau PD Dr. med. Eva Egger bedanken. Ihre Anleitung, Expertise und Hingabe zum Thema weiß ich sehr zu schätzen. Von der ersten Idee bis zur letzten Korrektur hat sie mich stets unterstützt und motiviert. Ich bin dankbar für ihre Geduld und ihr Vertrauen in mich. Vielen Dank für die gute Zusammenarbeit.

Ein besonderer Dank gilt auch Prof. Dr. med. Dr. h.c. Alexander Mustea, dafür dass er mich als Doktorandin angenommen, mich thematisch unterstützt und mir diese Dissertation ermöglicht hat.

Des Weiteren möchte ich meinen lieben Freundinnen Helene und Dana, sowie meinem Freund Lennart meinen herzlichsten Dank aussprechen. Eure Denkanstöße, konstruktiven Kritiken und motivierenden Worte haben mir geholfen, meine Ideen weiterzuentwickeln und meinen Schreibprozess zu verbessern. Ich bin dankbar für eure Zeit und eure wertvollen Beiträge.

Zuletzt möchte ich meiner Familie danken. Ihr habt mir das Medizinstudium und im Rahmen dessen auch diese Dissertation überhaupt ermöglicht. Eure bedingungslose Unterstützung und Ermutigungen haben mich in meinem Vorhaben bestärkt.