

Einfluss der periduralen Katheter-Anästhesie auf das Langzeit-Überleben bei Patienten mit Kolorektalem Karzinom

Julia Maria Knapheide

INAUGURALDISSERTATION zur Erlangung des Grades eines **Doktors der Medizin**
des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.

Die rechtliche Verantwortung für den gesamten Inhalt dieses Buches liegt ausschließlich bei dem Autor dieses Werkes.

Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung des Autors oder des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung in und Verarbeitung durch elektronische Systeme.

1. Auflage 2014

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior written permission of the Author or the Publishers.

1st Edition 2014

© 2014 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Giessen
Printed in Germany



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

STAUFENBERGRING 15, D-35396 GIESSEN
Tel: 0641-5599888 Fax: 0641-5599890
email: redaktion@doktorverlag.de

www.doktorverlag.de

Einfluss der periduralen Katheter-Anästhesie
auf das Langzeit-Überleben bei Patienten
mit Kolorektalem Karzinom

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Medizin
des Fachbereichs Humanmedizin der
Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von

Julia Maria Knapheide

aus Düsseldorf

Gießen 2013

Aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Thorax-, Transplantations- und
Kinderchirurgie

Direktor: Prof. Dr.med. Padberg

In Kooperation mit der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin

Direktor: Prof. Dr. med. Weigand

Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Gießen

Gutachter: Prof. Dr. med. Padberg

Gutachter: Prof. Dr. med. Weigand

Tag der Disputation: 01.04.2014

Erklärung

Ich erkläre:

Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.

Inhaltsverzeichnis

ERKLÄRUNG	4
INHALTSVERZEICHNIS	5
1 EINLEITUNG	7
1.1 EINFÜHRUNG	7
1.2 PROBLEMSTELLUNG	9
1.3 FRAGESTELLUNG	9
2 STUDIENKONTEXT	10
2.1 ORGANISATORISCHE VORAUSSETZUNGEN	10
2.2 IT-UMGEBUNG	10
2.2.1.1 Gießener Tumordokumentations-System (GTDS).....	10
2.2.1.2 Anästhesie-Information-Management-System (AIMS)	11
2.3. KLINISCHE ABTEILUNG UND VERFAHREN	11
3 METHODIK	13
3.1 STUDIENDESIGN	13
3.2 KOLLEKTIV	13
3.3 STUDIENVERLAUF	14
3.4 ZIELPARAMETER UND EINFLUSSGRÖßEN	14
3.4.1. ZIELPARAMETER.....	14
3.4.2 EINFLUSSFAKTOREN	14
3.5 DATENERHEBUNG UND MESSMETHODEN	15
3.6 STATISTIK	17
4 ERGEBNISSE	18
4.1 BASISDATEN	18
4.2 UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE	21

4.3	UNERWARTETE BEOBACHTUNGEN	24
5	DISKUSSION	25
5.1	DISKUSSION DER ERGEBNISSE	25
5.2	STÄRKEN UND SCHWÄCHEN DER STUDIE	26
5.4	BEDEUTUNG DER STUDIE	28
5.5	UNBEANTWORTETE UND NEUE FRAGESTELLUNGEN / AUSBLICK	29
6	SCHLUSSFOLGERUNG	30
7	ZUSAMMENFASSUNG.....	31
8	SUMMARY	32
9	LITERATURVERZEICHNIS	33
10	ANHANG	37
10.1	ABKÜRZUNGEN	37
10.2	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	38
10.3	TABELLENVERZEICHNIS.....	39
10.4	DANKSAGUNG	40
10.5	VERÖFFENTLICHUNGEN	41

1 Einleitung

1.1 Einführung

Die Frage, ob ein Narkoseverfahren bzw. die Gabe einer zusätzlichen Periduralanästhesie (PDA) möglicherweise einen Einfluss auf die Prognose von Tumorpatienten hat, ist nicht neu. Seit mehreren Jahren beschäftigen sich immer wieder internationale Forschungsgruppen mit diesem Thema. Diverse retrospektive Analysen zu unterschiedlichen Tumorentitäten wurden bereits durchgeführt. Zielgrößen waren entweder das Langzeitüberleben oder das tumorfreie Intervall.

2000 untersuchten Schlangenhauf et al in einer retrospektiven Multicenterstudie 4239 Patienten, die an einem Malignen Melanom operiert wurden. Zielgröße war die Überlebensdauer in Abhängigkeit vom gewählten Anästhesieverfahren. Hier unterschied man zwischen Regionalanästhesie (RA) und isolierter Intubationsnarkose (ITN). Auch nach Ausschluss aller Einflussfaktoren zeigte sich eine signifikante Prognoseverbesserung bei den Patienten, die isoliert in Regionalanästhesie operiert wurden. [4]

In einer weiteren Studie beschäftigten sich Biki et al mit dem Einfluss des gewählten Anästhesieverfahrens auf die Überlebensprognose bei Männern mit Zustand nach offener Prostatektomie bei invasivem Prostatakarzinom in einem Zeitraum von 1994 bis 2003. Die Zuweisung in die Gruppen erfolgte je nach Verwendung einer zusätzlichen Epiduralanästhesie parallel zur isolierten ITN. Die Patientengruppe mit der Kombinationsanästhesie hatte ein um 57% erniedrigtes Rezidiv-Risiko als die Vergleichsgruppe mit der reinen ITN. [2]

Eine für diese Arbeit besonders relevante Studie ist unter anderem die Studie von Christopherson et al. Diese amerikanische Forschungsgruppe untersuchte bereits den Einfluss von zusätzlicher intra-/postoperativer PDA bei Patienten, die an einem kolorektalen Karzinom operiert wurden. Es zeigte sich, dass primär das Vorhandensein von Fernmetastasen den größten Einfluss auf die Überlebenszeit hat. Nicht metastasierten Patienten, die zusätzlich mit einer PDA versorgt wurden, hatten in den ersten 1,46 Jahren eine signifikant niedrigere Sterberate. Nach dieser Zeit gab es keinen signifikanten Unterschied mehr. Patienten in einer Metastasierungssituation konnten hinsichtlich der Überlebensprognose nicht von

einer PDA profitieren. [24] Gupta et al wiederum zeigten 2011, dass nur Patienten mit einem Rektumkarzinom von der Kombination ITN und PDA profitierten und nicht die Patienten mit einem Kolonkarzinom. [52]

Myles et al demonstrierten 2006 in ihrer Untersuchung, dass die Verwendung der PDK in der Abdominalchirurgie bei Tumorpatienten keinen Einfluss auf ein längeres tumorfreies Intervall hat. In diese Studie wurde 503 Patienten mit unterschiedlichen abdominalen Tumorentitäten eingeschlossen, die mit einem kurativem Behandlungsansatz operiert wurden. [25]

Weitere wichtige Untersuchungen kommen aus dem gynäkologischen Fachbereich. Lin et al entdeckten einen signifikanten und positiven Langzeiteffekt bei Patientinnen, die mit ergänzender PDA an einem Ovarialkarzinom operiert wurden. [23] Ebenso zeigten Exadaktylos et al im Rahmen der Mastektomie und Axillendisektion bei Brustkrebs einen positiven Effekt auf die Rezidivrate, wenn die Operation in der Kombination ITN plus PDA durchgeführt wurde. [35]

Bisher gibt es bei allen Studien keinen gemeinsamen Konsens, welches den tatsächlichen Effekt der PDA beschreibt. Wie exemplarisch aufgezählt, zeigen einige Untersuchungen signifikante Einflüsse auf das Langzeitüberleben oder auf die Rezidivrate, andere wiederum widersprechen den bereits aufgestellten Thesen. Ebenso besteht Uneinigkeit bei der Begründung für den Einfluss der PDA. Hier gibt es ebenfalls verschiedene Ansatzpunkte.

Eine mögliche Erklärung für den protektiven Effekt der PDA ist die Funktion der natürlichen Killerzellen, im Rahmen der Immunabwehr von Tumorzellen. [2] Es ist unbestritten, dass jede invasive Operation mit chirurgischer Tumormanipulation, Intubationsnarkose und die Verwendung von intravenösen Opioiden zur Analgesie das Immunsystem supprimiert. Die Anzahl der Natürlichen Killerzellen (NK) verringert sich. [7,9,10,16] Dieser intra- und postoperativen Immunsuppression unterstellt man einen Effekt auf die Immunabwehr einer möglichen postoperativen Tumormetastasierung. [34,48] Des Weiteren sollte man berücksichtigen, dass sich durch die intra- und postoperative Verwendung einer PDA die intravenöse Gabe von hochpotenten Opioiden zur Analgesie verringert. Gupta et al zeigten in experimentellen Versuchen neben der immunsuppressiven auch eine angiogenetische Wirkung von Opioiden auf Tumore. [17,18] Daher geht man unter diesen

Gesichtspunkten davon aus, bei Verwendung der PDA in der Tumorchirurgie gleich zwei kanzerogene Faktoren zu verringern. [5,6] Dies liefert eine mögliche Erklärung für einen tumorprotektiven Langzeit-Effekt der PDA in der Tumorchirurgie.

1.2 Problemstellung

Es existieren bereits viele Untersuchungen zu der Bedeutung der zusätzlichen PDA beziehungsweise dem Einfluss von Lokalanästhetika auf den Tumor im Allgemeinen. [56] Aufgrund diskrepanter Ergebnisse gibt es bisher keine eindeutigen Leitlinien, sondern nur Empfehlungen bezüglich der Narkoseformen in der Tumorchirurgie.

Wenn es gelingt, mit dieser Studie eine Verbesserung des Langzeitüberlebens darzustellen, sollte man überlegen, in der kolorektalen Tumorchirurgie nicht nur Leitlinien hinsichtlich Staging, Therapie, Nachsorge usw. zu verwenden, sondern diese um ein standardisiertes Narkoseverfahren zu ergänzen.

1.3 Fragestellung

Die Hauptfragestellung der hier vorgelegten Arbeit ist die Untersuchung, ob die zusätzliche PDA einen Einfluss auf das Langzeitüberleben von Patienten hat, die an einem kolorektalen Karzinom operiert wurden. Zielparameter ist also die Überlebenszeit der Patienten.

Nebenfragestellungen:

- Waren die Patientenkollektive vergleichbar?
- Haben Alter, Geschlecht, Tumorstadium, Grading, Tumorlokalisierung und die ASA-Klassifikation einen Einfluss auf die Überlebensdauer?

2 Studienkontext

2.1 Organisatorische Voraussetzungen

Die Studie wurde am Uniklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Gießen durchgeführt. In der Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Thorax-, Kinder- und Transplantationschirurgie werden pro Jahr etwa 300 resezierende Eingriffe an kolorektalen Tumoren unterschiedlicher Klassifikation und unterschiedlichen Stadiums durchgeführt.

Die Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie betreut etwa 20.000 Anästhesien pro Jahr. Davon erhalten etwa 400 Patienten jährlich eine PDA. Im Rahmen der Anästhesie oder eines eventuellen postoperativen Aufenthaltes auf einer Überwachungsstation werden alle Vitalparameter einschließlich der applizierten Medikation in einem Anästhesie-Informations-Management-System (AIMS) personenspezifisch dokumentiert und archiviert.

2.2 IT-Umgebung

2.2.1.1 Gießener Tumordokumentations-System (GTDS)

Gefördert durch das Bundesministerium für Gesundheit begann 1991 die Entwicklung des GTDS. Man hatte das Ziel, eine einheitlich Software für die Basisdokumentation eines überregionalen Tumorregisters zu entwerfen. Mittlerweile ist das GTDS in mindestens 35 Tumorzentren und onkologischen Schwerpunktkrankenhäusern im Einsatz. Die Weiterentwicklung und Pflege dieser Software erfolgt durch eine Arbeitsgruppe des Institutes für Medizinische Informatik der Justus-Liebig-Universität Gießen. [26]

Das Ziel dieser Dokumentation ist es, einen genauen Krankheitsverlauf darzustellen. Dafür ist erforderlich, eine möglichst genaue Dokumentation der einzelnen Variablen zu erheben. Dazu gehören:

- Diagnose (Lokalisation, Klassifikation, Tumorstadium, histologische Entität, relevante)
- Therapie (operativ – konservativ, Kurativ – Palliativ, neoadjuvant – adjuvant)

- Verlauf (Tumornachsorgeuntersuchungen, Anzahl der Zyklen der Radiatio bzw. Chemotherapie)
- Abschluss (Tod des Patienten, komplette Remission)
- Abteilungs- und organspezifische Erweiterungen
- Lebensqualität und Schmerzdokumentation.

In Gießen wurde dieses System primär in der Klinik für Urologie eingeführt, aber zeitnah auf die anderen Abteilungen ausgeweitet. Seit 2004 werden die Daten über die ICD-10-Verschlüsselung direkt an das GTDS weitergeleitet. Die fehlenden Patientendaten von 2000 bis 2004 wurden manuell in die Datenbank eingetragen. Somit wird sichergestellt, dass 100% aller in Gießen operativ behandelten kolorektalen Karzinome in diesem System erfasst sind. Die Grundvoraussetzung für die folgende Studie.

2.2.1.2 Anästhesie-Information-Management-System (AIMS)

Zur Dokumentation von Anästhesieleistungen wird seit etwa 1997 am Uniklinikum Gießen und Marburg, Standort Gießen das Anästhesie-Information-Management-System NarkoData (Firma IMESO GmbH, Hüttenstadt) verwendet. Dieses Programm erfasst und präsentiert die prä-, intra- und postoperativen Anästhesiedaten und -leistungen. NarkoData benutzt eine relationale Datenbank und ermöglicht dadurch beliebige Auswertungen zu administrativen, wissenschaftlichen und statistischen Zwecken. Auf Grundlage des AIMS NarkoData wurden schon diverse klinische Studien durchgeführt. Eine Darstellung des Systems hinsichtlich der Verbindung zwischen NarkoData und wissenschaftlicher Studien findet sich im Artikel „Data Processing at the Anesthesia Workstation: from Data Entry to Data Presentation“. [27]

2.3. *Klinische Abteilung und Verfahren*

Die Studie wurde in der Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Thorax-, Kinder- und Transplantationschirurgie in Kooperation mit der Klinik für Anästhesiologie,

Intensivmedizin und Schmerztherapie sowie dem Tumorzentrum Gießen durchgeführt.

Für die chirurgische Resektion ist die Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Thorax, Kinder- und Transplantationschirurgie zuständig. Da im Rahmen der Studie nur kolorektale Karzinome berücksichtigt wurden, handelt sich bei den durchgeführten Operationen je nach Tumorlokalisation um laparoskopische bzw. offene Verfahren, links- bzw. rechtsseitige Hemikolektomien, (sub)-totale Kolektomien, Rektosigmoidresektionen, Rektumresektionen und Rektumexstirpationen. Abhängig vom gewählten Eingriff erfolgt die Anlage eines permanenten oder passageren Enterostoma.

Das Setzen der PDA wird präoperativ im Rahmen der Narkoseeinleitung durch die Klinik der Anästhesiologie durchgeführt. Auch die postoperative Kontrolle der PDA-Pumpe wird durch die Anästhesie übernommen. Als Punktionsort wird aufgrund der vorgegebenen Operation der thorakolumbalen Übergang zwischen BWK8 und LWK2 favorisiert. Die ITN wird je nach Patient gewichtsadaptiert mit Isofluran/Desfluran, Fentanyl und Recuronium eingeleitet und erhalten.

3 Methodik

3.1 Studiendesign

Es handelt sich um eine retrospektive Datenbankanalyse von Narkosedaten sowie Daten des GTDS über den Zeitraum Januar 2003 bis Dezember 2009. Es wurden als gängige Verfahren sogenannte uni- und multivariaten Analysen durchgeführt, um darzustellen, ob die PDA unabhängig von anderen Störfaktoren einen Einfluss auf das Langzeitüberleben von Patienten in der kolorektalen Tumorchirurgie hat.

3.2 Kollektiv

Alle Patienten, die von Januar 2003 bis Dezember 2009 an einem kolorektalen Karzinom in der Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Thorax, Kinder- und Transplantationschirurgie am Uniklinikum Gießen operiert wurden, sind in die Studie eingeschlossen. Laparoskopische Operationen wurden nur durchgeführt, wenn bei den Patienten präoperativ keine positiven Lymphknoten diagnostiziert wurden. Frühe rektale Karzinome (Stadium 1) wurde alleinig operativ behandelt. Stadium 2 und 3 durchliefen ein neoadjuvantes Therapiekonzept. Wobei die Operation vier bis sechs Wochen nach Beendigung der neoadjuvanten Chemotherapie erfolgte. Alle Patienten jeden Alters mit Stadium 3 oder höher eines Colon- bzw. Rektosigmoidkarzinom erhielten für sechs Monate postoperativ eine Fluorouacil-gestützte Chemotherapie. [57-59] Zur Anwendung hinsichtlich der Chemotherapie kam meist das sogenannte FOLFOX-Schema (Folinsäure, 5-Fluorouracil, Oxaliplatin). Die adjuvante Chemotherapie begann meist acht Wochen nach der tumorresizierenden Operation. [57,60,61]

Ausgeschlossen wurden Patienten mit kleinzelligem Karzinomen, Karzinoiden, nach endoskopischer Tumorentfernung und bei unvollständigem Datensatz.

3.3 Studienverlauf

Die Studie begann mit dem positiven Votum der Ethikkommission (Ethikvotum 131/09) der Justus-Liebig-Universität Gießen am 3. September 2009. Die statistische Auswertung wurde mit der Software SPSS (Version 19, SPSS Inc., Chicago – Illinois, USA) durchgeführt. Es erfolgte eine uni- sowie multivariaten Analyse der Überlebenszeit.

3.4 Zielparameter und Einflussgrößen

3.4.1. Zielparameter

Einziges Zielparameter ist die postoperative Überlebenszeit. Diese Datenabfrage erfolgte über das GTDS. Um diese Datenbank zu aktualisieren, musste eine manuelle Abfrage bei den einzelnen Einwohnermeldeämtern hinsichtlich des Überlebensstatus jedes einzelnen Patienten zum Stichtag 31.01.2011 durchgeführt werden.

3.4.2 Einflussfaktoren

Als Einflussfaktoren bzw. Störfaktoren wurden angesehen:

- PDA
- Alter
- Geschlecht
- Grading
- Tumorlokalisation
- TNM-Klassifikation [62]
- UICC-Stadium
- ASA-Klassifikation [53, 63]

3.5 Datenerhebung und Messmethoden

Der Aufbau der Studiendatenbank basiert auf drei voneinander unabhängigen Computerprogrammen, die nach manueller Vervollständigung der einzelnen Datensätze miteinander abgeglichen wurden, ein sogenanntes Datenmatching.

Für alle Fachabteilungen gibt es ein gemeinsames Klinisches Arbeitsplatzsystem (KAS), in Gießen das sogenannten KAOS. Hier sind für jeden Patienten die Stammdaten, die Fallnummer, der vollständige Befundindex (Kumulativbericht, Histologie, Radiologie) und die Diagnosen (ICD-10) hinterlegt. Die Klinik für Allgemein-, Viszeral, Thorax-, Kinder- und Transplantationschirurgie verschlüsselt in einem separaten Operationsmodul die intraoperative Diagnose sowie das verwendete Operationsverfahren inklusive der Operationsdauer.

Zum KAS existiert in der Klinik für Anästhesiologie noch ein weiterer klinischer Arbeitsplatz – das NarkoData. Hier werden von dem betreuenden Anästhesisten Eingaben über die OP-Dauer, die Medikamente (incl. des verwendeten Lokalanästhetikums), die Vitalzeichen, die Höhe und die Verwendung/Bestückung des Periduralkatheters, den intraoperativen Blutverlust, die Narkosedauer, die ASA-Klassifikation, usw. gemacht. Abhängig von der postoperativen Station existiert bei einigen Patienten auch eine postoperative Aufzeichnung über diese Daten.

Als dritten Baustein gibt es das GTDS, das direkt über Schnittstellen für Stammdaten, Diagnosen und Prozeduren mit dem KAS verbunden ist. Hier wird alles dokumentiert, was im Zusammenhang mit der Tumorerkrankung steht. Die Datenerhebung des GTDS erfolgt durch alle beteiligten Fachdisziplinen (Strahlentherapie, Onkologie, Chirurgie)

Um diese getrennten Daten nutzen zu können, muss eine Zuordnung der Patientendaten im GTDS mit den Daten aus dem NarkoData erfolgen – das Datenmatching. Hierzu sind der Name und das Geburtsdatum des Patienten ausreichend. (Abb. 1)

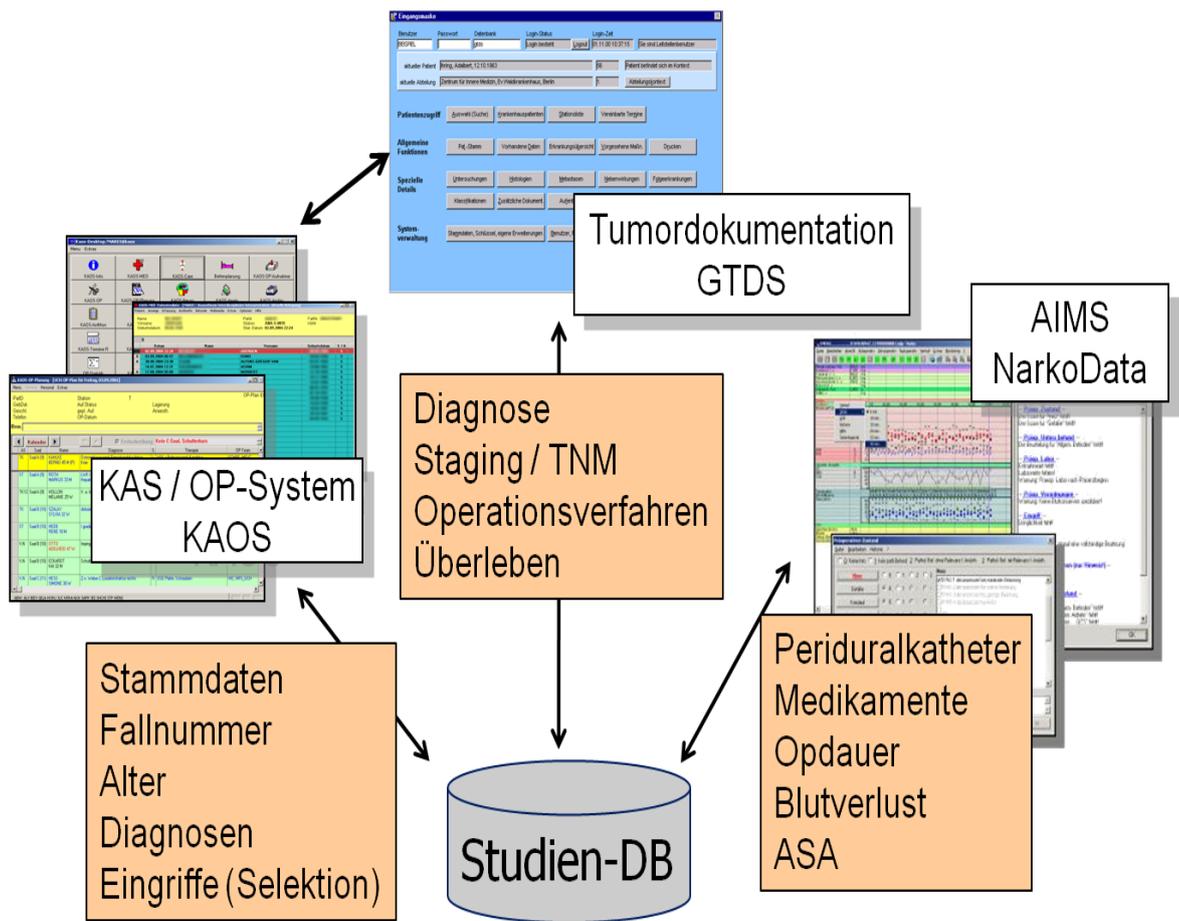


Abbildung 1: Aufbau einer Studiendatenbank

Die Zugehörigkeitsanalyse wurde mit der Software Easymap 9.2 der Firma Lutum und Partner, Bonn, Deutschland durchgeführt.

3.6 Statistik

Zur statistischen Auswertung der gesammelten Ergebnisse wurden folgende Verfahren angewendet.

- Deskriptive Statistik
- Überlebenskurven nach Kaplan-Meier [44]
- Log-Rank-Test zum Vergleich von Überlebenskurven
- Cox-Regression zur Schätzung von relativen Sterberisiken und zur multivariaten Analyse der Überlebenszeiten [54]

Die Durchführung der statistische Auswertung erfolgte mit der Software SPSS (Version 19, SPSS Inc., Chicago – Illinois, USA).

4 Ergebnisse

4.1 Basisdaten

Insgesamt wurden in dem Zeitraum vom 01.01.2003 bis zum 31.12.2009 925 Patienten an einem kolorektalem Karzinom operiert.

Nach Überprüfung aller Ausschlusskriterien kam man auf die absolute Zahl von 749 Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, davon 275 Frauen und 474 Männer. Bei 442 Patienten wurde der Eingriff mit und bei 307 ohne zusätzliche PDA durchgeführt.

Bei 369 Patienten befand sich der Tumor im Bereich des Colons, bei 110 im Rektosigmoid sowie bei 270 im Rektum. Wobei die Lokalisation im oberen Rektumdrittel dem Rektosigmoid zugeordnet wurde.

Ebenfalls gab es im Patientenkollektiv eine relativ homogene Altersverteilung.

Das Alter der Patienten war:

- ≤ 60 Jahre: 169 Patienten: 52 ohne PDA, 117 mit PDA
- 60-69 Jahre: 232 Patienten: 94 ohne PDA, 138 mit PDA
- 70-79 Jahre: 250 Patienten: 106 ohne PDA, 144 mit PDA
- ≥ 79 Jahre: 98 Patienten: 55 ohne PDA, 43 mit PDA

Da es sich bei der TNM-Klassifikation um die renommierteste und klinisch am meist verwendete Einteilung handelt, erfolgte ein Abgleich der Daten hinsichtlich der Verwendung einer PDA in Bezug auf die einzelnen Subgruppen der TNM-Klassifikation. (Tab. 1)

Tabelle 1: TNM-Klassifikation in Bezug zum PDA

pTNM	ohne PDA n (%)	mit PDA n (%)	insgesamt n (%)
pT0, -is, 1	39 (12.7)	36 (8.2)	75 (10.1)
pT2	55 (18.0)	82 (18.7)	137 (18.4)

pT3	152 (49.7)	237 (54.0)	289 (52.2)
pT4	60 (19.6)	84 (19.1)	144 (19.3)
pN1	179 (58.5)	232 (52.8)	411 (55.2)
pN2	73 (23.9)	98 (22.3)	171 (23.0)
pM0	243 (79.4)	342 (77.9)	585 (78.5)
pM1	63 (20.6)	97 (22.1)	160 (21.5)

Des Weiteren erfolgte eine Zuordnung hinsichtlich der UICC-Stadien in Abhängigkeit vom der zusätzlichen PDA. (Tab. 2)

Tabelle 2: UICC-Stadieneinteilung in Bezug zur PDA

UICC	ohne PDA n (%)	mit PDA n (%)	Insgesamt n (%)
0	5 (1.6)	5 (1.1)	10 (1.3)
I	75 (24.6)	91 (20.8)	166 (22.3)
IIA	76 (24.9)	112 (25.6)	188 (25.3)
IIB	15 (4.9)	15 (3.4)	30 (4.0)
IIIA	9 (3.0)	11 (2.5)	20 (2.7)
IIIB	42 (13.8)	62 (14.2)	104 (14.0)
IIIC	20 (6.6)	45 (10.3)	65 (8.7)
IV	63 (20.7)	97 (27.1)	160 (21.5)

Als Stör- bzw. weitere Einflussfaktoren wurden nicht nur tumorspezifische Einteilungen verwendet, sondern unter anderem auch die ASA-Klassifikation, die präoperativ in der Prämedikation durch die Anästhesie erhoben wurde. [46]

Zur Vereinfachung bilden die ASA-Klassifikationen eins und zwei sowie drei und vier jeweils eine gemeinsame Subgruppe. (Tab. 3).

Tabelle 3: ASA-Klassifikation im Bezug zur PDA

ASA	ohne PDA n (%)	mit PDA n (%)	Insgesamt n (%)
1	13 (4.2)	43 (9.7)	56 (7.5)
2	158 (51.5)	263 (59.5)	421 (56.2)
3	123 (40.1)	134 (30.3)	257 (34.3)
4	13 (4.2)	2 (0.5)	15 (2.0)
ASA 1-2	171 (55.7)	306 (69.2)	477 (63.7)
ASA 3-4	136 (44.3)	136 (30.8)	272 (36.3)

4.2 Untersuchungsergebnisse

4.2.1. Univariaten Analyse

Allgemein zeigt sich ein signifikant (log-rank $p=0,011$) längeres Langzeitüberleben in der Gruppe der zusätzlichen Periduralanästhesie ($n=442$) mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 62% zu 54% im Patientenkollektiv ohne PDK ($n=307$). (Abb. 2)

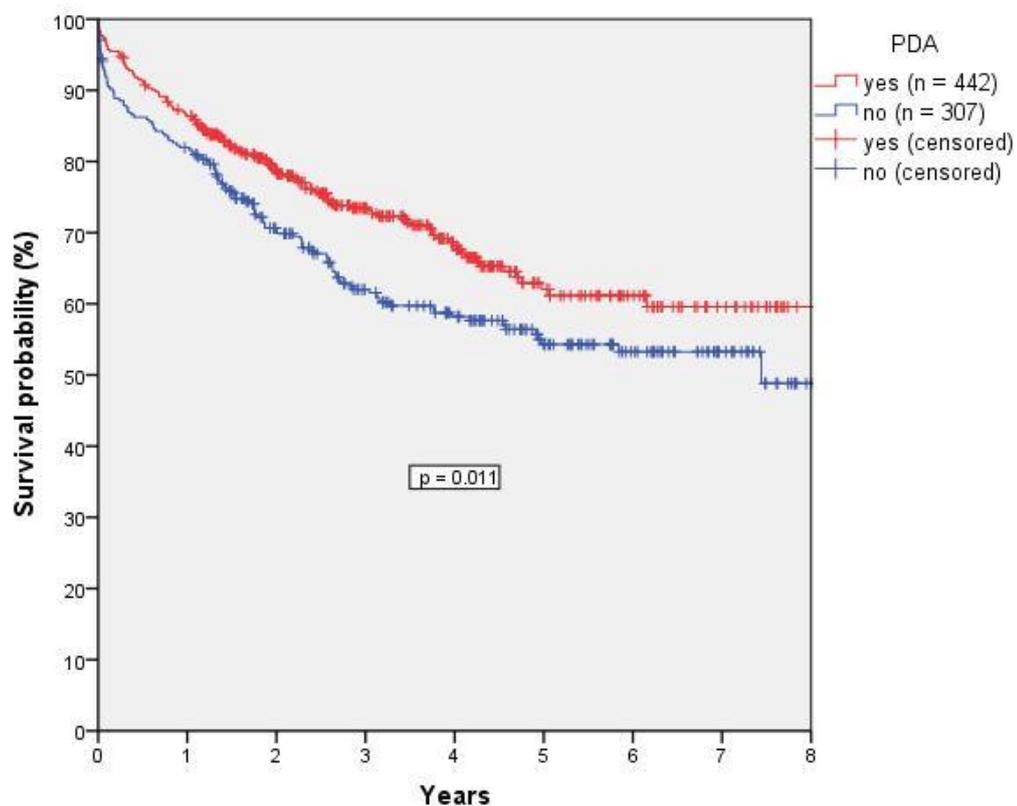


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve: mit und ohne PDA

Die Hazard Ratio in der PDA-Gruppe beträgt etwa 73%. Das ist gleichbedeutend mit einer Verringerung des relativen Sterberisikos um 27% bei Verwendung der zusätzlichen PDA. Die Berechnung erfolgte ohne Berücksichtigung einzelner möglicher Störfaktoren.

Weitere analoge univariante Analysen zeigen, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen ASA-Klassifikation, TNM-Stadium, Alter und Langzeitüberleben besteht.

Geschlecht, Zeitpunkt der Operation und Tumorlokalisierung haben sich in der univariaten Analyse als unabhängige Prognosefaktoren im Bezug auf das Langzeitüberleben dargestellt.

4.2.2 Multivariaten Analyse

Die Störfaktoren Alter, Grading, Tumorstadium und ASA-Klassifikation wurden individuell im Cox-Modell untersucht. Hierbei wurde jeweils eine Veränderung der Hazard Ratio zu Gunsten der PDA-Gruppe verzeichnet. Die Einbeziehung des Alters und der ASA-Klassifikation erhöhte die Hazard ratio auf 79%. Das Tumorstadium hingegen bewirkte eine Senkung auf 66%. Das Grading zeigte keinen erkennbaren Einfluss im Cox-Regressionsmodell. Zur weiteren Überprüfung der Ergebnisse der univariaten Analyse wurden die PDA und die relevanten Störfaktoren (Alter, Stadium, ASA-Klassifikation zusammengefasst) erneut in das Cox-Modell eingefügt. Für das Patientenkollektiv mit PDA beträgt die Hazard Ratio 76% bei $p = 0,031$. Das bedeutet, dass auch nach Einbeziehung der relevanten Störfaktoren eine signifikante Prognoseverbesserung hinsichtlich des Langzeitüberlebens in der Gruppe mit PDA gab.

Insgesamt existierte nur eine relevante Kombination zwischen der PDA und den Störfaktoren im Cox-Regressionsmodell. Mit $p = 0,054$ besteht eine beinahe signifikante Beziehung zwischen ASA-Klassifikation und PDA. Auch die Kaplan-Meier-Analyse zeigte eine verbesserte Überlebensprognose in der Subgruppe ASA 3-4 (Abb. 3) im Gegensatz zur Subgruppe ASA 1-2 (Abb. 4). Bei der die zusätzliche Verwendung einer PDA keinen nachweisbaren Effekt auf das Langzeitüberleben hat.

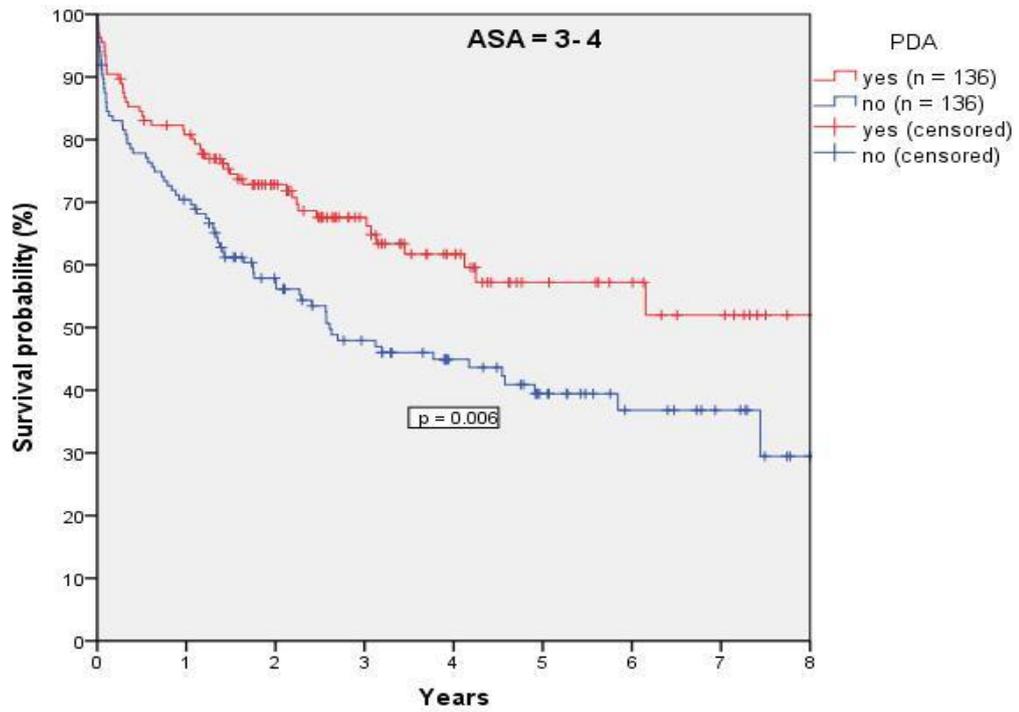


Abbildung 3 Kaplan-Meier-Kurve: mit und ohne PDA bei ASA 3-4

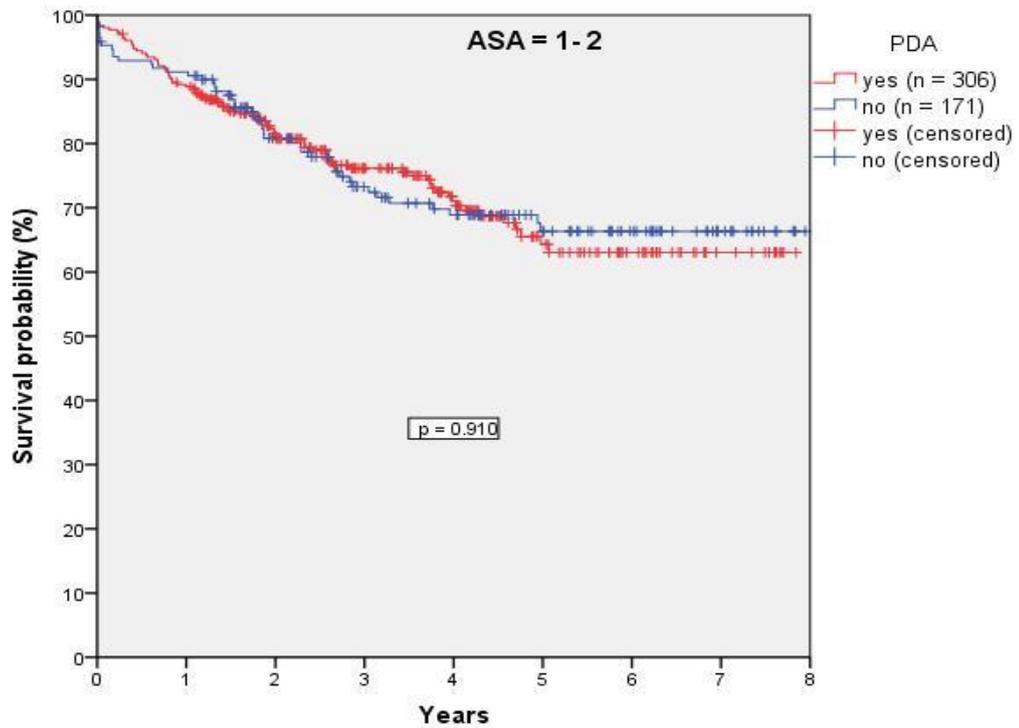


Abbildung 4 Kaplan-Meier-Kurve: mit ohne PDA bei ASA 1-2

4.3 Unerwartete Beobachtungen

Wie in den Abb. 3 und Abb. 4 bereits ersichtlich, gab es hinsichtlich der Einflussfaktoren die größte und beinahe signifikante Beziehung zwischen der PDA, der ASA-Klassifikation und dem Langzeitüberleben. Besonders die vorerkrankten Patienten der Subgruppe ASA 3-4 in der PDA-Gruppe zeigten ein verbessertes Langzeitüberleben (40% versus 57% 5-Jahres-Überleben mit und ohne PDA) im Gegensatz zu den Patienten der ASA-Klassifikation 1-2. Hier stellte sich isoliert kein positiver Effekt hinsichtlich der zusätzlichen Anästhesie und Analgesie dar. Den weiteren Einflussfaktoren konnte man wider Erwarten keinen signifikanten Einfluss nachweisen.

5 Diskussion

5.1 Diskussion der Ergebnisse

Das Ziel der Studie war, zu zeigen, ob die Kombination ITN und PDA einen positiven Effekt auf das Langzeitüberleben bei Patienten hat, die an einem kolorektalem Karzinom erkrankt sind und sich einer primären Tumorresektion unterzogen. Die Auswertungen mittels Kaplan-Meier-Überlebenskurven zeigen deutlich, dass Patienten hinsichtlich des 5-Jahres-Überlebens von einer zusätzlichen PDA profitieren. Im Gegensatz zu den Patienten, die isoliert in ITN operiert wurden und statt PDA periphere Opioide zur Analgesie erhielten. Ebenfalls wurde durch die Kaplan-Meier-Kurven ein signifikanter Überlebensvorteil bei den Patienten der ASA-Klassifikation 3-4 bei zusätzlicher PDA aufgezeigt. In der ASA-Klassifikation 1-2 hatte das ergänzende Anästhesieverfahren keinen Effekt auf das Langzeitüberleben. Wobei hierbei kritisch anzumerken ist, dass beide Subgruppen nicht gleichmäßig verteilt sind. Präoperativ gesündere Patienten (ASA 1-2) erhalten eher eine PDA (69,2%) als vorerkrankte mit der ASA-Einteilung 3-4 (30,8%). Kontraindikationen für die PDA wie zum Beispiel Sepsis, Gerinnungsstörungen, Antikoagulantientherapie, schwere Herz-Kreislauserkrankungen, Kreislaufinstabilität, neurologische Erkrankungen oder Infektionen im Bereich der Punktionsstelle sind natürlich in der Patientengruppe mit schweren Erkrankungen mit Leistungseinschränkung sowie schweren Erkrankungen mit vitaler Bedrohung häufiger zu finden als bei den gesünderen Patienten der Gruppen 1-2.

Des Weiteren wurde aufgezeigt, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen ASA-Klassifikation, TNM-Stadium, Alter und Langzeitüberleben besteht. Geschlecht, Zeitpunkt der Operation und Tumorlokalisierung haben sich als unabhängige Prognosefaktoren im Bezug auf das Langzeitüberleben dargestellt.

5.2 Stärken und Schwächen der Studie

Die Stärke der Studie ist die Größe des Patientenkollektives, welches in die Studie eingeschlossen werden konnte. Aufgrund des GTDS, des NarkoData und des KAOS war es möglich, auf 749 vollständige Datensätze zuzugreifen. Vergleichbare Studien weisen Patientenkollektive von 143 bis maximal 669 Patienten auf.

Die größte Schwäche dieser Datenanalyse ist, dass es sich um eine retrospektive Untersuchung handelt. Das heißt, sie erfüllt nicht vollständig die Anforderungen, die an eine klinische Studie gestellt werden. [30] Es gibt keine Randomisierung, ob ein Patient eine PDA bekommt oder nicht. Die Entscheidung hat in dieser Studie der betreuende Anästhesist präoperativ in Abhängigkeit von den allgemeingültigen Indikation und Kontraindikationen getroffen. Da es sich um eine retrospektive Datenanalyse handelt, konnte im Rahmen dieser Studie nur eine Aussage über das Langzeitüberleben aber nicht über ein mögliches Tumorrezidiv treffen, da dieses in unserer Datenbank nur sporadisch dokumentiert ist (falls eine erneute Operation oder eine anderer Therapie erforderlich wurde).

Obwohl es Standards für die Durchführung einer tumorresezierenden Operation oder für die Anlage einer PDA gibt, hängen beide Intervention stark von den manuellen Fertigkeiten der ausführenden Ärzte ab, anders als es bei einem standardisiertem, experimentellen Versuch möglich sein kann. Ein Kritikpunkt, der sich auch bei einer prospektiven Studie nicht verändern lässt.

5.3 Die Ergebnisse im Kontext anderer Studien

Das Ergebnis dieser Studie bestätigt, ergänzt und präzisiert Studien, die bereits zu diesem Themenkomplex durchgeführt wurden. Für den positiven Effekt der PDA wurden bereits einige Hypothesen mit unterschiedlichen Ansatzpunkten aufgestellt. [1,4,22,24,28,34,35]

Die erste Abwehr gegen maligne Tumorzellen ist bei jedem Individuum das Immunsystem auf zellulärer und humoraler Ebene. Eine besondere Rolle in der Immunabwehr von malignen bzw. veränderten Zellen spricht man den Natürlichen Killerzellen (NK) zu. NK habe die Funktion Tumorzellen und Zellen, die von intrazellulären Mikroorganismen befallen sind, anhand von Rezeptoren zu erkennen

und anschließend zu eliminieren. [32,44] Eine hohe präoperative Anzahl von NK scheint nach einer Untersuchung von Milasiene et al einen positiven Effekt auf das Überleben von Patienten mit Magen- und Kolorektalen Karzinomen zu haben, da Chirurgie, Anästhesie und Analgesie eine Hemmung der vorhandenen Immunfunktion verursachen und besonders eine Reduzierung der NK. [38]

Ebenfalls wird den peripheren Opioiden, die man bei fehlender PDA vermehrt intra- und postoperativ verabreicht, bereits in einer veröffentlichten Untersuchung aus den achtziger Jahren eine Suppression des Immunsystems über die Reduktion der NK unterstellt ebenso wie eine Förderung der Angiogenese von Tumorzellen. [17,18,47]

Weitere retrospektive Studien beschäftigten sich mit dem Langzeitüberleben oder der Rezidivrate bei Patienten, die aufgrund eines Mamma-, Prostata- Ovarialkarzinom oder Malignem Melanom operiert wurden. Auch hier zeigte sich ein positiver Effekt auf das Langzeitüberleben bzw. die Rezidivrate bei Verwendung einer zusätzlichen RA. Ebenfalls begründet mit der reduzierten Stressantwort des Immunsystems durch die zusätzliche RA, wozu auch die PDA gehört. [1,4,24,35]

Unsere Ergebnisse unterstützen die Theorien, dass es im intra- und postoperativen Verlauf zu einer vermehrten Suppression des vorhandenen Immunsystems auf unterschiedlichen Ebenen kommt und eine immunsupportive Wirkung der PDA eine Auswirkung auf das Langzeitüberleben hat. [2,3,5,6,8] Ebenfalls ein kausale Erklärung, warum besonders kranke und bereits immungeschwächte Patienten von einer ergänzenden PDA profitieren.

Christopherson et al beschreibt in seiner Untersuchung aus dem Jahre 2008 mit Patienten, die an einem kolorektalen Karzinom operiert wurden, dass es keinen Zusammenhang zwischen dem Outcome und einer zusätzlichen PDA-Versorgung gäbe. Vielmehr sei der limitierende und prognostische Faktor, das Vorhandensein von Fernmetastasen zum Zeitpunkt der Operation. Diese Aussage können wir mit unseren Daten widerlegen, da mit einem p-Wert =0,011 ein signifikanten Unterschied im Bezug auf das Langzeitüberleben in Abhängigkeit von der PDA existiert.

Sobald man sich mit der Operation bei kolorektalen Karzinomen auseinandersetzt, sollte man sich auch mit dem Bereich der Fast-Track-Chirurgie beschäftigen. Als Vorreiter fungierte Prof. Kehlet. Zu seinem Modell gehört neben vielen prä-, intra-

und postoperativen Maßnahmen die Anlage einer PDA zur Optimierung der Schmerztherapie. [31,36,40] Ziel ist es das operative Trauma zu minimieren und die Erholungsphase nach der Operation zu beschleunigen. Ein Punkt von dem ebenfalls besonders die älteren und vorerkrankten Patienten profitieren zu scheinen, da sich auch dadurch die typischen postoperativen Komplikationen wie z.B. Pneumonie, Thrombosen, Embolien, Myokardischämie und Darmatonie reduzieren lassen. [33, 41-43,50,51,55]

5.4 Bedeutung der Studie

Zur Behandlung der kolorektalen Karzinome existieren allgemeingültige AWMF-Leitlinien (S3-Guidelines- „colorectal cancer“ 2004/2008) hinsichtlich Diagnostik, Therapie und Tumornachsorge, die gemeinschaftlich von diversen Fachgesellschaften aufgestellt wurde. [37] Eine Gesellschaft aus dem Fachgebiet der Anästhesiologie ist dabei nicht vertreten. Wenn man die Ergebnisse dieser Studie betrachtet, sollte man diskutieren, die bereits existenten Leitlinien auch um eine Empfehlung zur Anästhesie zu ergänzen. Die Indikationsstellung zur Anlage einer zusätzlichen PDA, besonders bei vorerkrankten Patienten, wäre zu diskutieren, da diese am eindrucklichsten von dem ergänzenden Verfahren im Langzeitüberleben profitieren zu scheinen. [49]

5.5 Unbeantwortete und neue Fragestellungen / Ausblick

Das Ergebnis dieser Studie bringt mehrere unbeantwortete Fragen mit sich.

- Lässt sich das Ergebnis in einer prospektiven, randomisierten Studie validieren?
- Was ist eine mögliche Erklärung für den Effekt der PDA, besonders bei den vorerkrankten Patienten der ASA-Klassifikation 3 - 4?
- Hat die PDA einen Effekt auf ein mögliches Tumorrezidiv bzw. eine mögliche Metastasierung und nicht nur auf das Langzeitüberleben?

Um diese offenen Fragen zu beantworten, müssen mögliche Ursachen experimentell untersucht werden. Des Weiteren muss eine prospektive Multicenterstudie (wurde bereits begonnen) folgen, um an einem großen Patientenkollektiv den tatsächlichen Effekt auf das Langzeitüberleben zu betrachten. Ebenso wie die Frage nach dem Langzeitüberleben wäre die Frage nach der Häufigkeit eines Tumorrezidives interessant. Steht es vielleicht in Korrelation zum Langzeitüberleben?

6 Schlussfolgerung

Ziel der Studie war, zu zeigen, dass die Verwendung einer zusätzlichen PDA im Rahmen einer Tumoroperation bei kolorektalen Karzinomen einen Effekt auf das Langzeitüberleben dieser Patienten hat. Hinsichtlich des Langzeitüberlebens (5-Jahres-Überleben) wurde diese Hypothese bestätigt. Das Patientenkollektiv mit PDA hatte ein signifikant (log rank $p = 0,011$) besseres Langzeitüberleben und eine 5-Jahres-Überlebensrate von 64% im Gegensatz zu 55% ohne zusätzliche PDA. Besonders die vorerkrankten Patienten der ASA-Klassifikationen 3 und 4 scheinen am meisten von der Verwendung einer Periduralanästhesie zu profitieren. Bei ihnen erhöht sich der Wert des 5-Jahres-Überlebens mit PDA von 57% im Gegensatz zu 40% ohne zusätzliche PDA.

Mittlerweile gibt es diverse Studien mit unterschiedlichen Aussagen, ob eine PDA einen Effekt auf das Langzeitüberleben oder die Rezidivrate bei Tumorpatienten hat. Um eine validierte Aussage treffen zu können, müssen große prospektive Studien folgen. Schließlich ist das ein Themengebiet von hohem klinischem Interesse, da es sich bei den kolorektalen Karzinomen um die häufigste Tumorentität in Mitteleuropa handelt und mit einer zusätzlichen PDA das Langzeitüberleben dieser Patienten erhöht werden könnte. [39]

7 Zusammenfassung

Viele klinische und experimentelle Untersuchungen behaupten, dass die Regionalanästhesie einen positiven Effekt auf die Morbidität und Mortalität von Patienten hat, die an einem Karzinom operiert wurden. Ziel dieser Studie war es, zu zeigen, ob eine intra- und postoperative PDA das Langzeitüberleben von Patienten verbesserten, die an einem kolorektalen Karzinom primär operiert wurden.

Nach Zustimmung der Ethikkommission wurden alle Patienten mit einer operativen Versorgung eines kolorektalen Karzinoms im Zeitraum von Januar 2003 bis Dezember 2009 in die Studie eingeschlossen. Ausschlusskriterien waren Patienten mit kleinzelligen Karzinoiden, nach endoskopischer Tumorentfernung, bei unvollständigem Datensatz. Die Datenanalyse erfolgte vergleichend aus den Daten des GTDS sowie des AIMS (NarkoData). Die Patienten mit und ohne PDA wurden mit der Kaplan-Meier-Überlebenskurve und dem log-rank-Test auf das Langzeitüberleben verglichen. Zusätzlich wurde der Einfluss weiterer Einflussfaktoren in einer multivariaten Analyse untersucht.

Insgesamt wurden 749 Patienten eingeschlossen. Patienten mit PDA zeigten ein signifikant ($\log \text{rank } p=0,011$) besseres Langzeitüberleben sowie eine 5-Jahres-Überlebensrate von 64% zu 55%. In der multivariaten Analyse stellten sich Tumorstadium, Grading, Alter, Geschlecht, Lymphknotenstatus und PDA als unabhängige Faktoren heraus. Die Unterteilung nach ASA-Klassifikationen zeigte für die Patienten mit erhöhter Morbidität (3-4) ein signifikant besseres Langzeitüberleben, wenn sie eine PDA erhielten. ($\log\text{-rank } p=0,009$) In der Gruppe ASA 1-2 zeigte sich kein Effekt. Insgesamt verringerte sich das relative Sterberisiko für Patienten, die eine PDA erhielten, um 28%.

Die Studie deutet auf ein verbessertes Langzeitüberleben bei Patienten nach kolorektaler Tumorchirurgie mit PDA hin. Eine mögliche Erklärung wäre die reduzierte Immunsuppression aufgrund der bleibend hohen Anzahl NK. Ein weiterer Ansatz liegt im Konzept der Fast-Track-Chirurgie, wobei die PDA ein fester Bestandteil ist. Zur endgültigen Klärung müssen große prospektive Studien folgen.

8 Summary

A lot of animal and clinical studies affirm that regional anesthesia has a positive effect of PDA on morbidity and mortality after cancer surgery. But there doesn't exist any specifications about the long-term outcome after surgery for colorectal cancer.

All patients, who underwent an operation of their colorectal carcinoma between January 2003 and December 2009 in the teaching hospital of Giessen and they had general anesthesia with or without PDA were included. The GTDS and the AIMS were combined for one database and retrospective analyze. We made a univariate survival analysis and a multivariate cox regression analysis.

In consideration of criterions of exclusion 749 patients were included in the study. They were sectional into either with (n = 442) or without (n = 307) PDA. We noticed a significant long term survival benefit (p = 0.11) in the group with patients, who received PDA and general anesthesia. The 5-years-survival rate with PDA was about 62% versus 54% without PDA. The hazard rate is reduced by 27% in the collective with PDA.

Tumor stage, histological grading, nodal status, age, gender and PDA constitute to be autonomous prognostic factors at multivariate analysis. After including all interference factors, the survival benefit of the PDA remains significant (24%).

The subgroup analysis shows, that the patient with preoperative ASA 3-4 had an even more improved long-term survival when they achieved a PDA. The patients without pre-existing illness (ASA 1-2) didn't benefit from the additional PDA.

The retrospective study hypothesizes PDA as an independent positive variable for long-term survival of patients with surgery of colorectal carcinoma who underwent resection. Further prospective studies are urgently needed, due of the incidence of colorectal cancer in Central Europe.

9 Literaturverzeichnis

1. Gottschalk A, Sharma S, Ford J, Durieux ME, Tiouririne M. Review article: the role of the perioperative period in recurrence after cancer surgery. *Anesth Analg*. 2010;110(6):1636-43. Epub 2010/05/04.
2. Denis MG, Lipart C, Leborgne J, LeHur PA, Galmiche JP, Denis M, et al. Detection of disseminated tumor cells in peripheral blood of colorectal cancer patients. *Int J Cancer*. 1997;74(5):540-4. Epub 1997/11/14.
3. Rosendahl W, Schulz U, Teufel T, Irtel von Brenndorf C, Gupta D. Surgical stress and neuroendocrine responses in infants and children. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 1995;8(3):187-94. Epub 1995/07/01.
4. Schlagenhauff B, Ellwanger U, Breuninger H, Stroebel W, Rassner G, Garbe C. Prognostic impact of the type of anaesthesia used during the excision of primary cutaneous melanoma. *Melanoma Res*. 2000;10(2):165-9. Epub 2000/05/10.
5. Wada H, Seki S, Takahashi T, Kawarabayashi N, Higuchi H, Habu Y, et al. Combined spinal and general anesthesia attenuates liver metastasis by preserving TH1/TH2 cytokine balance. *Anesthesiology*. 2007;106(3):499-506. Epub 2007/02/28.
6. Bar-Yosef S, Melamed R, Page GG, Shakhar G, Shakhar K, Ben-Eliyahu S. Attenuation of the tumor-promoting effect of surgery by spinal blockade in rats. *Anesthesiology*. 2001;94(6):1066-73. Epub 2001/07/24.
7. Melamed R, Rosenne E, Shakhar K, Schwartz Y, Abudarham N, Ben-Eliyahu S. Marginating pulmonary-NK activity and resistance to experimental tumor metastasis: suppression by surgery and the prophylactic use of a beta-adrenergic antagonist and a prostaglandin synthesis inhibitor. *Brain Behav Immun*. 2005;19(2):114-26. Epub 2005/01/25.
8. Ben-Eliyahu S. The promotion of tumor metastasis by surgery and stress: immunological basis and implications for psychoneuroimmunology. *Brain Behav Immun*. 2003;17 Suppl 1:S27-36. Epub 2003/03/05.
9. Sacerdote P, Manfredi B, Bianchi M, Panerai AE. Intermittent but not continuous inescapable footshock stress affects immune responses and immunocyte beta-endorphin concentrations in the rat. *Brain Behav Immun*. 1994;8(3):251-60. Epub 1994/09/01.
10. Shavit Y, Martin FC, Yirmiya R, Ben-Eliyahu S, Terman GW, Weiner H, et al. Effects of a single administration of morphine or footshock stress on natural killer cell cytotoxicity. *Brain Behav Immun*. 1987;1(4):318-28. Epub 1987/12/01.
11. Antoni MH, Lutgendorf SK, Cole SW, Dhabhar FS, Sephton SE, McDonald PG, et al. The influence of bio-behavioural factors on tumour biology: pathways and mechanisms. *Nat Rev Cancer*. 2006;6(3):240-8. Epub 2006/02/25.
12. Kundu JK, Surh YJ. Inflammation: gearing the journey to cancer. *Mutat Res*. 2008;659(1-2):15-30. Epub 2008/05/20.
13. Lewis JW, Shavit Y, Terman GW, Nelson LR, Gale RP, Liebeskind JC. Apparent involvement of opioid peptides in stress-induced enhancement of tumor growth. *Peptides*. 1983;4(5):635-8. Epub 1983/09/01.
14. Yeager MP, Colacchio TA, Yu CT, Hildebrandt L, Howell AL, Weiss J, et al. Morphine inhibits spontaneous and cytokine-enhanced natural killer cell cytotoxicity in volunteers. *Anesthesiology*. 1995;83(3):500-8. Epub 1995/09/01.

15. Sacerdote P, Bianchi M, Gaspani L, Manfredi B, Maucione A, Terno G, et al. The effects of tramadol and morphine on immune responses and pain after surgery in cancer patients. *Anesth Analg.* 2000;90(6):1411-4. Epub 2000/05/29.
16. Beilin B, Shavit Y, Hart J, Mordashov B, Cohn S, Notti I, et al. Effects of anesthesia based on large versus small doses of fentanyl on natural killer cell cytotoxicity in the perioperative period. *Anesth Analg.* 1996;82(3):492-7. Epub 1996/03/01.
17. Ben-Eliyahu S, Page GG, Yirmiya R, Shakhar G. Evidence that stress and surgical interventions promote tumor development by suppressing natural killer cell activity. *Int J Cancer.* 1999;80(6):880-8. Epub 1999/03/13.
18. Gupta K, Kshirsagar S, Chang L, Schwartz R, Law PY, Yee D, et al. Morphine stimulates angiogenesis by activating proangiogenic and survival-promoting signaling and promotes breast tumor growth. *Cancer Res.* 2002;62(15):4491-8. Epub 2002/08/03.
19. Yeager MP, Procopio MA, DeLeo JA, Arruda JL, Hildebrandt L, Howell AL. Intravenous fentanyl increases natural killer cell cytotoxicity and circulating CD16(+) lymphocytes in humans. *Anesth Analg.* 2002;94(1):94-9, table of contents. Epub 2002/01/05.
20. Kurosawa S, Kato M. Anesthetics, immune cells, and immune responses. *J Anesth.* 2008;22(3):263-77. Epub 2008/08/08.
21. O'Riain SC, Buggy DJ, Kerin MJ, Watson RW, Moriarty DC. Inhibition of the stress response to breast cancer surgery by regional anesthesia and analgesia does not affect vascular endothelial growth factor and prostaglandin E2. *Anesth Analg.* 2005;100(1):244-9. Epub 2004/12/24.
22. Biki B, Mascha E, Moriarty DC, Fitzpatrick JM, Sessler DI, Buggy DJ. Anesthetic technique for radical prostatectomy surgery affects cancer recurrence: a retrospective analysis. *Anesthesiology.* 2008;109(2):180-7. Epub 2008/07/24.
23. Lin L, Liu C, Tan H, Ouyang H, Zhang Y, Zeng W. Anaesthetic technique may affect prognosis for ovarian serous adenocarcinoma: a retrospective analysis. *Br J Anaesth.* 2011;106(6):814-22. Epub 2011/03/26.
24. Christopherson R, James KE, Tableman M, Marshall P, Johnson FE. Long-term survival after colon cancer surgery: a variation associated with choice of anesthesia. *Anesth Analg.* 2008;107(1):325-32. Epub 2008/07/19.
25. Myles PS, Peyton P, Silbert B, Hunt J, Rigg JR, Sessler DI. Perioperative epidural analgesia for major abdominal surgery for cancer and recurrence-free survival: randomised trial. *BMJ.* 2011;342:d1491. Epub 2011/03/31.
26. Altmann U, Dudeck J. The Giessen Tumor Documentation System (GTDS)--review and perspectives. *Methods of information in medicine.* 2006;45(1):108-15. Epub 2006/02/17.
27. Benson M, Junger A, Quinzio L, Michel A, Sciuk G, Fuchs C, et al. Data processing at the anesthesia workstation: from data entry to data presentation. *Methods of information in medicine.* 2000;39(4-5):319-24. Epub 2001/02/24.
28. Liu SS, Block BM, Wu CL. Effects of perioperative central neuraxial analgesia on outcome after coronary artery bypass surgery: a meta-analysis. *Anesthesiology.* 2004;101(1):153-61. Epub 2004/06/29.
29. Tonnesen E, Wahlgreen C. Influence of extradural and general anaesthesia on natural killer cell activity and lymphocyte subpopulations in patients undergoing hysterectomy. *Br J Anaesth.* 1988;60(5):500-7. Epub 1988/04/01.

30. Schumacher M, Schulgen G.: Methodik klinischer Studien. Methodische Grundlagen der Planung, Durchführung und Auswertung, (Statistik und ihre Anwendungen) [Taschenbuch], Springer-Verlag 2006
31. Möllhoff T, Kress H-J, Tsompanidis K, Wolf C, Ploum P (2007) Fast-Track-Rehabilitation am Beispiel der Kolonchirurgie Anaesthesist. 56:713–728 DOI 10.1007/s00101-007-1213-x, Online publiziert: 4. Juli 2007, © Springer Medizin Verlag 2007.
32. Habermann RB, Ortaldo JR: Natural killer cells: their roles in defence against disease. *Science* 1981; 214: 24-30
33. Wallin G. Failure of epidural anesthesia to prevent postoperative paralytic ileus. *Anesthesiology* 1986;65:29
34. Rodgers A, Walker N, Schug S, McKee A, Kehlet H, van Zundert A, Sage D, Futter M, Saville G, Clark T, MacMahon S., Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trials, *BMJ*. 2000 Dec 16; 321(7275):1493
35. Exadaktylos Ak et al, Can anesthetic technique for primary breast cancer surgery affect recurrence or metastasis, *Anesthesiologie*, 2006 Oct; 105(04):660-04
36. Kehlet H., Fast-Track-Surgery, *Lancet* 2008 Mar 8; 371(9615):791-3.
37. W. Schmiegel, C. Pox, A. Reinacher-Schick, G. Adler, W. Fleig, U.R. Fçlsch, P. Fr_hmorgen, U. Graeven, W. Hohenberger, A. Holstege, T. Junginger, I. Kopp, T. K_hlbacher, R. Porschen, P. Propping, J.-F. Riemann, C. Rçdel, R. Sauer, T. Sauerbruch, W. Schmitt, H.-J. Schmoll, M. Zeitz, H.-K. Selbmann, S3-Guideline „Colorectal Cancer“ 2004/2008
38. Milasiene V, Stratilatovas E, Norkiene V. The importance of T-lymphocyte subsets on overall survival of colorectal and gastric cancer patients. *Medicina (Kaunas)* 2007; 43: 548–54
39. Hauser H Das kolorektalen Karzinom – Teil1: Epidemiologie, Präkanzerosen Primär- und Sekundärprävention, *Journal für Gastroenterologische und hepatologische Erkrankungen* 2004; 2(4), 6-11
40. Counihan T. C., Favuzza J, Fast Track Colorectal Surgery, *Clinics in colon an rectal surgery/Volume 22, Number 1, 2009*
41. Buggy D, Smith G, Epidural anesthesia an analgesie: better outcome after major surgery? *BMJ* 1999;319:530-1
42. Desmond C. Winter et al, Postoperative thoracic epidural anesthesia in gastrointestinal surgery: outcomes, quality of life und current controversies. *Current Drug Therapy*, 2007,2, 75-77
43. Carli F, Mayo N, Klubien K, Schricke T, Trudel J, Belliveau P. Epidural analgesia enhances functional exercise capacity and health-related quality of life after colonic surgery: results of a randomized trial. *Anaesthesiology* 2002; 97(3): 540-549
44. Benhaim P, Hunt TK: Natural resistance to infection: Leukocyte functions. *J Burns Care Rehabil* 1992;13:287-92
45. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric Estimation from Incomplete Observatios. *Journal of the American Statistical Association* 1958;53(282):457-81
46. American Society of Anesthesiologists. ASA Physical Status Classification. 2012.Ref Type: Internet Communication

47. Bovill JG. Surgery for cancer: does anesthesia matter? *Anesth Analg* 2010 Jun 1;110(6):1524-6
48. Page GG: Surgery-induced immunosuppression and postoperative pain management. *AACN Clin Issues* 2005; 16:301-8
49. Yeager MP, Glass DD, Neff RK, Brinck-Johnson T. Epidural anesthesia and analgesia in high-risk surgical patients. *Anesthesiology* 1987;66:729-36
50. Gauss et al. Cardioprotection by thoracic epidural anesthesia?: meta-analysis. *Anaesthesist* 2011 Oct;60(10):950-62
51. Zhou Q, Xiao W, Yun X. Epidural anaesthesia with goal-directed administration of ropivacaine improves haemodynamic stability when combined with general anaesthesia in elderly patients undergoing major abdominal surgery. *Anasth Intensiv Care*. 2013 Jan;41(1):82-9.
52. Gupta A, Björnsson A, Fredriksson M, Hallböök O, Eintrei C. Reduction in mortality after epidural anesthesia and analgesia in patients undergoing rectal but not colonic cancer surgery: a retrospective analysis of data from 655 patients in central Sweden. *Br J Anaesth*. 2011 Aug;107(2):164-70
53. Wolters U, Wolf T, Stützer H, Schröder T. ASA-classification and perioperative variables as predictors of postoperative outcome. *Br J Anaesth* 1996 Aug;77(2):217-22
54. Cox DR. Regression models and life tables. *J Royal Stat Soc Ser B* 1972;34:187-202
55. Yeager M, Glass D, Neff R, Brinck-Johnsen. Epidural anesthesia and analgesia in high-risk surgical patients. *Anesthesiology* 1987;66:729-36
56. Bovill JG. Surgery for cancer: does anesthesia matter? *Anesth Analg* 2010 Jun 1;110(6):657.
57. de Gramont A, Buyse M, Abrahantes JC, et al. Reintroduction of oxaliplatin is associated with improved survival in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25(22):3224-9.
58. Rengan R, Paty P, Wong WD, et al. Distal cT2N0 rectal cancer: is there an alternative to abdominoperineal resection? *J Clin Oncol* 2005; 23(22):4905-12.
59. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001; 345(9):638-46.
60. Francini G, Petrioli R, Lorenzini L, et al. Folinic acid and 5-fluorouracil as adjuvant chemotherapy in colon cancer. *Gastroenterology* 1994; 106(4):899-906.
61. Dube S, Heyen F, Jenicek M. Adjuvant chemotherapy in colorectal carcinoma: results of a meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 1997; 40(1):35-41.
62. AJCC cancer staging Manual. 2002; 6th edition.
63. Fischer SD, Bader, A.M., Sweitzer, B. Preoperative evaluation, Anesthesia 7th Edition. 2010:1002.

10 Anhang

10.1 Abkürzungen

AIMS	Anästhesie-Informationen-Management-System
ASA	American Society of Anesthesiologists
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
GTDS	Gießener Tumordokumentationssystem
ITN	Intubationsnarkose
KAS	Klinisches Arbeitsplatzsystem
NK	Natürliche Killerzellen
PDA	Periduralanästhesie
RA	Regionalanästhesie

10.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Aufbau einer Studiendatenbank.....	16
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve: mit und ohne PDA.....	21
Abbildung 3 Kaplan-Meier-Kurve: mit und ohne PDA bei ASA 3-4	23
Abbildung 4 Kaplan-Meier-Kurve: mit ohne PDA bei ASA 1-2	23

10.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: TNM-Klassifikation in Bezug zum PDA.....	18
Tabelle 2: UICC-Stadieneinteilung in Bezug zur PDA	19
Tabelle 3: ASA-Klassifikation im Bezug zur PDA	20

10.4 Danksagung

Mein größter Dank gilt Frau Dr. Julia Holler für die Vergabe des Promotionsthemas sowie für die intensive Betreuung.

Ich bedanke mich bei Prof. Padberg und Prof. Weigand. Ohne eine Kooperation zwischen beiden beteiligten Kliniken wäre die Ergebnisauswertung meiner Promotion nicht möglich gewesen.

Eine große Hilfe im Bereich der Statistik und bei der Erstellung der Vortragspräsentation war außerdem Dr. Burkhardt, Dr. Röhrig, Janko Ahlbrandt und Dr. Hecker.

Ebenfalls bedanke ich mich bei meinen Freunden und meiner Familie. Besonders ihr intensives Nachfragen hinsichtlich der Abgabe meiner Arbeit hat den „Endspurt“ nochmal beschleunigt.

10.5 Veröffentlichungen

05.-07. Mai 2012 : Deutscher Anästhesiecongress, Leipzig

Vortrag: „Periduralanästhesie in der Tumorchirurgie hat möglicherweise einen Effekt auf das Langzeitüberleben bei Patienten mit kolorektalem Karzinom - Eine Analyse von Daten aus dem Tumorregister und Anästhesieinformationsmanagement“

04.-06. Oktober 2012: 16. Chirurgische Forschungstage, Regensburg

Vortrag: „Peridural Analgesia may affect long-term survival in patients with cancer after Colorectal Surgery: A retrolective analysis of a prospective database“

Februar 2013: Annals of Surgery (Veröffentlichungsdatum noch unbekannt, schriftliche Zusage, dass das Paper nach Begutachtung durch die Reviewer akzeptiert wurde)

Holler J, Ahlbrand J, Burkhardt E, Gruss M, Röhrig R, Knapheide J, Hecker A, Padberg W, Weigand M: “Peridural Analgesia may affect long-term survival in patients with colorectal cancer after surgery: a retrolective analysis of a prospective database”



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

VVB LAUFERSWEILER VERLAG
STAUFENBERGRING 15
D-35396 GIESSEN

Tel: 0641-5599888 Fax: -5599890
redaktion@doktorverlag.de
www.doktorverlag.de

ISBN: 978-3-8359-6148-7



9 783835 196148 7