

Aus dem Fachbereich Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

betreut am
Zentrum der Chirurgie
Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie
Direktor: Prof. Dr. Wolf O. Bechstein

**The influence of age on the rate of closure of diverting loop ileostomy
following low anterior resection for rectal cancer**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Zahnmedizin
des Fachbereichs Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Amal Rhemouga

aus Frankfurt am Main

Frankfurt am Main, 2021

Dekan: Prof. Dr. Stefan Zeuzem
Referent: Prof. Dr. Guido Woeste
Korreferent/in: Prof. Dr. Jörg Trojan
Tag der mündlichen Prüfung: 08.04.2022

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung.....	1
Summary.....	3
Übergreifende Zusammenfassung	5
Einleitung.....	5
Material und Methoden	6
Ergebnisse und Diskussion	10
Übersicht der zur Veröffentlichung angenommenen Publikation	
The association of age with decline in renal function after low anterior resection and loop ileostomy for rectal cancer: a retrospective cohort prognostic factor study	19
Darstellung des eigenen Anteils	29
Figures and Tables.....	30
References	40
Curriculum vitae	44
Schriftliche Erklärung	45

Der Zusammenhang zwischen dem Patientenalter und Abnahme der Nierenfunktion nach tiefer anteriorer Rektumresektion und doppelläufiger protektiver Ileostomie beim Rektumkarzinom: eine retrospektive Kohorten-Prognosefaktor-Studie

Amal Rhemouga, Stefan Buettner, Wolf O. Bechstein, Guido Woeste und Teresa Schreckenbach

Zusammenfassung

Ziel dieser Studie ist es zu untersuchen, ob ältere Patienten nach Anlage und Rückverlagerung eines doppelläufigen protektiven Ileostomas nach tiefer anteriorer Rektumresektion (TARR) beim Rektumkarzinom im Vergleich zu jüngeren Patienten eine Verschlechterung ihrer Nierenfunktion erleiden. Ein doppelläufiges Ileostoma wird zum Schutz der Anastomose bei einer TARR angelegt, die Notwendigkeit wird aber in der Literatur kontrovers diskutiert. Zwar können durch die Anlage eines Ileostomas lebensbedrohliche Komplikationen durch eine Anastomoseninsuffizienz verhindert werden, jedoch bringt das Stoma selbst eine erhebliche Morbidität mit sich. Die häufigsten Komplikationen der Anlage eines Ileostomas sind neben lokalen Hautreizungen eine Dehydrierung mit Notwendigkeit der stationären Wiederaufnahme, bis hin zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion mit einem akuten Nierenversagen. Die Studie stellt die Hypothese auf, dass ein zunehmendes Alter der Patienten ein signifikanter Prognosefaktor für eine Verschlechterung der Nierenfunktion ist, dargestellt durch den Anstieg des Serumkreatinins und der Abnahme der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) bei Patienten, die sich einer TARR mit Anlage eines Ileostomas unterziehen.

Die erstellte und analysierte Datenbank erfasste insgesamt 258 Patienten, welche zwischen Januar 2003 und Dezember 2013 eine tiefe anteriore Rektumresektion erhalten hatten. Von diesen Patienten wurde bei 151 Patienten eine Ileostomaanlage durchgeführt. Für die deskriptiven Analysen wurde das Alter der Patienten bei 65 Jahren dichotomisiert: Gruppe A (< 65 Jahre, n = 79) und Gruppe B (≥ 65 Jahre, n = 72).

Mit einer multivariaten linearen Regressionsanalyse wurden prognostische Faktoren für eine Verschlechterung des Serumkreatinins und der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) 3 Monate nach der Ileostoma-Rückverlagerung ermittelt.

Hierzu wurde das Serumkreatinin sowie die eGFR zu zwei verschiedenen Zeitpunkten extrahiert: (1) Tag der Aufnahme ins Krankenhaus vor TARR (T_0) und (2) 3 Monate nach Rückverlagerung des Ileostomas (T_1). Das Serumkreatinin zum Zeitpunkt T_0 war in Gruppe B signifikant höher ($P = 0,04$). Dementsprechend war die eGFR bei T_0 in Gruppe B im Vergleich zu Gruppe A signifikant niedriger ($P < 0,001$). Die multivariate Analyse zeigte, dass Alter und Serumkreatinin zum Zeitpunkt T_0 signifikante Prognosefaktoren für eine Reduktion der eGFR und eine Erhöhung des Serumkreatinins zum Zeitpunkt T_1 waren (Serumkreatinin: $p < 0,001$; eGFR: $p = 0,001$).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Anlage eines protektiven Ileostomas bei älteren Patienten zu einer langfristigen Reduktion der Nierenfunktion führen kann. Dies sollte bei der Vorbereitung und Planung für eine TARR bei älteren Patienten berücksichtigt und mit dem Patienten thematisiert werden. Von der Verschlechterung der Nierenfunktion abgesehen, ergab sich sonst kein Unterschied in der postoperativen Morbidität zwischen älteren und jüngeren Patienten.

TARR: Tiefe Anteriore Rektum Resektion, eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (e= estimated)

The association of age with decline in renal function after low anterior resection and loop ileostomy for rectal cancer: a retrospective cohort prognostic factor study

Amal Rhemouga, Stefan Buettner, Wolf O. Bechstein, Guido Woeste and Teresa Schreckenbach

Summary

This study aimed to investigate if older patients are prone to a decline in kidney function following the creation and closure of diverting loop ileostomy (DLI) after low anterior resection (LAR) for rectal carcinoma versus younger patients. DLI is often performed for protection of the anastomosis along with LAR, but the necessity for DLI creation remains controversial. While DLI creation seems to protect patients from the life-threatening complications of anastomotic leakages after LAR, it can also lead to complications such as dehydration, and worsening of preexisting kidney disease.

The study hypothesizes, that an increasing age is a significant prognostic factor for an increase of serum creatinine (SCr) and therefore for a decreasing of estimated glomerular filtration rate (eGFR) in patients undergoing LAR with creation of DLI.

This retrospective cohort study was performed at a single tertiary care center using a database including 151 patients who underwent LAR with DLI due to a rectal carcinoma between January 2003 and December 2013. For the descriptive analyzes patients age was dichotomized at age 65 years: Group A (< 65 years, n = 79) and Group B (\geq 65 years, n = 72). For 123 (82%) patients undergoing DLI reversal prognostic factors for an impairment of serum creatinine (SCr) and estimated glomerular filtration rate (eGFR) 3 months after DLI reversal was analyzed using a multivariate linear regression analysis. For analyzing the influence of age on the decline in kidney function 3 months after DLI reversal, the SCr was extracted at the two different time points: (1) admission day to hospital before LAR (T_0) and (2) 3 months after DLI reversal (T_1). SCr samples on T_0 was defined as baseline SCr. SCr before LAR at T_0 was significant higher in Group B ($P=0.04$).

Accordingly, the eGFR at T₀ in group B was significantly lower ($P < 0.001$) compared to Group A. No patients underwent hemodialysis after LAR or DLI reversal. Age and SCr at T₀ predicted statistically significant an increase in SCr ($P < 0.001$) and eGFR ($P = 0.001$) three months after DLI reversal.

In summary, DLI creation along with LAR for rectal cancer may result in a long-term reduction of eGFR in older patients. This aspect should be considered carefully while planning LAR with loop ileostomy in older patients. Apart from this, patients do not have a higher morbidity after creation and closure of DLI resulting from LAR regardless their age.

Abbreviations

DLI: Diverting loop ileostomy, LAR: Low anterior resection, SCr: Serum creatinine, eGFR: Estimated glomerular filtration rate

Übergreifende Zusammenfassung

Einleitung

Bei Patienten mit Rektumkarzinomen wird die tiefe anteriore Rektumresektion (TARR) häufig mit einem doppelläufigen protektiven Ileostoma zum Schutz der Anastomose durchgeführt. Gründe hierfür sind unter anderem eine hohe Anastomoseninsuffizienzrate von bis zu 28% nach einer tiefen anterioren Rektumresektion¹. Obwohl die Anlage eines protektiven Ileostoma die Anastomoseninsuffizienz nicht verhindert, reduziert sie jedoch septische Komplikationen, das Risiko einer erneuten Operation und lebensbedrohliche Komplikationen^{2, 3}. Die Anlage eines protektiven Ileostoma wird normalerweise in der Annahme durchgeführt, dass die Rückverlagerung nach kurzer Zeit erfolgen kann, da das Stoma selbst eine erhebliche Morbidität mit sich bringt⁴. Neben einem negativen Einfluss auf die Lebensqualität des Patienten können temporäre Stomata zu stomabedingten Komplikationen wie lokalen Hautirritationen, Darmverschluss oder Dehydrierung führen bis hin zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion mit einem akuten Nierenversagen^{5, 6}.

Patienten befürchten ein permanentes Stoma und Chirurgen die Entwicklung einer Ileostomie mit hoher Fördermenge gefolgt von einer schweren Nierenfunktionsstörung⁷. Die Notwendigkeit einer stationären Wiederaufnahme nach Anlage eines doppelläufigen protektiven Ileostoma beträgt bis zu 30 % und die meisten Wiederaufnahmen sind mit Dehydrierung verbunden^{5, 8}. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kann diese Rate sogar noch höher sein⁹. Darüber hinaus ist die Ileostomarückverlagerung mit einem Risiko von bis zu 20 % für postoperative Komplikationen verbunden^{4, 10} und daher die routinemäßige Anlage eines protektiven Ileostoma nach tiefer anteriorer Rektumresektion umstritten.

Das Ziel dieser Studie ist es zu untersuchen, ob ältere Patienten nach Anlage und Rückverlagerung eines doppelläufigen protektiven Ileostomas nach tiefer anteriorer Rektumresektion (TARR) beim Rektumkarzinom im Vergleich zu jüngeren Patienten eine Verschlechterung ihrer Nierenfunktion erleiden. Die Studie stellt die Hypothese auf, dass ein zunehmendes Alter der Patienten, die

sich einer TARR mit Anlage eines Ileostomas unterziehen, ein signifikanter Prognosefaktor für eine Verschlechterung der Nierenfunktion ist, dargestellt durch den Anstieg des Serumkreatinins (SCr) und der Abnahme der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR). Ein weiterer Aspekt der Untersuchung ist der Einfluss des Patientenalters auf die Rückverlagerungsrate des Ileostoma.

Material und Methoden

Diese retrospektive Studie wurde in der Klinik für Allgemein- und Visceralchirurgie der Goethe-Universität Frankfurt durchgeführt.

Die Daten aller Patienten, die sich in der Zeit von Januar 2003 bis Dezember 2013 der Operation eines Rektumkarzinoms mit tiefer anteriorer Resektion (TARR) unterzogen haben, wurden erhoben und analysiert. Die erstellte Datenbank erfasste insgesamt 258 Patienten. Eingeschlossen wurden 151 Patienten, bei denen eine TARR mit protektiver doppelläufiger Ileostomaanlage durchgeführt wurde.

Ausschlusskriterien waren die abdominoperineale Rektumresektion (APR), das Verfahren nach Hartmann, die Resektion mit doppelläufigem Colostoma und die Resektion ohne Stoma. Die Patientencharakteristika wurden aus den elektronischen Krankenakten erhoben und mithilfe einer speziellen Datenbank des University Cancer Center (UCT) wurden zusätzlich die Überlebensdaten der Patienten erfasst.

Für die deskriptiven Analysen wurde das Alter der Patienten bei 65 Jahren dichotomisiert: Gruppe A (< 65 Jahre, n = 79) und Gruppe B (≥ 65 Jahre, n = 72).

Eine ROC-Analyse (Receiver-Operating-Characteristics) wurde durchgeführt, um die Altersschwelle der Patienten zu ermitteln. Es gab jedoch keine Schwelle mit einer akzeptablen Sensitivität und Spezifität für einen Altersgrenzwert. In einer aktuellen Übersichtsarbeit von Hewitt et al. verwendeten die meisten der eingeschlossenen qualitativ hochwertigen Studien einen Grenzwert von 65 Jahren, um die ältere Bevölkerung zu definieren, da die Häufigkeit von Gebrechlichkeit in der Patientengruppe, die ≥ 65 Jahre alt ist, um 25% erhöht ist und die höchste Inzidenz aller Altersgruppen aufweist¹². Daher wurde

angenommen, dass diese Kategorie für die Dichotomisierung geeignet ist, und die Patienten wurden in die folgenden zwei Altersgruppen eingeteilt: Gruppe A (<65 Jahre) und Gruppe B (\geq 65 Jahre).

Zur Definition der Baseline und der analysierten Variablen wurden die Patienten- und Tumoreigenschaften aus der Datenbank entnommen, einschließlich demographischer Merkmale, Klassifizierung des körperlichen Zustands gemäß der American Society of Anesthesiology (ASA) und des initialen Tumorstadiums gemäß der Union for International Cancer Control (UICC; Version 2010). Zu den Komorbiditäten gehörten koronare Herzerkrankungen, chronisch obstruktive Lungenerkrankungen (COPD), chronische Nierenerkrankungen (CKD) und Diabetes mellitus.

Die neoadjuvante Behandlung wurde als Chemo- und/oder Strahlentherapie vor der Tumorresektion definiert. Als adjuvante Therapie wurde jede Chemo- oder Strahlentherapie nach rektaler Resektion definiert. Dies umfasste Chemotherapien unter Verwendung von 5-Fluorouracil oder Oxaliplatin, Folinsäure und 5-Fluorouracil (FOLFOX) oder Folinsäure, 5-Fluorouracil und Irinotecan (FOLFIRI) und Capecitabin. Strahlentherapien waren klassische 50,4 Gy Strahlentherapie oder 5 \times 5 Gy Strahlentherapie¹³.

Die Baseline war das Datum der Rektumresektion, und das Ende der Nachuntersuchung war das Datum des Todes oder das letzte Datum, an dem der Patient bekanntermaßen noch am Leben war. Eine verzögerte Ileostomarückverlagerung wurde als Rückverlagerung nach mehr als 120 Tagen definiert. Das Gesamtüberleben (Overall Survival; OS) war definiert als die Zeit zwischen dem Datum der Rektumresektion und dem Datum des Todes.

Alle Operationsnotizen der chirurgischen Eingriffe wurden genau geprüft hinsichtlich der Durchführung einer tiefen anterioren Rektumresektion. Die TARR wurde als totale mesorektale Exzision (TME) als offener oder laparoskopischer Eingriff durchgeführt. Bei den Anastomosentypen handelte es sich um End-to-End-, Side-to-End-, J-Pouch- und koloanale Anastomosen in Abhängigkeit vom ausführenden Chirurgen und der Lokalisation des rektalen Tumors.

Das doppelläufige Ileostoma wurde je nach Präferenz des Chirurgen als funktionelle End-zu-End-Anastomose mit einer fortlaufenden Naht oder als Seit-zu-End-Anastomose mit einem Klammernahtgerät durchgeführt¹⁴. Die Ileostomarückverlagerung sollte idealerweise innerhalb von 4 Monaten nach TARR erfolgen^{6,30}.

Postoperative Komplikationen und Re-Interventionen wurden erfasst und anhand des Clavien-Dindo-Klassifikationssystems überprüft und eingestuft¹⁵. Geringfügige Komplikationen wurden als Grad 1 oder 2 kategorisiert, während schwerwiegende Komplikationen als Grad 3 oder höher kategorisiert wurden.

Die Nierenfunktion wurde anhand der Serumkreatininwerte (mg/dl) zu den folgenden fünf verschiedenen Zeitpunkten extrahiert: 1) vor der TARR (T_0); 2) höchster Wert zwischen TARR und Rückverlagerung nach der Entlassung aus dem Krankenhaus nach TARR (T_1); 3) direkt vor Ileostomarückverlagerung (T_2); 4) nach Rückverlagerung vor der Entlassung (T_3); und 5) 3 Monate nach Ileostomarückverlagerung (T_4).

Für alle fünf Zeitpunkte wurde die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) aus der Datenbank unter Verwendung des CKI-EPI-Algorithmus (Chronic Kidney Disease Epidemiology Study) berechnet.

Unter Verwendung der Richtlinien zur Verbesserung der globalen Ergebnisse bei Nierenerkrankungen wurde die chronische Nierenerkrankung (Chronic Kidney Disease; CKD) in die folgenden fünf Stufen eingestuft: Grad 1, normale oder hohe eGFR; Grad 2, leicht verringerte eGFR; Grad 3, mäßig bis stark vermindert; Grad 4, stark verminderte eGFR; und Grad 5, Nierenversagen.

Die primären Endpunkte der Studie waren die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) zu den fünf verschiedenen Zeitpunkten und die postoperative Morbidität. Sekundäre Endpunkte waren die Zeit bis zur Stoma-Rückverlagerung und das Gesamtüberleben gemessen vom Ausgangswert.

Mit einer multivariaten linearen Regressionsanalyse wurden prognostische Faktoren für eine Verschlechterung des Serumkreatinins und der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) 3 Monate nach der Ileostoma-Rückverlagerung ermittelt.

Hierzu wurde das Serumkreatinin sowie die eGFR zu zwei verschiedenen Zeitpunkten extrahiert: (1) Tag der Aufnahme ins Krankenhaus vor TARR (T_0) und (2) 3 Monate nach Rückverlagerung des Ileostomas (T_1). Das Serumkreatinin zum Zeitpunkt T_0 war in Gruppe B signifikant höher ($P = 0,04$). Dementsprechend war die eGFR bei T_0 in Gruppe B im Vergleich zu Gruppe A signifikant niedriger ($P < 0,001$). Die multivariate Analyse zeigte, dass das Alter (Serumkreatinin T_1 : $p = 0,009$; eGFR T_1 : $p = 0,020$) und das Serumkreatinin (Serumkreatinin T_1 : $p = 0,001$; eGFR T_1 : $p < 0,001$) zum Zeitpunkt T_0 signifikante Prognosefaktoren für eine Reduktion der eGFR und eine Erhöhung des Serumkreatinins zum Zeitpunkt T_1 waren.

Alle statistischen Analysen wurden mit dem International Business Machines Corporation (IBM) Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) für Windows (Version 22.0; IBM, Chicago, IL, USA) durchgeführt. Kategoriale Variablen werden als Häufigkeiten und Prozentsätze dargestellt, kontinuierliche Variablen als Mittelwert und Standardabweichung (SD).

Kategoriale Variablen wurden je nach Bedarf mit dem Chi-Quadrat-Test (χ^2) oder dem exakten Fisher-Test verglichen. Das Pearson-Chi-Quadrat, die Freiheitsgrade (df) und Cramers V werden in allen Tabellen angezeigt. Kontinuierliche Variablen wurden mit einem Student's t-Test oder dem Wilcoxon signed-rank-Test für nicht-parametrische Variablen verglichen. $P < 0,05$ wurde für alle Tests als statistisch signifikant angesehen.

Faktoren, die mit einer verzögerten Ileostomarückverlagerung und einem Rückgang verbunden sind, wurden unter Verwendung einer logistischen Regressionsanalyse bewertet. Für alle Variablen wurde eine logarithmische Regressionsanalyse mit einer Variablen durchgeführt. Für die multivariable Analyse wurden Variablen mit einem P-Wert $< 0,05$ verwendet.

Das Gesamtüberleben (OS) wurde mithilfe einer Kaplan-Meier-Überlebensanalyse geschätzt und die Zeit bis zum Tod in Monaten gemessen.

Ergebnisse und Diskussion

Zwischen Januar 2003 und Dezember 2013 wurden 258 Patienten in der Klinik für Allgemein- und Visceralchirurgie der Goethe Universität Frankfurt aufgrund eines Rektumkarzinoms operiert, von denen 151 Patienten in diese Studie eingeschlossen wurden. Sie hatten ein Durchschnittsalter von 62 (SD, 11) Jahren mit einem Bereich von 24 bis 90 Jahren. Die Patienten wurden in zwei Gruppen eingeteilt: Gruppe A (<65 Jahre) und Gruppe B (\geq 65 Jahre). Gruppe A umfasste 79 Patienten und Gruppe B 72 Patienten. In Gruppe B gab es eine signifikant höhere Anzahl von Patienten mit Diabetes mellitus ($P = 0,02$) und koronarer Herzkrankheit ($P = 0,002$) als in Gruppe A. Bei den chronischen Nierenerkrankungen (chronic kidney disease; CKD) zeigte Gruppe B eine signifikant höhere Anzahl von Patienten mit CKD-Grad 2 und höher als Gruppe A ($P < 0,001$). Es gab keinen Unterschied zwischen neoadjuvanten Behandlungsschemata zwischen den Gruppen. Im Vergleich zu Gruppe A erhielten jedoch signifikant weniger Patienten in Gruppe B eine adjuvante Behandlung ($P = 0,001$). Tabelle 1 zeigt die Patienten- und Tumoreigenschaften.

Chirurgie und postoperative Komplikationen der TARR

Die mittlere Operationszeit der Rektumresektion für alle Patienten betrug 240 (SD 80) Minuten. Der durchschnittliche Krankenhausaufenthalt betrug siebzehn (SD 11) Tage. Die Mortalität im Krankenhaus betrug 0,7%. Bei 34 Patienten (22,5%) traten schwerwiegende Komplikationen auf. Eine postoperative Anastomoseninsuffizienz trat bei vierzehn Patienten (9,3%) auf. Von diesen Patienten wurden sechs (42,9%) erneut operiert, fünf (35,7%) hatten eine intraluminale Unterdruck-Wundbehandlung, einer (7,1%) erhielt eine postoperative interventionelle Drainage und zwei (14,3%) benötigten keine weitere Behandlung. Bei zwölf Patienten (7,9%) musste eine Re-Laparotomie durchgeführt werden. Gründe dafür waren folgende: Sechs (50,0%) hatten eine Anastomoseninsuffizienz, zwei (16,7%) hatten eine Fasziendehiszenz, einer (8,3%) hatte einen Bauchwandabszess, einer (8,3%) hatte eine Dünndarmobstruktion, eine (8,3%) entwickelte eine rektovaginale Fistel und einer (8,3%) hatte eine negative Re-Laparotomie.

Es gab einen Unterschied in der Art der Anastomose zwischen den Gruppen. Gruppe A erhielt signifikant mehr koloanale Anastomosen als Gruppe B. Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen für postoperative Komplikationen.

Tabelle 2 zeigt chirurgische Details und postoperative Komplikationen nach TARR.

Stationäre Wiederaufnahme und Zeit bis zur Ileostomarückverlagerung

26 Patienten (21,3%) mussten wegen postoperativer Komplikationen wieder stationär aufgenommen werden, es gab jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen für postoperative Komplikationen ($P = 0,296$).

Die Gründe für die stationäre Wiederaufnahme waren folgende: acht (5,3%) Patienten mit Hochleistungsstomata mit Dehydratation, vier (2,6%) Patienten mit Verstopfung, vier (2,6%) Patienten mit Analstenose, drei (2,0%) Patienten mit prä-sakralem Abszess und sechs (4,0%) Patienten mit Fistelentwicklung. Drei (2,0%) Patienten hatten lokale Probleme mit DLI wie Schmerzen oder Hautreizungen, und vier (2,6%) Patienten hatten andere Probleme.

Die mittlere Dauer zwischen der tiefen anterioren Resektion und der Ileostoma-Rückverlagerung betrug 160 (SD 137) Tage. Auch hier gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ($P = 0,84$). Achtundfünfzig (47,8%) Patienten erhielten innerhalb der erwarteten 4 Monate eine Rückverlagerung.

Vier (2,6%) Patienten wurden vor der Operation einer rektalen Dilatation unterzogen ($P = 0,62$), und vier (2,6%) Patienten erhielten aufgrund der geringen Schließmuskelfunktion ($P = 0,35$) ein Biofeedback-Training. Alle Patienten, die Biofeedback erhielten, wurden nach der Therapie einem Ileostoma-Verschluss unterzogen.

Chirurgie und postoperative Komplikationen nach Ileostomarückverlagerung

Einhundertdreiundzwanzig (82%) Patienten unterzogen sich einer Ileostoma-Rückverlagerung. Die mittlere Operationszeit betrug 85 (SD 53) Minuten. Der

durchschnittliche Krankenhausaufenthalt betrug 10 (SD 14) Tage. Bei sechs (4,0%) Patienten traten schwerwiegende postoperative Komplikationen auf. Es gab aber keinen Unterschied in der postoperativen Morbidität im Vergleich der beiden Altersgruppen. Zehn Patienten wurden in Zusammenhang mit anderen Operationen einer Stoma-Umkehr unterzogen (sieben Patienten aufgrund einer partiellen Leberresektion, um Metastasen zu entfernen, und drei Patienten mit anderen chirurgischen Eingriffen).

Bei 26 (17,3%) Patienten wurde keine Ileostoma-Rückverlagerung durchgeführt. Der Hauptgrund dafür bei 11 (7,3%) Patienten war das Fortschreiten des Primärtumors (Entwicklung von Metastasen oder Lokalrezidiven). Fünf (3,3%) Patienten zeigten nach der Resektion eine unzureichende Schließmuskelfunktion. Drei (2,0%) lehnten eine Umkehroperation ab. Bei einem (0,7%) Patienten ist nicht bekannt, ob ein Ileostoma-Verschluss durchgeführt wurde.

Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen.

Weitere Einzelheiten finden Sie in Tabelle 3.

Nierenfunktion

Die Nierenfunktion betreffend, hatte zum Zeitpunkt T₀ Gruppe B signifikant mehr Patienten mit CKD ≥ 2 (P <0,001), einen signifikant höheren Serumkreatininspiegel (P = 0,04) und eine niedrigere eGFR (P <0,001) im Vergleich zu Gruppe A.

Für Gruppe B blieb eGFR signifikant niedriger bei T₄ im Vergleich zu eGFR bei T₀ (P = 0,003).

Für die Serumkaliumspiegel wurden keine signifikanten Unterschiede zu den 5 verschiedenen Zeitpunkten zwischen den Gruppen gefunden: T₀) P = 0,875, T₁) P = 0,100, T₂) P = 0,838; T₃) P = 0,243 und T₄) P = 0,737.

Tabelle 4 und die Abbildung 2 zeigen die Einzelheiten zur CKD-Entwicklung, zum Serumkreatinin, zum Serumkalium und zur eGFR.

Logistische Regressionsanalysen für verzögerte und abgelehnte Rückverlagerungen

Eine univariable logistische Regressionsanalyse für Faktoren, die die verzögerte Rückverlagerung (> 120 Tage) des protektiven doppelläufigen Ileostoma beeinflussen, wurde durchgeführt. Die adjuvante Chemotherapie war der einzige Faktor, der eine Verzögerung der Umkehroperation beeinflusste ($P = 0,003$).

Weitere Details sind in Tabelle 5 gezeigt.

Eine univariable logistische Regressionsanalyse für Faktoren, die die Ablehnung der Ileostoma-Rückverlagerung beeinflussen, ergab, dass UICC-Stadium 4 ($P = 0,039$) und eine postoperative Anastomoseninsuffizienz nach TARR ($P = 0,046$) Risikofaktoren waren. Beide Faktoren blieben in einer multivariablen logistischen Regressionsanalyse unabhängige Risikofaktoren. (Tabelle 6)

Überleben

Das Überleben aller Patienten betrug 122 (95% CI, 107–137) Monate. Es war in Gruppe A (127 Monate; 95% CI, 112–143 Monate) signifikant länger als in Gruppe B (104 Monate; 95% -CI, 83–126 Monate; $P = 0,05$). Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug 84% für Gruppe A und 79% für Gruppe B ($P = 0,49$).

In dieser Studie wurde untersucht, ob ältere Patienten nach der Bildung eines protektiven doppelläufigen Ileostoma nach tiefer anteriorer Resektion bei Rektumkarzinomen unter besonderer Berücksichtigung der Nierenfunktion ein höheres Risiko für Komplikationen hatten.

Bei der Rückverlagerungsrate gab es keinen Unterschied zwischen den Gruppen ($P = 0,61$). Im Vergleich zu anderen Studien haben wir für alle Patienten Umkehrraten von 82% angegeben¹. Der Hauptgrund für die Ablehnung der Operation war das Fortschreiten des Primärtumors, das sich zwischen den Gruppen nicht unterschied ($P = 0,44$).

Die Notwendigkeit der Anlage eines Ileostoma in Zusammenhang mit tiefer anteriorer Rektumresektion bleibt umstritten. Einerseits scheint das Ileostoma die Patienten vor den lebensbedrohlichen Komplikationen einer Anastomoseninsuffizienz nach TARR zu schützen. Andererseits kann das

Ileostoma zu bekannten Komplikationen wie Dehydration, Verschlechterung bereits bestehender Nierenerkrankungen und Hautreizungen führen^{18,19}.

Andere Studien deuteten auch darauf hin, dass Komplikationen im Zusammenhang mit der Ileostomaanlage die adjuvante Chemotherapie verzögern können.

Das Hauptproblem nach der Anlage eines doppelläufigen Ileostomas ist eine Nierenfunktionsstörung, die aus Stomata mit hoher Leistung resultiert und mit einer Dehydration verbunden ist. Die Auswertung dieser Studie hat gezeigt, dass die eGFR 3 Monate nach der Stoma-Rückverlagerung im Vergleich zur eGFR vor TARR ($P = 0,003$) bei älteren Patienten signifikant niedriger blieb, während sie sich bei Patienten unter 65 Jahren normalisierte. Mögliche Langzeitfolgen einer Dehydrierung infolge eines Hochleistungs-Stoma nach TARR wurden auch von Fielding et al. beschrieben. Sie zeigten, dass sich dadurch das Risiko einer neuen oder sich verschlechternden chronischen Nierenerkrankung signifikant erhöhte²⁰. Unsere Studie ergab, dass Patienten ≥ 65 Jahre verglichen mit jüngeren Patienten, bereits vor der TARR eine signifikant verringerte Nierenfunktion hatten. Dies könnte auf das höhere Alter an sich und eine signifikant höhere Diabetes-Rate in dieser Altersgruppe zurückzuführen sein. Nach der Ileostomaanlage reduzierte sich die eGFR in beiden Altersgruppen signifikant im Vergleich zur präoperativen eGFR zu Studienbeginn. Nach Verschluss des Ileostoma stieg die eGFR bei allen Patienten an. Bei den älteren Patienten blieb die eGFR jedoch signifikant niedriger als vor der TARR ($P = 0,003$).

Selbst wenn sich die glomeruläre Filtrationsrate teilweise erholte, erwies sich die vorübergehende Abnahme der Nierenfunktion als Prognosefaktor für eine spätere Entwicklung eines chronischen Nierenversagens²¹. Dies könnte zur Entwicklung eines chronischen Nierenversagens oder zu einer Verschlechterung des bereits bestehenden Zustands führen.

Einige Autoren führen diese Nierenprobleme darauf zurück, dass ältere Patienten mit großer Wahrscheinlichkeit Diuretika gegen Herzinsuffizienz einnehmen, was das Risiko einer dauerhaften eGFR-Reduktion erhöhen könnte^{9,19}. Dieser Aspekt wurde in der vorliegenden Studie nicht angesprochen, könnte aber

möglicherweise wichtig für die postoperative Versorgung von Patienten mit Stomata sein.

Mit Ausnahme der Nierenfunktionsstörung nach Ileostoma-Anlage gab es keine Unterschiede bei den postoperativen Komplikationen nach TARR oder der Rückverlagerung zwischen den Gruppen. Die Hauptkomplikationen nach Ileostoma Verschluss waren Durchfall, Darmverschluss und Infektionen der Operationsstelle. Dies sind bekannte Komplikationen, die meist nicht zu Langzeitfolgen führen²²⁻²⁴.

Um ein high-output Stoma und damit einhergehendem hohen Flüssigkeitsverlust zu vermeiden, schlagen einige Autoren stattdessen ein Colostoma vor.

Eine aktuelle Metaanalyse von Gavriilidis et al. vergleicht die Anlage eines transversalen Colostoma mit einem doppelläufige Ileostoma²⁵. Sie konnten aufzeigen, dass Patienten mit Ileostoma aufgrund hoher Fördermenge tendenziell eine signifikant höhere Komplikationsrate aufweisen. Patienten mit Colostoma dagegen entwickelten nach einer Umkehroperation mehr Komplikationen. Aber die Analyse der Gesamtkomplikationen begünstigte weder das Ileostoma noch das Colostoma.

Einige zusätzliche Studien kamen zu dem gleichen Ergebnis^{26,27}.

Der Zeitpunkt der Ileostoma-Rückverlagerung ist immer noch umstritten. Eine Studie zeigte, dass eine frühe Rückverlagerung innerhalb der ersten vierzehn Tage nach TARR häufig sicher durchgeführt werden kann²⁸ und eine Stoma-Rückverlagerung meist zwischen drei und sechs Monaten nach Erstellung¹ durchgeführt wird. In der Klinik für Allgemein- und Visceralchirurgie der Goethe Universität Frankfurt wird eine Rückverlagerung innerhalb von vier Monaten angestrebt. Die durchschnittliche Zeit bis zur Schließung betrug in unserer Kohorte jedoch fünf Monate. Für unsere Kohorte stellten wir fest, dass nur die adjuvante Chemotherapie ein Risikofaktor für eine verzögerte Rückverlagerung war. Andere Autoren haben vorgeschlagen, dass ein längeres Offenlassen des Ileostomas auch die notwendige adjuvante Chemotherapie verzögern und daher die Prognose der Patienten verringern könnte. Andere Studien zeigten jedoch die

Möglichkeit, das Stoma auch während der adjuvanten Chemotherapie^{29,30} sicher umzukehren.

In unserer Studie fanden wir auch heraus, dass einige Patienten aufgrund einer Analstenose oder einer Abnahme der Funktion des rektalen Schließmuskels vor einer Rückverlagerung erneut behandelt werden mussten. Patienten mit einer verminderten Schließmuskelfunktion erhielten ein erfolgreiches Biofeedback-Training. Es blieb jedoch schwierig, zwischen einem Funktionsverlust aufgrund des „Trainings“ des Muskels oder einem niedrigen anterioren Resektionssyndrom (LARS)³¹ zu unterscheiden. LARS wird häufig bei Patienten mit TARR beschrieben und führt zu einer verminderten Lebensqualität, aber zu einem Biofeedback wurde erfolgreich als Therapie eingesetzt³².

Es gab keine signifikanten Unterschiede bei den postoperativen Komplikationen nach TARR zwischen den beiden Altersgruppen. Der Einfluss des Alters auf die perioperative Morbidität bei kolorektalen Operationen wurde zuvor von dieser Gruppe veröffentlicht³³.

Diese Studie weist einige Einschränkungen auf. Für die Analysen wurde eine retrospektive Datenbank einer einzelnen Einrichtung verwendet und eine kleine Kohorte verwendet. Der zeitliche Abstand zwischen den Zeitpunkten T₁, T₂ und T₃ unterscheidet sich variabel zwischen den Patienten. T₀ und T₄ waren für alle Patienten gleich. Daher wurde im Rahmen der Überarbeitung der eingereichten Studie die Analyse reduziert auf einen Vergleich dieser beiden Werte präoperativ (T₀) und 3 Monate nach Stomarückverlagerung (T₁ anstatt ursprünglich T₄).

Zuvor wurden die Serumkreatininwerte (mg/dl) zu den folgenden fünf verschiedenen Zeitpunkten bestimmt: 1) vor der TARR (T₀); 2) höchster Wert zwischen TARR und Rückverlagerung nach der Entlassung aus dem Krankenhaus nach TARR (T₁); 3) direkt vor Ileostomarückverlagerung (T₂); 4) nach Rückverlagerung vor der Entlassung (T₃); und 5) 3 Monate nach Ileostomarückverlagerung (T₄).

Darüber hinaus war es nicht möglich, die Proteinurie nachträglich zu messen, was für eine vollständige Beurteilung der Nierenfunktion auf der Grundlage der

Richtlinien zur Verbesserung der globalen Ergebnisse bei Nierenerkrankungen erforderlich ist¹⁷.

Die wichtigste Stärke dieser Studie ist die Auswahl von Patienten mit Rektumkarzinomen ohne Verzerrung der Daten aufgrund von eingeschlossenen Notoperationen oder von Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen.

Bei Krebspatienten spielt das Alter eine wichtige Rolle bei der Planung der chirurgischen Eingriffe. In dieser Analyse hat sich gezeigt, dass bei älteren Patienten die Wahl der Ileostomaanlage auch nach Rückverlagerung zu einer signifikant beeinträchtigten Nierenfunktion geführt hat. Aus diesem Grund sollte eine frühe Rückverlagerung angestrebt werden, um dauerhaft ernste Nierenschäden abzuwenden.

Ältere Patienten mit Rektumkarzinom zeigen jedoch keine höhere Morbiditätsrate nach Anlage oder Verschluss eines protektiven Ileostomas, so dass es Patienten mit postoperativer Anastomoseninsuffizienz nach TARR vor lebensbedrohlichen septischen Komplikationen schützen könnte. Daher sollten Chirurgen die oben genannten negativen Auswirkungen bei der Vorbereitung und Planung der Operation berücksichtigen und mit dem Patienten thematisieren.

Abgesehen von der Verschlechterung der Nierenfunktion, ergab sich sonst kein Unterschied in der postoperativen Morbidität zwischen älteren und jüngeren Patienten. Das Alter der Patienten hatte keinen Einfluss auf die Rate der Rückverlagerungen, vielmehr war eine unzureichende Schließmuskelfunktion bzw. das Fortschreiten des Primärtumors mit Entwicklung von Lokalrezidiven und Metastasen ursächlich.

Tabelle 4. Nierenfunktionsparameter. Die eGFR zu verschiedenen Zeitpunkten wurde mit dem Wilcoxon signed-rank test verglichen.

Age Group	Time point	Serum creatinine (mg/dl)	Serum potassium mmol/l	eGFR (min/ml/1.73 m ²)	P-value for eGFR			CKD grading						
					T ₀ vs. T ₁	T ₀ vs. T ₃	T ₀ vs. T ₄	T ₃ vs. T ₄	G 1	G 2	G 3	G 4	G 5	
Group A	T ₀	0.8 (0.2)	4.18 (0.39)	97 (12)					46 (76.7)	14 (23.3)	0	0	0	0
	T ₁	1.7 (3.3)	4.94 (0.60)	71 (23)					13 (21.3)	37 (60.7)	7 (11.5)	2 (3.3)	2 (3.3)	0
	T ₂	1.0 (0.2)	4.36 (0.43)	87 (18)	<0.001	0.68	0.21	0.38	32 (50.8)	27 (24.9)	4 (6.3)	0	0	0
	T ₃	0.8 (0.2)	4.14 (0.58)	97 (14)					50 (80.6)	10 (16.1)	2 (3.2)	0	0	0
	T ₄	0.8 (0.2)	4.25 (0.50)	97 (15)					24 (68.6)	11 (31.4)	0	0	0	0
Group B	T ₀	0.9 (0.3)	4.17 (0.39)	79 (17)					17 (30.4)	31 (55.4)	7 (12.5)	1 (1.8)	0	0
	T ₁	1.8 (1.6)	5.25 (1.32)	50 (21)					3 (5.2)	14 (24.1)	32 (55.2)	5 (8.6)	4 (6.9)	0
	T ₂	1.2 (0.5)	4.34 (0.44)	66 (22)	<0.001	0.001	0.003	0.05	9 (15.8)	26 (45.6)	17 (29.8)	5 (8.8)	0	0
	T ₃	1.0 (0.3)	4.02 (0.47)	73 (18)					13 (23.6)	32 (58.2)	9 (16.4)	1 (1.8)	0	0
	T ₄	1.1 (0.4)	4.30 (0.60)	70 (20)					7 (24.1)	12 (41.4)	9 (31.0)	1 (3.4)	0	0

T₀, vor TARR; T₁, höchster Wert zwischen TARR und Ileostoma-Rückverlagerung; T₂, direkt vor Ileostoma-Rückverlagerung; T₃, nach Ileostoma-Rückverlagerung; T₄, 3 Monate nach Ileostoma-Rückverlagerung

eGFR, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; CKD, chronische Nierenerkrankung; TARR, niedrige anteriore Rektumresektion; DLL, doppeläufiges Ileostoma eGFR, estimated glomerular filtration rate; CKD, chronic kidney disease; LAR, low anterior rectal resection; DLL, diverting loop ileostomy

Übersicht der zur Veröffentlichung angenommenen Publikation

The association of age with decline in renal function after low anterior resection and loop ileostomy for rectal cancer: a retrospective cohort prognostic factor study

RESEARCH ARTICLE

Open Access

The association of age with decline in renal function after low anterior resection and loop ileostomy for rectal cancer: a retrospective cohort prognostic factor study

Amal Rhemouga¹, Stefan Buettner², Wolf O. Bechstein¹, Guido Woeste^{3†} and Teresa Schreckenbach^{1*†}**Abstract**

Background: Low anterior resection (LAR) is often performed with diverting loop ileostomy (DLI) for anastomotic protection in patients with rectal cancer. We aim to analyze, if older patients are more prone to a decline in kidney function following creation and closure of DLI after LAR for rectal carcinoma versus younger patients.

Methods: A retrospective cohort study from a database including 151 patients undergoing LAR for rectal carcinoma with DLI was used. Patients were divided in two age groups (Group A: <65 years, $n = 79$; Group B: ≥ 65 years, $n = 72$). For 123 patients undergoing DLI reversal prognostic factors for an impairment of serum creatinine (SCr) and estimated glomerular filtration rate (eGFR) 3 months after DLI reversal was analyzed using a multivariate linear regression analysis.

Results: SCr before LAR(T_0) was significant higher in Group B ($P = 0.04$). Accordingly, the eGFR at T_0 in group B was significantly lower ($P < 0.001$). No patients need to undergo hemodialysis after LAR or DLI reversal. Age and SCr at T_0 were able to statistically significant predict an increase in SCr ($P < 0.001$) and eGFR ($P = 0.001$) three months after DLI reversal (The R^2 for the overall model was .82 (adjusted $R^2 = .68$).

Conclusion: DLI creation may result in a reduction of eGFR in older patients 3 months after DLI closure. Apart from this, patients do not have a higher morbidity after creation and closure of DLI resulting from LAR regardless of their age.

Keywords: Rectal cancer, Ileostomy, Older patient, Estimated glomerular filtration rate, Chronic kidney disease

* Correspondence: Teresa.Schreckenbach@kgu.de

†G. Woeste and T. Schreckenbach share the senior authorship

¹Department of General, Visceral and Transplantation Surgery, Frankfurt University Hospital and Clinics, Goethe-University Frankfurt/Main, Theodor-Stern-Kai 7, 60596 Frankfurt/Main, Germany

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s). 2021 **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

Background

Low anterior resection (LAR) for rectal carcinoma is one reason for creation of diverting loop ileostomy (DLI) in older patients. Although DLI does not prevent anastomotic leakage, it does reduce septic complications of leakage, the risk of re-operation, and life-threatening complications [1, 2]. The use of a DLI is believed to be important by many colon and rectal surgeons, as the rate of anastomotic leakage in LAR can be up to 28% without stoma creation [1, 3]. DLI is normally performed assuming that reversal can occur quickly [4]. However, temporary ostomies also negatively influence the patient's quality of life and can result in stoma-related complications such as acute kidney injury (AKI) due to postoperative complications or dehydration [5, 6].

Patients often fear maintaining a permanent stoma, and surgeons especially worry about the development of a high-output ileostomy followed by serious kidney dysfunction [7]. The readmission rate after performing a DLI is up to 30%, and most readmissions are associated with dehydration [5, 8]. This rate could be even higher in patients with an already impaired kidney function [9]. In addition, reversal surgery for DLI is associated with up to a 20% risk of postoperative complications [4, 10]. Therefore, the routine use of DLI for LAR has been questioned [11].

In this retrospective cohort study, we aim to analyze if older patients are more prone to a decline in kidney function following creation and closure of DLI after LAR for rectal carcinoma versus younger patients.

We hypothesize, that an increasing age is a significant prognostic factor for an increase of serum creatine (SCr) and therefore for a decreasing of estimated glomerular filtration rate (eGFR) in patients undergoing LAR with creation of DLI.

Methods

This study is a retrospective cohort-study performed at a single tertiary care center. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki (Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects) and was approved by the Ethics Committee of the Goethe University, Frankfurt, Germany (no. 435/14).

Patient demographics and clinical data

We have included patients who underwent rectal resection due to a rectal carcinoma between January 2003 and December 2013. The exclusion criteria were abdominoperineal rectal resection (APR), Hartmann's procedure, resection with loop colostomy, and resection without stoma (Fig. 1). All patients underwent LAR with DLI. Patient characteristics were collected from the electronic health records and a dedicated University Cancer Center (UCT) database. We used international

Classification of disease (ICD), 10th revision, German modification and Operation and Procedure Classification System (OPS) for identification of patients, meeting the inclusion criteria. The data collection was done by one member of the research group and was double-checked by one of the senior authors.

Patients and tumor characteristics were obtained from the database including demographic characteristics, physical status classification according to the American Society of Anesthesiologists (ASA), and initial tumor stage according to the Union for International Cancer Control (UICC; version 2010). Comorbidities included coronary heart disease, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), chronic kidney disease (CKD), and diabetes mellitus.

SCr in mg/dl at admission day at the hospital, seven days after the surgery and 3 months after reversal of DLI were collected.

Definitions

Neoadjuvant treatment was defined as chemotherapy or radiotherapy before tumor resection. Adjuvant therapy was defined as any chemotherapy or radiotherapy after rectal resection. Adjuvant chemotherapy includes 5-fluorouracil or oxaliplatin, folinic acid, and 5-fluorouracil (FOLFOX) or folinic acid, 5-fluorouracil, and irinotecan (FOLFIRI), and capecitabine. Radiotherapy regimens were classical 50.4 Gy radiotherapy or 5 × 5 Gy radiotherapy [12].

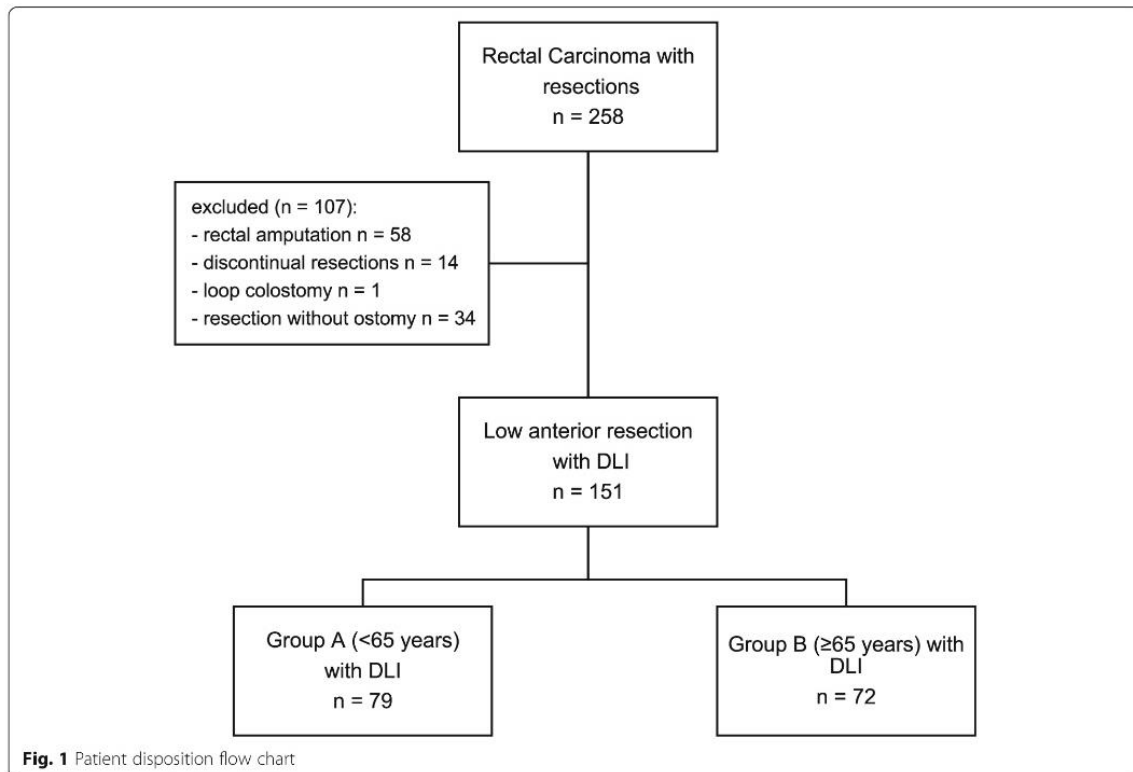
For analyzing the influence of age on the decline in kidney function 3 months after DLI reversal, we extracted the SCr at the two different time points: (1) admission day to hospital before LAR (T_0) and (2) 3 months after DLI reversal (T_1). SCr samples on T_0 were defined as baseline SCr.

At both time points, eGFR was calculated from the database using the Chronic Kidney Disease Epidemiology Study (CKI-EPI) algorithm [13]. CKD was graded using the Kidney Disease Improving Global Outcomes guidelines (KDIGO) via the following five stages [14]: grade 1, eGFR ≥ 90 ml/min; grade 2, eGFR 60–89 ml/min; grade 3, eGFR 30–59 ml/min; grade 4, eGFR 15–29 ml/min; and grade 5, < 15 ml/min.

For calculation of postoperative Acute Kidney Injury (AKI) we used the highest SCr during the first seven postoperative days (POD) according to the KDIGO-criteria: stage I, increased SCr $\times 1.5$ – 1.9 within the preceding 7 days or an SCr increase ≥ 0.3 mg/dl within 48 h; stage II, increased SCr $\times 2$ – 2.9 ; stage III, increased SCr $\times 3$ or SCr ≥ 4 mg/dl or initiation of renal replacement therapy (RRT).

Surgical procedures and postoperative complications

All operation notes were closely scrutinized for whether a LAR was performed or not. LAR was performed as



total mesorectal excisions (TME) by an experienced surgical team under the supervision of a board-certified colorectal surgeon at a certified colorectal cancer center. LAR was performed as an open or laparoscopic procedure. The anastomosis types were end-to-end, side-to-end, J-Pouch, and coloanal anastomosis depending on the performing surgeon and the location of the rectal tumor. The anastomoses were performed using a circular stapler except for coloanal anastomosis. The ileostomy side was marked by a ostomy nurse before surgery.

DLI closure was performed as a functional end-to-end anastomosis using a running suture or as a side-to-side anastomosis using a stapler device depending on the surgeon's preference. The DLI side was closed using interrupted sutures in the earlier years and was later switched to a purse-string closure with a remaining drainage opening in the middle [15]. The aim was to close DLI within four months of LAR.

Postoperative complications and re-interventions after LAR and DLI reversal were collected. Postoperative complications were reviewed and graded using the Clavien–Dindo classification system [16]. Minor complications were categorized as either grade 1 or 2 while major complications were categorized as grade 3 or higher.

Study endpoints

The primary endpoint of the study were SCr increase and eGFR decrease at T₁.

Statistics

All statistical analyses were performed using Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows (version 22.0; IBM, Chicago, IL, USA).

For the descriptive analyzes patients age was dichotomized at age 65 years: Group A (<65 years) and Group B (≥65 years). We defined this age threshold according to a recent review by Hewitt et al., showing that the most included high quality studies used a cut-off of 65 years to define the older population because the incidence of frailty in the patient group that is ≥65 years old increased by 25% and has the highest incidence of all age groups [17].

Categorical variables are presented as frequencies and percentages. Continuous variables are presented as the mean and standard deviation (SD). Categorical variables were compared using the chi-squared (χ^2)-test or Fisher's exact test as needed. Pearson's chi-square, the degrees of freedom (df), and Cramer's *V* as parameter for effect size are shown in all tables. Continuous variables

were compared using a 2-sample Student's *t*-test with Bonferroni correction. *P*-values were derived from two-tailed tests and $P < 0.05$ was considered to be statistically significant for all tests.

Multivariate linear regression analyses were performed for SCr and eGFR at T_1 using a forward selection model. Only patients undergoing DLI reversal were included. The factors included in the model were selected according to known risk factors for postoperative kidney failure from current studies [18, 19]. We included patient-related and procedure-related factors. Patient-related factors were age as a continuous parameter, sex, Diabetes mellitus, Hypertension, COPD, ASA score, neoadjuvant and adjuvant chemotherapy, SCr at T_0 , and eGFR at T_1 . Procedure-related factors were CDC after LAR and DLI reversal, blood transfusion after LAR, operation time for LAR and time between LAR and DLI reversal. Multivariate regression coefficient, Beta, 95% CI and *P*-value are shown in the results. *P*-values < 0.05 were considered to be statistically significant. For interpretation of the results the F-distribution (F-ratio) as test of overall fit is given in the tables. The results are given in the text in the following form: F-test[F](df, residual) = F-ratio. As measurement of the effect size R^2 and adjusted R^2 were used. According to Cohen, R^2 and adjusted R^2 can be interpreted as following: strong effect size, $R^2 = 0.26$; median effect size, $R^2 = 0.13$; weak effect size, $R^2 = 0.02$ [20]. Missing values were handled with listwise deletion in all analyses.

Results

There were 258 patients who underwent resection for rectal carcinoma between January 2003 and December 2013. One hundred seven patients were excluded (Fig. 1). The remaining 151 patients had a mean age of 62 (SD, 11) years with a range from 24 to 90 years. Patients were divided into the following two groups: Group A (< 65 years) and Groups B (≥ 65 years). Group A included 79 patients, and Group B included 72 patients (Table 1). There was a higher number of patients with diabetes mellitus ($P = 0.02$), arterial hypertension ($P = 0.022$), and coronary heart disease ($P = 0.002$) in Group B compared to Group A. In the CKD stage, Group B showed a higher number of patients with CKD stage 2 and above relative to Group A ($P < 0.001$). No patients had a CKD stage 5 before undergoing LAR. SCr at T_0 was higher in Group B ($P = 0.04$). Accordingly, the eGFR at T_0 in group B was lower ($P < 0.001$). For tumor stage we found no differences between the groups ($P = 0.18$). There was no statistically significant difference between neoadjuvant treatment regimens between groups. However, fewer patients received adjuvant treatment in Group B compared with Group A ($P = 0.001$).

We found no differences between the groups for performing LAR except that more patients in Group A received a coloanal anastomosis ($P = 0.03$). Especially there were no statistically significant differences in postoperative complications (Table 2). 123 patients (82%) underwent reversal of DLI. We found no statistically significant differences between both groups (Table 3). From all 151 patients, 14 patients (9.3%) were lost to follow-up.

SCr, eGFR and CKD at T_0

At T_0 , Group B had more patients with CKD ≥ 2 ($P < 0.001$), higher SCr levels ($P = 0.04$), and lower eGFR ($P < 0.001$) compared to Group A.

Acute kidney injury after LAR and DLI reversal

After LAR 13 patients (11%) developed AKI: stage I, 9 patients (7.6%); stage II, 2 patients (1.7%); and stage III, 2 patients (1.7%). No patient had to undergo hemodialysis after the surgery and all AKI were treated with additional fluid infusions and diuretic medications.

Seven patients (6.1%) developed an AKI stage I or II after DLI reversal. No patient developed a stage III AKI. There was no statistically significant difference in developing AKI between the age groups neither for LAR nor DLI reversal.

All patients in Group A had a renal function according to CKD in stage G1 or G2 at T_0 and T_1 : stage G1, T_0 : 46 (78%), T_1 : 24 (69%); stage G2, T_0 : 14 (23%), T_1 : 11 (31%).

Patients in Group B had a renal function according to CKD varying from G1 to G4 at T_0 and T_1 : stage G1, T_0 : 17 (30%), T_1 : 7 (24%); stage G2, T_0 : 31 (55%), T_1 : 12 (41%); stage G3, T_0 : 7 (13%), T_1 : 9 (31%); stage G4, T_0 : 1 (2%), T_1 : 1 (3%).

No patient had a CKD stage G5. There were no statistically significant differences within the groups.

Risk factors for persistent renal impairment 3 months after DLI reversal

Multivariate linear regression analyses for factors influencing SCr and eGFR 3 months after DLI reversal was performed.

Age and SCr at T_0 were able to predict increase of SCr at T_1 ($F(14,19) = 6.06$; $p < 0.001$). The R^2 for the overall model was 0.82 (adjusted $R^2 = 0.68$).

For decreasing of eGFR at T_1 age and eGFR at T_0 were shown as predictors ($F(14,51) = 3.33$; $p = 0.001$). The R^2 for the overall model was 0.48 (adjusted $R^2 = 0.33$). Results are also shown in Table 4.

Discussion

This study investigated if older patients are prone to a decline in kidney function following the creation of DLI after LAR for rectal cancer. We were able to

Table 1 Patients and tumor characteristics. The Chi-square test was used for analysis of categorical variables. The § indicates when Fisher's exact test was used. The Student's *t*-test was performed for continuous variables. A *P*-value <0.05 (marked with *) was considered to be statistically significant

Variables	All (%)n = 151	Group A (%) n = 79	Group B (%)n = 72	Pearson's Chi-Square(df)	Cramer's V	<i>P</i> -value
Sex				0.47 (1)	0.06	0.49
Female	46 (30)	26 (33)	20 (28)			
Male	105 (70)	53 (67)	52 (72)			
ASA				3.91 (1)	0.16	0.05
≥3	65 (57)	28 (35)	37 (51)			
Comorbidities						
Diabetes mellitus	22 (15)	6 (8)	16 (22)	6.48 (1)	0.21	0.02*
Coronary heart disease	68 (45)	26 (33)	42 (58)	9.84 (1)	0.26	0.002*
Hypertension	57 (38)	23 (29)	34 (47)	5.26 (1)	0.19	0.022*
COPD	6 (4)	5 (6)	1 (1)	2.41 (1)	0.13	0.12
Renal function (CKD stage) at T ₀ (for patients undergoing reversal)				27.7 (3)	0.49	< 0.001*
G1	63 (54)	46 (77)	17 (30)			
G2	45 (39)	14 (23)	31 (55)			
G3	7 (6)	0	7 (13)			
G4	1 (9)	0	1 (2)			
UICC stage n = 4 missing				6.26 (4)	0.21	0.18
0	19 (13)	11 (14)	8 (12)			
I	44 (30)	17 (22)	27 (39)			
II	18 (12)	12 (15)	6 (9)			
III	39 (27)	21 (27)	18 (26)			
IV	27 (18)	17 (22)	10 (15)			
Neoadjuvant Chemotherapy				0.60 (1)	0.06	0.44
Yes	95 (63)	52 (66)	43 (60)			
Neoadjuvant radiotherapy				1.37 (1)	0.10	0.24
Yes	92 (63)	51 (67)	41 (58)			
Adjuvant Chemotherapy				10.24 (1)	0.26	0.001*
Yes	60 (40)	41 (52)	19 (26)			
Age in years	62 (11)	54 (8)	71 (6)	F-ratio		<i>P</i> -value
All (mean, SD)		Group A (mean, SD)	Group B (mean, SD)	243		< 0.001*
Creatinine at T ₀ (mg/dl)	0.86 (0.26)	0.80 (0.16)	0.93 (0.33)	8.48		0.04*
eGFR at T ₀ (ml/min/1.73m ²)	88.38 (17.0)	97.14 (11.94)	78.87 (16.63)	48.75		< 0.001*
Serum Potassium at T ₀ mmol/l	4.17 (0.39)	4.18 (0.39)	4.17 (0.39)	0.03		0.88

ASA, American Society of Anesthesiologists; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; UICC, Union for International Cancer Control; POD, postoperative day; df, the degree of freedom; eGFR, estimated glomerular filtration rate; SD, standard deviation

show older age, increased SCr and decreased eGFR before LAR to be significant prognostic factors for a decline in kidney function 3 months after DLI reversal.

The need for DLI creation along with LAR remains controversial. While DLI creation seems to protect

patients from the life-threatening complications of anastomotic leakage after LAR it can also lead to known complications such as dehydration, and worsening of preexisting kidney disease [21, 22]. Other studies also suggested that complications related to DLI creation can delay adjuvant chemotherapy.

Table 2 Characteristics of low anterior resection and short-term outcomes. The Chi-square test was used for analysis of categorical variables. The § indicates when Fisher's exact test was used. The Student's *t*-test was performed for continuous variables. A *P*-value < 0.05 (marked with *) was considered to be statistically significant

Variables	All (%) <i>n</i> = 151	Group A <i>n</i> = 79	Group B <i>n</i> = 72	Pearson's Chi Square (df)	Cramer's V	<i>P</i> -value
Operation				0.23 (2)	0.04	0.89
Open	126 (83)	67 (85)	59 (82)			
Laparoscopic	23 (15)	11 (14)	12 (17)			
Conversion	2 (1)	1 (1)	1 (1)			
Type of anastomosis				0.93 (3)	0.25	0.03*
End-end	45 (30)	18 (23)	27 (38)			
Side-end	60 (40)	30 (38)	30 (42)			
J-pouch	26 (17)	15 (19)	11 (15)			
Coloanal	20 (13)	16 (20)	4 (6)			
R1 resection	3 (2.0)	2 (3)	1 (1)	2.12 (2)	0.12	0.35§
CDC				0.10 (1)	0.03	0.76
≥ 3	34 (23)	17 (22)	17 (24)			
Complications						
Fascial dehiscence	2 (1)	2 (3)	0	1.85 (1)	0.11	0.50§
Surgical site infections	32 (21)	17 (22)	15 (21)	0.01 (1)	0.01	0.92
Deep vein thrombosis	1 (1)	1 (1)	0	0.92 (1)	0.08	0.52§
Lung embolism	1(1)	1 (1)	0	0.92 (1)	0.08	0.52§
Urinary tract infections	17 (11)	6 (8)	11 (16)	2.32 (1)	0.12	0.12
Pneumonia	6 (4)	1 (1)	5 (7)	3.18 (1)	0.15	0.10§
Paralytic ileus	9 (6)	5 (6)	4 (6)	0.04 (1)	0.02	0.84§
Anastomotic leakage	19 (13)	9 (11)	10 (14)	0.21 (1)	0.04	0.64
AKI (KDIGO)				5.14 (3)	0.21	0.16
No AKI	106(89)	56 (90)	50 (88)			
Stage I	9 (8)	6 (10)	3 (5)			
Stage II	2 (2)	0	2 (4)			
Stage III	2 (2)	0	2 (4)			
Reoperation	25 (17)	12 (15)	13 (18)	0.22 (1)	0.04	0.64
	All (mean, SD)	Group A (mean, SD)	Group B (mean, SD)	F-ratio		<i>P</i> -value
Duration of surgery (minutes)	240 (80)	245 (73)	234 (87)	0.61		0.44
Tumor distance from anal verge (centimeter)	8 (4)	8 (4)	8 (4)	0.05		0.83
Length of Hospital stay in days	17 (11)	16 (10)	18 (12)	0.90		0.35
Time to reversal of DLI in days	160 (136)	163 (149)	158 (122)	0.05		0.83
Follow up in months	56 (44)	62 (43)	50 (43)	2.43		0.12

AKI Acute Kidney Injury, CDC Clavien–Dindo classification, ICU Intensive care unit, POD, Postoperative day, df The degree of freedom, KDIGO Kidney disease: Improving global outcome, SD Standard deviation

The main concern after DLI creation is kidney dysfunction resulting from high-output stomata associated with dehydration. Possible long-term consequences of dehydration resulting from high-output DLI after LAR have been described by Fielding et al. who showed that DLI significantly increased the risk of new onset or

worsening CKD [23]. Our study found that with increasing age and preoperative reduced eGFR the risk for reduced eGFR 3 months after DLI reversal is statistically significant higher. Even if the results of this study cannot be used to determine the long-term development of kidney function in this cohort, other studies have shown

Table 3 Characteristics of DLI closure. The Chi-square test was used for analysis of categorical variables. The § indicates when Fisher's exact test was used. The Student's *t*-test was performed for continuous variables. A *P*-value <0.05 (marked with *) was considered to be statistically significant

Variables	All (%)	Group A	Group B	Pearson's Chi Square (df)	Cramer's V	<i>P</i> -value
Closure of DI				0.97 (2)	0.08	0.61
Yes	123 (82)	65 (83)	58 (82)			
Complications						
Surgical site infections	14 (9)	9 (11)	5 (7)	0.89 (1)	0.08	0.41
Diarrhea	23 (15)	13 (17)	10 (14)	0.19 (1)	0.04	0.66
Paralysis	11 (7)	5 (6)	6 (8)	0.22 (1)	0.04	0.64
Anastomotic leakage	2 (1)	0	2 (3)	2.22 (1)	0.12	0.23§
Late onset LAR anastomotic leakage	1 (1)	1 (1)	0	0.92 (1)	0.08	1§
CDC				3.7 (3)	0.16	0.30
3	6 (4)	1 (1)	5 (7)			
AKI (KDIGO)				4.80 (2)	0.21	0.10
No AKI	107 (93)	58 (97)	49 (91)			
Stage I	4 (4)	0	4 (7)			
Stage II	3 (23)	2 (3)	1 (2)			
Stage III	0	0	0			
Reasons for declining reversal (n=28)						
Patient's preference	3 (11)	2 (14)	1 (7)	0.25 (1)	0.04	0.62§
Insufficient sphincter	5 (18)	2 (14)	3 (21)	1.23 (1)	0.09	0.35
Tumor progression	11 (40)	7 (50)	4 (29)	0.61 (1)	0.06	0.44
Death before reversal	2 (7)	1 (7)	1 (7)	0.004 (1)	0.005	0.95§
Unknown reasons	6 (21)	2 (14)	4 (29)	0.90 (1)	0.07	0.43§
	All (mean, SD)	Group A (mean, SD)	Group B (mean, SD)	F-ratio		<i>P</i> -value
Duration of surgery (minutes)	85 (53)	82 (41)	88 (63)	0.53		0.47
Length of Hospital stay in days	10 (14)	9 (16)	10 (11)	0.09		0.77
Time to reversal of loop ileostomy in days	160 (136)	163 (149)	158 (122)	0.05		0.83

AKI Acute Kidney Injury, CDC Clavien–Dindo classification, ICU Intensive care unit, POD Postoperative day, df The degree of freedom, KDIGO Kidney disease: Improving global outcome, SD Standard deviation

that even a short-term decline in kidney function can lead to a long-term renal dysfunction and a higher risk for myocardial infarction [24, 25]. Reasons, why increasing age could lead to a long-term renal dysfunction are multifactorial. Older patients are likely to have a higher rate of diabetes, chronic kidney failure and cardiac diseases, followed by a polypharmacy with protentional kidney toxic medications, such as diuretics and ACE inhibitors [18, 23]. This could lead to a preexisting reduction of eGFR [9, 22]. For our patient's cohort we did not find any other predicating factors for impairment of renal function. Reasons for this could be the very homogeneous study population, as only patients undergoing elective surgery for rectal cancer were included. Nevertheless, due to the non-inclusion of patients medication in the multivariate linear regression analyses, the study may be biased.

On the other hand, we showed in this study, that no patient had to undergo postoperative hemodialysis due to kidney failure. But also if no patient developed CKD stage 5, even a slight or temporary decrease in renal function is known to promote the development and progression of chronic kidney failure [24]. This could lead to the development of chronic renal impairment or worsening of this pre-existing condition.

Some authors suggest the creation of a loop colostomy instead to avoid high-output stoma and dehydration. An actual meta-analysis by Gavriilidis et al. compared loop transverse colostomy and loop ileostomy [26]. They showed that patients with ileostomy tend to have a significantly higher rate of complications due to high-output stoma. Patients with colostomy developed more complications after reversal surgery, but analysis of the overall complications did not favor ileostomy or

Table 4 Multivariate linear regression analysis of factors related to absolute changes in serum creatinine and eGFR, comparing the level 3 months after DLI reversal (T_1) and preoperative baseline (T_0)

	Serum Creatinine				eGFR			
	Multivariate regression coefficient	Beta	95% CI	p value	Multivariate regression coefficient	Beta	95% CI	p value
Patient-related factors								
Age	0.009	0.313	0.002 – 0.015	0.009	-0.617	-0.304	-1.134 – -0.100	0.020
Sex (male)	-0.034	-0.054	-0.191 – 0.122	0.664	0.778	0.017	-8.021 – 9.576	0.860
Diabetes mellitus	0.038	0.048	-0.156 – 0.232	0.697	-4.358	-0.077	-15.960 – 7.244	0.454
Hypertension	-0.010	-0.016	-0.166 – 0.145	0.895	-1.962	-0.042	-11.244 – 7.320	0.673
COPD	-0.030	-0.021	-0.368 – 0.307	0.858	6.940	0.066	-13.170 – 27.050	0.491
ASA Score	0.057	0.147	-0.368 – 0.307	0.236	-3.300	-0.118	-9.018 – 2.417	0.252
Neoadjuvant Chemotherapy	0.097	0.139	-0.074 – 0.268	0.260	-6.607	-0.132	-16.741 – 3.528	0.196
Adjuvant Chemotherapy	-0.026	-0.042	-0.175 – 0.123	0.726	-1.592	-0.036	-10.720 – 7.536	0.728
Serum creatinine at T_0	0.754	0.494	0.320 – 1.187	0.001				
eGFR at T_0					0.775	0.582	0.421 – 1.130	<0.001
Procedure-related factors								
CDC (LAR)	-0.088	-0.115	-0.280 – 0.103	0.358	4.475	0.081	-7.021 – 15.971	0.438
Blood transfusion (LAR)	-0.040	-0.061	-0.208 – 0.128	0.633	0.892	0.019	-9.257 – 11.041	0.861
Operation time (LAR)	0	-0.063	-0.001 – 0.001	0.590	0.017	0.058	-0.040 – 0.073	0.554
CDC (DLI)	-0.031	-0.100	-0.103 – 0.041	0.391	1.022	0.046	-3.301 – 5.345	0.637
Time to DLI reversal	0	0.139	0.000 – 0.001	0.227	-0.022	-0.090	-0.068 – 0.025	0.351

ASA American Society of Anesthesiologists, COPD Chronic obstructive pulmonary disease, CDC Clavien–Dindo classification, ASA, DLI Diverting loop ileostomy, eGFR Estimated glomerular filtration rate, LAR Low anterior resection

colostomy. Some other studies had a similar conclusion [27, 28].

This study has some limitations. First, a retrospective database from a single center institution was used for the analyses along with a small cohort. The temporal distance between time points T_0 and T_1 , differ variably between the patients, as DLI reversal was performed at different time points. It was also not possible to retrospectively measure proteinuria, which is necessary for a complete assessment of kidney function based on the KDIGO-guidelines[14]; thus, the true incidence of chronic kidney failure might be underscored in this analysis. One shortcoming of our study is the fact, that we only were able to analyze SCr and eGFR after LAR and 3 months after DLI. Whether a protective DLI creation has a long-term impact on kidney function in older patients, an further analysis, e.g. one year after DLI reversal, would be necessary.

For multivariate linear regression analysis multicollinearity is a problem, as patients with a higher age are more likely to have an already impaired eGFR and increased SCr.

One important strength of this study is the choice of only elective patients with rectal cancer. There is no bias

in this study population due to included emergency surgeries of patients with inflammatory bowel disease. Age is a major concern for surgeons when planning surgical procedures in cancer patients. We showed here that the choice for DLI leads to a significantly impaired kidney function for older patients even after stoma reversal.

Conclusions

In summary, DLI creation along with LAR for rectal cancer may result in a long-term reduction of eGFR in older patients. Of course, surgeons should consider the above-mentioned negative impact of a loop ileostomy when planning a diverting ostomy for LAR in older patients while carefully monitoring kidney function.

Abbreviations

AKI: Akute kidney injury; ASA: American Society of Anesthesiologists ; CDC: Clavien–Dindo classification system; CKD: Chronic kidney disease; CKI-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Study; COPD: Chronic obstructive pulmonary disease; df: Degree of freedom; DLI: Diverting loop ileostomy; eGFR: Estimated glomerular filtration rate; FOLFIRI: folinic acid, 5-fluorouracil, and irinotecan; FOLFOX: 5-fluorouracil or oxaliplatin, folinic acid, and 5-fluorouracil ; ICU: Intensive Care Unit; KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes guidelines; LAR: Low anterior resection; POD: Postoperative Day; RRT: Renal replacement therapy; SCr: Serum creatinine; SD: Standard

deviation; SPSS: Statistical Package for the Social Sciences; TME: Total mesorectal excisions; UICC: Union for International Cancer Control

Acknowledgements

Not applicable.

Authors' contributions

TS and GW conducted the conception and design of the study. WB gave administrative support. The study material was provided by AR, WB and GW. AR and TS did the collection and the assembly of data. The data analyses and interpretation were done by AR, TS, SB and GW. All authors wrote the manuscript and gave their final approval to it.

Funding

None. Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Availability of data and materials

The datasets generated and analyzed during the current study are not publicly available due to the Ethics Committee restrictions but are available from the corresponding author on reasonable request.

Ethics approval and consent to participate

The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki (Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects) and was approved by the Ethics Committee of the Goethe University, Frankfurt, Germany (no. 435/14). The data used in this study were anonymized before use, and the authors got a permission for generating and using the datasets from the Ethics Committee of the Goethe University Frankfurt.

Consent for publication

Not applicable.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Author details

¹Department of General, Visceral and Transplantation Surgery, Frankfurt University Hospital and Clinics, Goethe-University Frankfurt/Main, Theodor-Stern-Kai 7, 60596 Frankfurt/Main, Germany. ²Department of Nephrology, Frankfurt University Hospital and Clinics, Goethe-University Frankfurt/Main, Theodor-Stern-Kai 7, 60596 Frankfurt/Main, Germany. ³Department of General and Visceral Surgery, AGAPLESION Elisabethenstift, Landgraf-Georg-Str. 100, 64287 Darmstadt, Germany.

Received: 25 May 2020 Accepted: 29 December 2020

Published online: 19 January 2021

References

- Tan WS, Tang CL, Shi L, Eu KW. Meta-analysis of defunctioning stomas in low anterior resection for rectal cancer. *Br J Surg*. 2009;96(5):462–72.
- Huser N, Michalski CW, Erkan M, Schuster T, Rosenberg R, Kleeff J, et al. Systematic review and meta-analysis of the role of defunctioning stoma in low rectal cancer surgery. *Ann Surg*. 2008;248(1):52–60.
- Pox CP, Schmiegel W. [German S3-guideline colorectal carcinoma]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2013;138(49):2545.
- Giannakopoulos GF, Veenhof AA, van der Peet DL, Sietses C, Meijerink WJ, Cuesta MA. Morbidity and complications of protective loop ileostomy. *Colorectal Dis*. 2009;11(6):609–12.
- Li W, Stocchi L, Cherla D, Liu G, Agostinelli A, Delaney CP, et al. Factors associated with hospital readmission following diverting ileostomy creation. *Tech Coloproctol*. 2017;21(8):641–8.
- Bakx R, Busch OR, Bemelman WA, Veldink GJ, Slors JF, van Lanschot JJ. Morbidity of temporary loop ileostomies. *Dig Surg*. 2004;21(4):277–81.
- Vergara-Fernandez O, Trejo-Avila M, Santes O, Solorzano-Vicuna D, Salgado-Nesme N. Predictors of dehydration and acute renal failure in patients with diverting loop ileostomy creation after colorectal surgery. *World J Clin Cases*. 2019;7(14):1805–13.
- Alqahtani M, Garfinkle R, Zhao K, Vasilevsky CA, Morin N, Ghitulescu G, et al. Can we better predict readmission for dehydration following creation of a diverting loop ileostomy: development and validation of a prediction model and web-based risk calculator. *Surg Endosc*. 2019.

- Messarlis E, Sehgal R, Deiling S, Koltun WA, Stewart D, McKenna K, et al. Dehydration is the most common indication for readmission after diverting ileostomy creation. *Dis Colon Rectum*. 2012;55(2):175–80.
- Cipe G, Erkek B, Kuzu A, Gecim E. Morbidity and mortality after the closure of a protective loop ileostomy: analysis of possible predictors. *Hepatogastroenterology*. 2012;59(119):2168–72.
- Reichert M, Weber C, Pons-Kuhnemann J, Hecker M, Padberg W, Hecker A. Protective loop ileostomy increases the risk for prolonged postoperative paralytic ileus after open oncologic rectal resection. *Int J Colorectal Dis*. 2018;33(11):1551–7.
- Rodel C, Trojan J, Bechstein WO, Woeste G. Neoadjuvant short- or long-term radio(chemo)therapy for rectal cancer: how and who should be treated? *Dig Dis*. 2012;30(Suppl 2):102–8.
- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604–12.
- Stevens PE, Levin A, Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group M. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med*. 2013;158(11):825–30.
- Habbe N, Hannes S, Liese J, Woeste G, Bechstein WO, Strey C. The use of purse-string skin closure in loop ileostomy reversals leads to lower wound infection rates—a single high-volume centre experience. *Int J Colorectal Dis*. 2014;29(6):709–14.
- Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. 2004;240(2):205–13.
- Hewitt J, Long S, Carter B, Bach S, McCarthy K, Clegg A. The prevalence of frailty and its association with clinical outcomes in general surgery: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing*. 2018;47(6):793–800.
- An Y, Shen K, Ye Y. Risk factors for and the prevention of acute kidney injury after abdominal surgery. *Surg Today*. 2018;48(6):573–83.
- Long TE, Helgason D, Helgadottir S, Palsson R, Gudbjartsson T, Sigurdsson GH, et al. Acute Kidney Injury After Abdominal Surgery: Incidence, Risk Factors, and Outcome. *Anesth Analg*. 2016;122(6):1912–20.
- Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. 2nd ed. Hillsdale, NJ: L. Erlbaum Associates; 1988. xxi, 567 p.
- Fish DR, Mancuso CA, Garcia-Aguilar JE, Lee SW, Nash GM, Sonoda T, et al. Readmission After Ileostomy Creation: Retrospective Review of a Common and Significant Event. *Ann Surg*. 2017;265(2):379–87.
- Justiniano CF, Temple LK, Swanger AA, Xu Z, Speranza JR, Cellini C, et al. Readmissions With Dehydration After Ileostomy Creation: Rethinking Risk Factors. *Dis Colon Rectum*. 2018;61(11):1297–305.
- Fielding A, Woods R, Moosvi SR, Wharton RQ, Speakman CTM, Kapur S, et al. Renal impairment after ileostomy formation: a frequent event with long-term consequences. *Colorectal Dis*. 2019.
- van Kuijk JP, Flu WJ, Chonchol M, Hoeks SE, Winkel TA, Verhagen HJ, et al. Temporary perioperative decline of renal function is an independent predictor for chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(7):1198–204.
- Beddhu S, Allen-Brady K, Cheung AK, Home BD, Bair T, Muhlestein JB, et al. Impact of renal failure on the risk of myocardial infarction and death. *Kidney Int*. 2002;62(5):1776–83.
- Gavriilidis P, Azoulay D, Tafiampas P. Loop transverse colostomy versus loop ileostomy for defunctioning of colorectal anastomosis: a systematic review, updated conventional meta-analysis, and cumulative meta-analysis. *Surg Today*. 2019;49(2):108–17.
- Chudner A, Gachabayov M, Dyatlov A, Lee H, Essani R, Bergamaschi R. The influence of diverting loop ileostomy vs. colostomy on postoperative morbidity in restorative anterior resection for rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Langenbecks Arch Surg*. 2019;404(2):129–39.
- Klink CD, Lioupiis K, Binnebose M, Kaemmer D, Kozubek I, Grommes J, et al. Diversion stoma after colorectal surgery: loop colostomy or ileostomy? *Int J Colorectal Dis*. 2011;26(4):431–6.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Darstellung des eigenen Anteils

Die erforderlichen Daten zum Konzept der Studie habe ich eigenständig anhand der elektronischen Patientenakten und der digital archivierten Papierakten ermittelt. Dafür habe ich die Arztbriefe, Anamnesebögen, Operationsberichte, Anästhesie- und OP-Protokolle, Radiologie- und Histopathologie Befunde, Pflegeberichte sowie die Dokumentationen der UCT Tumordatenbank inspiziert. Die nach erforderlichem Studienmaterial krankheits- und therapie relevanten Daten habe ich selektiert und zur statistischen Auswertung anonymisiert in eine Microsoft Office Excel Tabelle übertragen und in eine IBM SPSS Statistics Tabelle überführt. Anschließend habe ich nach Anleitung durch Dr. Woeste und mit Unterstützung von Dr. Schreckenbach die statistischen Analysen durchgeführt, die Ergebnisse ausgewertet und mit ihnen interpretiert. Das anfängliche Ziel dieser retrospektiven Studie war es zu ermitteln, ob im Rahmen neoadjuvanter Therapiekonzepte, die Rate an funktions- und sphinktererhaltenden Rektumresektionen bei Patienten mit Rektumkarzinomen am Universitätsklinikum Frankfurt erhöht werden konnte. Der Einfluss des Patientenalters sollte als Faktor auf den Sphinktererhalt untersucht sowie die Rate der Rückverlagerungen von protektiven Stomata ermittelt werden. Die Fragestellung wurde nach der ersten statistischen Datenanalyse mit den Co-Autoren besprochen und die Studie auf einen neuen Aspekt in Bezug auf die Nierenwerte der Patienten hin erweitert. Nach erneuter Datenerhebung der Laborwerte und dem Zusammentragen und der Extraktion der für mich relevanten Informationen, habe ich die SPSS Tabelle überarbeitet und führte erneute statistische Tests und Plausibilitätskontrollen durch. Darauf folgte in Zusammenarbeit mit den Co-Autoren die finale Aufbereitung und Analyse sowie Interpretation der Ergebnisse. Nach vorheriger Literaturrecherche habe ich danach das Manuskript geschrieben, die Ergebnisse diskutiert sowie die Abbildungen und Tabellen erstellt und das Fazit dargestellt. Die Publikation wurde zunächst durch mich verfasst und anschließend von Dr. Woeste und Dr. Schreckenbach Korrektur gelesen und in gemeinsamer Arbeit aller Autoren in ihre endgültige Fassung gebracht.

Figures and Tables

Figure 1. Patient disposition flow chart

Figure 2. Kidney function

T₀, before LAR; T₁, highest level between LAR and DLI reversal; T₂, directly before DLI reversal; T₃, after DLI reversal; T₄, 3 months after DLI closure

Table 1. Patients and tumor characteristics. For analysis of categorical variables, a Chi-square test was used. The § indicates when Fisher's exact test was used. For continuous variables, the Student's *t*-test was performed. A P-value <0.5, marked with *, was defined as statistically significant.

ASA, American Society of Anesthesiology; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; UICC, Union for International Cancer Control; POD, postoperative day; df, the degree of freedom; eGFR, estimated glomerular filtration rate; SD, standard deviation

Table 2. Characteristics of low anterior rectal resection and short-term outcomes. For analysis of categorical variables, the Chi-square test was used. The § indicates when Fisher's exact test was used. For continuous variables, the Student's *t*-test was performed. A P-value <0.05, marked with *, was defined as statistically significant.

CDC, Clavien–Dindo Classification; ICU, intensive care unit, POD, postoperative day; df, the degree of freedom; SD, standard deviation

Table 3. Characteristics of DLI closure. For analysis of categorical variables, the Chi-square test was used. The § indicates when Fisher's exact test was used. For continuous variables, the Student's *t*-test was performed. A P-value <0.05, marked with *, was defined as statistically significant.

CDC, Clavien–Dindo classification; ICU, intensive care unit, POD, postoperative day; df, the degree of freedom; SD, standard deviation

Table 4. Kidney function parameters. eGFR at different time points was compared using the Wilcoxon signed-rank test.
T₀, before LAR; T₁, highest level between LAR and DLI reversal;
T₂, directly before DLI reversal; T₃, after DLI reversal; T₄, 3 months after DLI closure

e GFR, estimated glomerular filtration rate; CKD, chronic kidney disease; LAR, low anterior rectal resection; DLI, diverting loop ileostomy

Table 5. Logistic regression analysis of factors related to delayed reversal of loop ileostomy (>120 days)

ASA-Score, American Society of Anesthesiologists Score; UICC, Union for International Cancer Control Score

Table 6. Univariable and multivariable logistic regression analysis of factors related to refusal to undergo reversal of loop ileostomy

ASA-Score, American Society of Anesthesiologists Score; UICC Union for International Cancer Control Score

Figure 1. Patient disposition flow chart

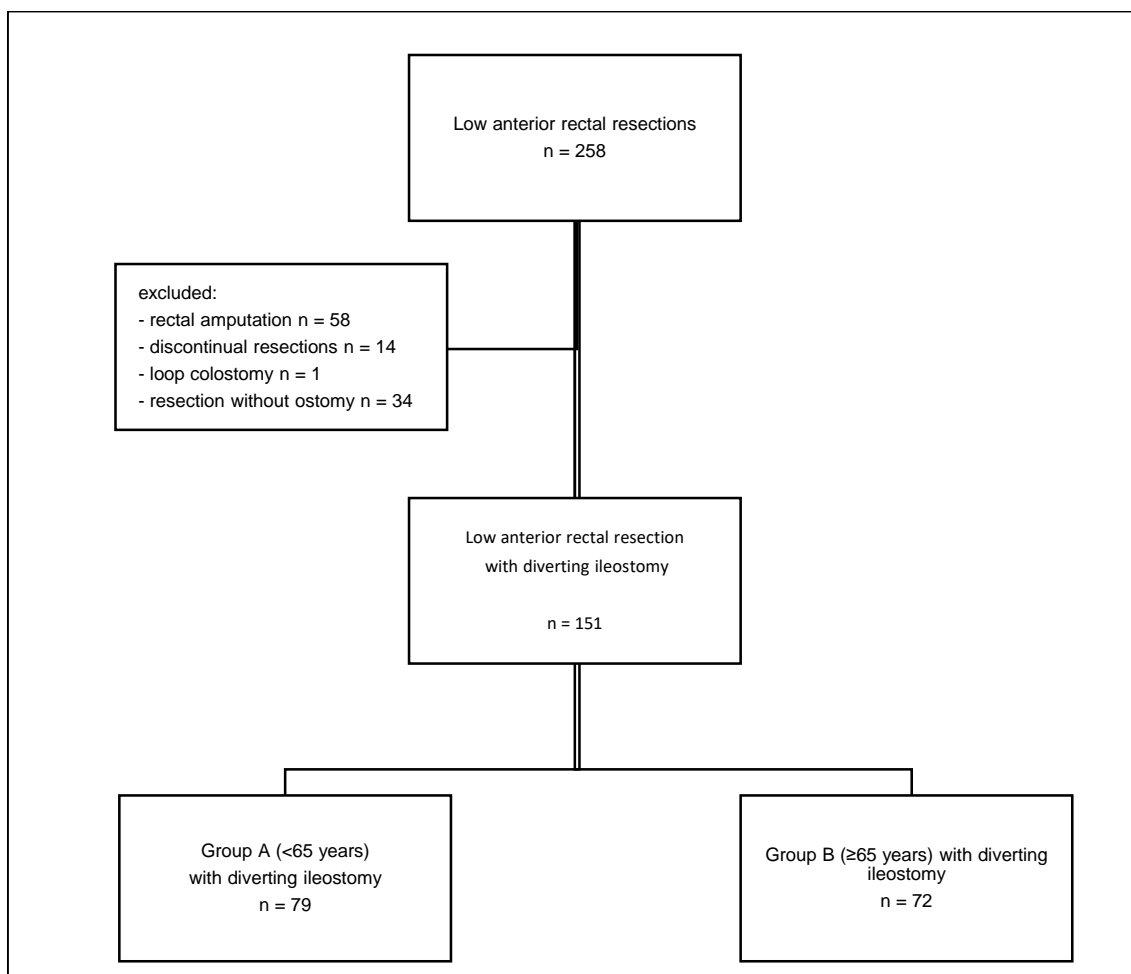
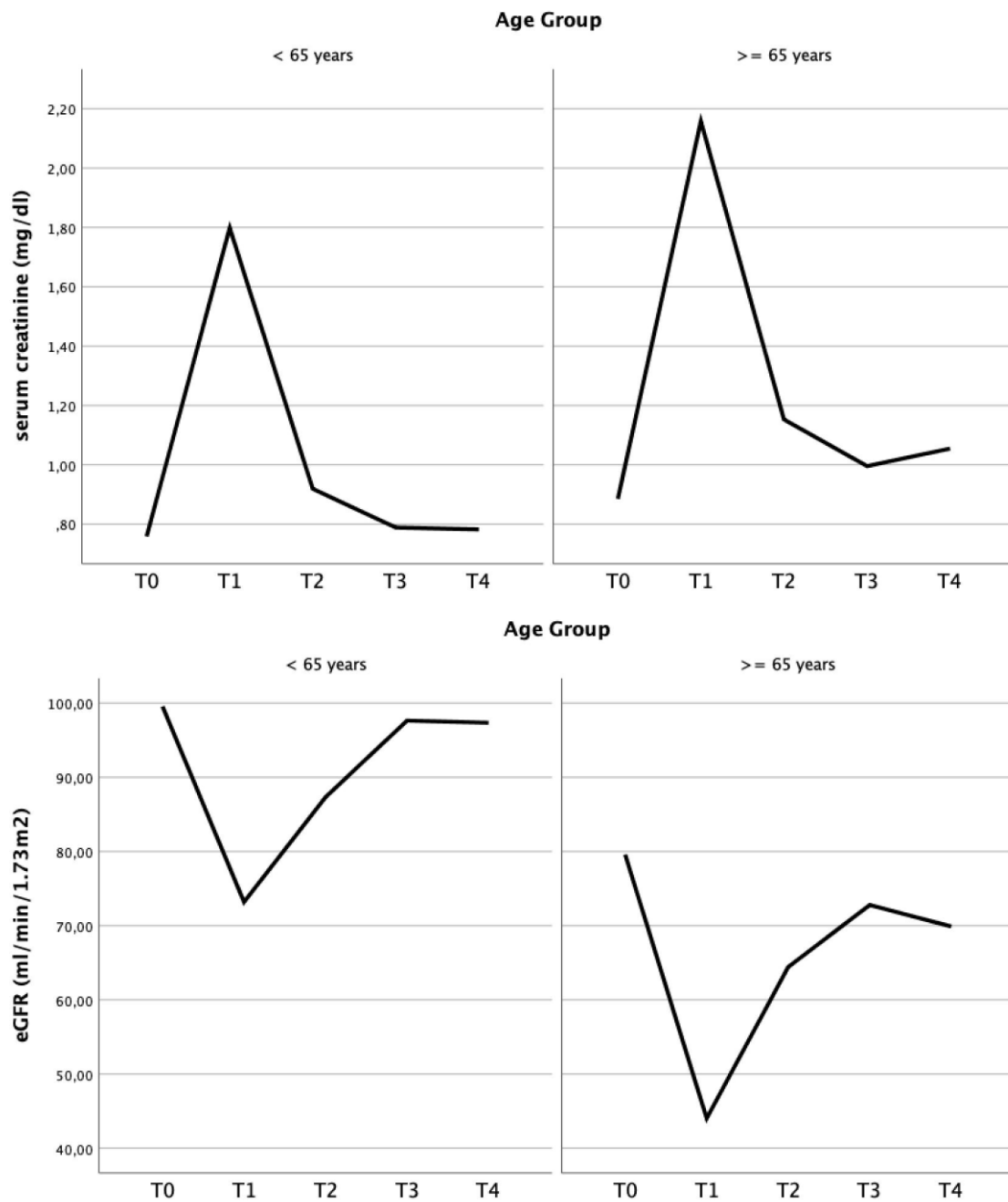


Figure 2. Kidney function



T₀, before LAR; T₁, highest level between LAR and DLI reversal; T₂, directly before DLI reversal; T₃, after DLI reversal; T₄, 3 months after DLI closure

Table 1. *Patients and tumor characteristics. For analysis of categorical variables, the Chi-square test was used. The § indicates when Fisher's exact test was used. For continuous variables, the Student's t-test was performed. A P-value <0.05, marked with *, was defined as statistically significant.*

Variables	All (%) n = 151	Group A (%) n = 79	Group B (%) n = 72	Pearson's Chi-Square (df)	Cramer's V	P-value
Sex				0.47 (1)	0.06	0.49
female	46 (30.5)	26 (32.9)	20 (27.8)			
male	105 (69.5)	53 (67.1)	52 (72.2)			
ASA				3.91 (1)	0.16	0.05
≥3	65 (57.0)	28 (35.4)	37 (51.4)			
Comorbidities						
Diabetes mellitus	22 (14.6)	6 (7.6)	16 (22.2)	6.48 (1)	0.21	0.02*
Coronary heart disease	68 (45.0)	26 (32.9)	42 (58.3)	9.84 (1)	0.26	0.002*
COPD	6 (4.0)	5 (6.3)	1 (1.4)	2.41 (1)	0.13	0.12
Renal function (CKD stage) at T ₀ (for patients undergoing reversal)				27.7 (3)	0.49	<0.001*
G1	63 (54)	46 (77)	17 (30)			
G2	45 (39)	14 (23)	31 (55)			
G3	7 (6)	0	7 (13)			
G4	1 (.9)	0	1 (2)			
UICC stage n = 4 missing				6.26 (4)	0.21	0.18
0	19 (12.9)	11 (14.1)	8 (11.6)			
I	44 (29.9)	17 (21.8)	27 (39.1)			
II	18 (12.2)	12 (15.4)	6 (8.7)			
III	39 (26.5)	21 (26.9)	18 (26.1)			
IV	27 (18.4)	17 (21.8)	10 (14.5)			
Neoadjuvant Chemotherapy				0.60 (1)	0.06	0.44
yes	95 (62.9)	52 (65.8)	43 (59.7)			
Neoadjuvant radiotherapy				1.37 (1)	0.10	0.24
yes	92 (62.6)	51 (67.1)	41 (57.7)			
Adjuvant Chemotherapy				10.24 (1)	0.26	0.001*
yes	60 (39.7)	41 (51.9)	19 (26.4)			
	All (mean, SD)	Group A (mean, SD)	Group B (mean, SD)	F-ratio		P-value
Age in years	62 (11)	54 (8)	71 (6)	243		<0.001*
Creatinine at T ₀ (mg/dl)	0.86 (0.26)	0.80 (0.16)	0.93 (0.33)	8.48		0.04*
eGFR at T ₀ (ml/min/1.73m ²)	88.38 (17.0)	97.14 (11.94)	78.87 (16.63)	48.75		<0.001*
Serum Potassium at T ₀ mmol/l	4.17 (0.39)	4.18 (0.39)	4.17 (0.39)	0.03		0.88

ASA, American Society of Anesthesiology; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; UICC, Union for International Cancer Control; POD, postoperative day; df, the degree of freedom; eGFR, estimated glomerular filtration rate; SD, standard deviation

Table 2. *Characteristics of low anterior rectal resection and short-term outcomes. For analysis of categorical variables, Chi-square test was used. The § indicates when Fisher's exact test was used. For continuous variables, the Student's t-test was performed. A P-value <0.05, marked with *, was defined as statistically significant.*

Variables	All (%) n = 151	Group A n = 79	Group B n = 72	Pearson's Chi Square (df)	Cramer's V	P-value
Operation				0.23 (2)	0.04	0.89
open	126 (83.4)	67 (84.8)	59 (81.9)			
laparoscopic	23 (15.2)	11 (13.9)	12 (16.7)			
conversion	2 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.4)			
Type of anastomosis				0.93 (3)	0.25	0.03*
end-end	45 (29.8)	18 (22.8)	27 (37.5)			
side-end	60 (39.7)	30 (38.0)	30 (41.7)			
J-pouch	26 (17.2)	15 (19.0)	11 (15.3)			
coloanal	20 (13.2)	16 (20.3)	4 (5.6)			
R1 resection	3 (2.0)	2 (2.5)	1 (1.4)	2.12 (2)	0.12	0.35§
CDC				0.10 (1)	0.03	0.76
≥ 3	34 (22.5)	17 (21.5)	17 (23.6)			
Complications						
fascial dehiscence	2 (1.3)	2 (2.5)	0	1.85 (1)	0.11	0.50§
surgical site infections	32 (21.2)	17 (21.5)	15 (20.8)	0.01 (1)	0.01	0.92
deep vein thrombosis	1 (0.7)	1 (1.3)	0	0.92 (1)	0.08	0.52§
lung embolism	1(0.7)	1 (1.3)	0	0.92 (1)	0.08	0.52§
urinary tract infections	17 (11.3)	6 (7.6)	11 (15.5)	2.32 (1)	0.12	0.12
pneumonia	6 (4.0)	1 (1.3)	5 (6.9)	3.18 (1)	0.15	0.10§
paralytic ileus	9 (6.0)	5 (6.3)	4 (5.6)	0.04 (1)	0.02	0.84§
anastomotic leakage	19 (12.6)	9 (11.4)	10 (13.9)	0.21 (1)	0.04	0.64
Reoperation	25 (16.6)	12 (15.2)	13 (18.1)	0.22 (1)	0.04	0.64
	All (mean, SD)	Group A (mean, SD)	Group B (mean, SD)	F-ratio		P-value
Duration of surgery (minutes)	240 (80)	245 (73)	234 (87)	0.61		0.44
Tumor distance from anal verge (centimeter)	8 (4)	8 (4)	8 (4)	0.05		0.83
Length of Hospital stay in days	17 (11)	16 (10)	18 (12)	0.90		0.35
Time to reversal of DLI in days	160 (136)	163 (149)	158 (122)	0.05		0.83
Follow up in months	56 (44)	62 (43)	50 (43)	2.43		0.12

CDC, Clavien–Dindo classification; ICU, intensive care unit, POD, postoperative day; df, the degree of freedom; SD, standard deviation

Table 3. *Characteristics of DLI closure. For analysis of categorical variables, the Chi-square test was used. The § indicates when Fisher's exact test was used. For continuous variables, the Student's t-test was performed. A P-value <0.05, marked with *, was defined as statistically significant.*

Variables	All (%)	Group A	Group B	Pearson's Chi Square (df)	Cramer's V	P-value
closure of DI				0.97 (2)	0.08	0.61
yes	123 (82.0)	65 (83.3)	58 (81.7)			
Complications						
surgical site infections	14 (9.3)	9 (11.4)	5 (6.9)	0.89 (1)	0.08	0.41
diarrhea	23 (15.2)	13 (16.5)	10 (13.9)	0.19 (1)	0.04	0.66
paralysis	11 (7.3)	5 (6.3)	6 (8.3)	0.22 (1)	0.04	0.64
anastomotic leakage	2 (1.3)	0	2 (2.8)	2.22 (1)	0.12	0.23§
late onset LAR anastomotic leakage	1 (0.7)	1 (1.3)	0	0.92 (1)	0.08	1§
CDC				3.7 (3)	0.16	0.30
3	6 (4.0)	1 (1.3)	5 (6.9)			
Reasons for declining reversal (n=28)						
patient's preference	3 (10.7)	2 (14.3)	1 (7.1)	0.25 (1)	0.04	0.62§
insufficient sphincter	5 (17.9)	2 (14.3)	3 (21.4)	1.23 (1)	0.09	0.35
tumor progression	11 (39.3)	7 (50.0)	4 (28.6)	0.61 (1)	0.06	0.44
death before reversal	2 (7.1)	1 (7.1)	1 (7.1)	0.004 (1)	0.005	0.95§
unknown reasons	6 (21.4)	2 (14.3)	4 (28.6)	0.90 (1)	0.07	0.43§
	All (mean, SD)	Group A (mean, SD)	Group B (mean, SD)	F-ratio		P-value
Duration of surgery (minutes)	85 (53)	82 (41)	88 (63)	0.53		0.47
Length of Hospital stay in days	10 (14)	9 (16)	10 (11)	0.09		0.77
Time to reversal of loop ileostomy in days	160 (136)	163 (149)	158 (122)	0.05		0.83

CDC, Clavien–Dindo classification; ICU, intensive care unit, POD, postoperative day; df, the degree of freedom; SD, standard deviation

Table 4. Kidney function parameters. eGFR at different time points was compared using the Wilcoxon signed-rank test.

Age Group	Time point	Serum creatinine (mg/dl)	Serum potassium mmol/l	eGFR (min/ml/1.73 m ²)	P-value for eGFR			CKD grading						
					T ₀ vs. T ₁	T ₀ vs. T ₃	T ₀ vs. T ₄	T ₃ vs. T ₄	G 1	G 2	G 3	G 4	G 5	
Group A	T ₀	0.8 (0.2)	4.18 (0.39)	97 (12)					46 (76.7)	14 (23.3)	0	0	0	0
	T ₁	1.7 (3.3)	4.94 (0.60)	71 (23)					13 (21.3)	37 (60.7)	7 (11.5)	2 (3.3)	0	2 (3.3)
	T ₂	1.0 (0.2)	4.36 (0.43)	87 (18)	<0.001	0.68	0.21	0.38	32 (50.8)	27 (24.9)	4 (6.3)	0	0	0
	T ₃	0.8 (0.2)	4.14 (0.58)	97 (14)					50 (80.6)	10 (16.1)	2 (3.2)	0	0	0
	T ₄	0.8 (0.2)	4.25 (0.50)	97 (15)					24 (68.6)	11 (31.4)	0	0	0	0
Group B	T ₀	0.9 (0.3)	4.17 (0.39)	79 (17)					17 (30.4)	31 (55.4)	7 (12.5)	1 (1.8)	0	0
	T ₁	1.8 (1.6)	5.25 (1.32)	50 (21)					3 (5.2)	14 (24.1)	32 (55.2)	5 (8.6)	4 (6.9)	0
	T ₂	1.2 (0.5)	4.34 (0.44)	66 (22)	<0.001	0.001	0.003	0.05	9 (15.8)	26 (45.6)	17 (29.8)	5 (8.8)	0	0
	T ₃	1.0 (0.3)	4.02 (0.47)	73 (18)					13 (23.6)	32 (58.2)	9 (16.4)	1 (1.8)	0	0
	T ₄	1.1 (0.4)	4.30 (0.60)	70 (20)					7 (24.1)	12 (41.4)	9 (31.0)	1 (3.4)	0	0

T₀, before LAR; T₁, highest level between LAR and DLI reversal; T₂, directly before DLI reversal; T₃, after DLI reversal; T₄, 3 months after DLI closure
R, estimated glomerular filtration rate; CKD, chronic kidney disease; LAR, low anterior rectal resection; DLI, diverting loop ileostomy

Table 5. Logistic regression analysis of factors related to delayed reversal of loop ileostomy (>120 days)

Factors	Univariable			
	OR	95% CI	b coefficient	p value
Age ≥65 years	1.41	0.69–2.87	0.34	0.35
Sex male	1.07	0.49–2.31	0.06	0.87
ASA Score ASA ≥3	0.85	0.41–1.76	-0.16	0.66
UICC UICC 4	0.58	0.20–1.73	-0.54	0.33
neoadjuvant Chemotherapy yes	1.35	0.65–2.81	0.30	0.43
Radiation yes	2.13	0.99–4.56	0.76	0.05
Anastomotic leakage yes	1.55	0.35–6.81	0.44	0.56
Clavien–Dindo Classification ≥3	2.13	0.87–5.22	0.76	0.10
Adjuvant Chemotherapy yes	3.25	1.51–6.99	1.18	0.003
Readmission to hospital yes	1.97	0.80–4.85	0.68	0.14
Tumor distance ab ano	1.06	0.92–1.23	0.06	0.40

ASA-Score, American Society of Anesthesiologists Score; UICC, Union for International Cancer Control Score

Table 6. Univariable and multivariable logistic regression analysis of factors related refusal to undergo of loop ileostomy

Factors	Univariable				Multivariable			
	OR	95% CI	b coefficient	p value	OR (95% CI)	95% CI	b coefficient	p value
Age ≥ 65 years	1.12	0.48–2.62	0.11	0.79				
Sex male	1.21	0.47–3.13	0.19	0.69				
ASA Score ASA ≥3	2.13	0.90–5.03	0.76	0.08				
UICC UICC 4	2.96	1.06–8.32	1.09	0.039	3.46	1.18–10.11	1.24	0.023
Neoadjuvant Chemotherapy yes	1.40	0.56–3.45	0.33	0.48				
Radiation yes	0.87	0.36–2.10	-0.14	0.75				
Anastomotic leakage of LAR yes	3.42	1.02–11.48	1.23	0.046	5.21	1.20–22.65	1.65	0.028
Clavien–Dindo Classification ≥3	1.07	0.39–2.92	0.07	0.90				
Adjuvant Chemotherapy yes	0.91	0.38–2.17	-0.09	0.84				
Tumor distance ab ano	0.90	0.74–1.09	-0.11	0.27				

ASA-Score, American Society of Anesthesiologists Score; UICC, Union for International Cancer Control Score

References

1. Gustafsson CP, Gunnarsson U, Dahlstrand U, Lindfors U. Loop-ileostomy reversal-patient-related characteristics influencing time to closure. *Int J Colorectal Dis.* 2018;33:593-600.10.1007/s00384-018-2994-x
2. Tan WS, Tang CL, Shi L, Eu KW. Meta-analysis of defunctioning stomas in low anterior resection for rectal cancer. *Br J Surg.* 2009;96:462-472.10.1002/bjs.6594
3. Huser N, Michalski CW, Erkan M, et al. Systematic review and meta-analysis of the role of defunctioning stoma in low rectal cancer surgery. *Ann Surg.* 2008;248:52-60.10.1097/SLA.0b013e318176bf65
4. Giannakopoulos GF, Veenhof AA, van der Peet DL, Sietses C, Meijerink WJ, Cuesta MA. Morbidity and complications of protective loop ileostomy. *Colorectal Dis.* 2009;11:609-612.10.1111/j.1463-1318.2008.01690.x
5. Li W, Stocchi L, Cherla D, et al. Factors associated with hospital readmission following diverting ileostomy creation. *Tech Coloproctol.* 2017;21:641-648.10.1007/s10151-017-1667-z
6. Bakx R, Busch OR, Bemelman WA, Veldink GJ, Slors JF, van Lanschot JJ. Morbidity of temporary loop ileostomies. *Dig Surg.* 2004;21:277-281.10.1159/000080201
7. Vergara-Fernandez O, Trejo-Avila M, Santes O, Solorzano-Vicuna D, Salgado-Nesme N. Predictors of dehydration and acute renal failure in patients with diverting loop ileostomy creation after colorectal surgery. *World J Clin Cases.* 2019;7:1805-1813.10.12998/wjcc.v7.i14.1805
8. Alqahtani M, Garfinkle R, Zhao K, et al. Can we better predict readmission for dehydration following creation of a diverting loop ileostomy: development and validation of a prediction model and web-based risk calculator. *Surg Endosc.* 2019.10.1007/s00464-019-07069-2
9. Messaris E, Sehgal R, Deiling S, et al. Dehydration is the most common indication for readmission after diverting ileostomy creation. *Dis Colon Rectum.* 2012;55:175-180.10.1097/DCR.0b013e31823d0ec5
10. Cipe G, Erkek B, Kuzu A, Gecim E. Morbidity and mortality after the closure of a protective loop ileostomy: analysis of possible predictors. *Hepatogastroenterology.* 2012;59:2168-2172.10.5754/hge12115

11. Reichert M, Weber C, Pons-Kuhnemann J, Hecker M, Padberg W, Hecker A. Protective loop ileostomy increases the risk for prolonged postoperative paralytic ileus after open oncologic rectal resection. *Int J Colorectal Dis.* 2018;33:1551-1557.10.1007/s00384-018-3142-3
12. Hewitt J, Long S, Carter B, Bach S, McCarthy K, Clegg A. The prevalence of frailty and its association with clinical outcomes in general surgery: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing.* 2018;47:793-800.10.1093/ageing/afy110
13. Rodel C, Trojan J, Bechstein WO, Woeste G. Neoadjuvant short- or long-term radio(chemo)therapy for rectal cancer: how and who should be treated? *Dig Dis.* 2012;30 Suppl 2:102-108.10.1159/000342038
14. Habbe N, Hannes S, Liese J, Woeste G, Bechstein WO, Strey C. The use of purse-string skin closure in loop ileostomy reversals leads to lower wound infection rates--a single high-volume centre experience. *Int J Colorectal Dis.* 2014;29:709-714.10.1007/s00384-013-1822-6
15. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004;240:205-213.10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae
16. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150:604-612.10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006
17. Stevens PE, Levin A, Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group M. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med.* 2013;158:825-830.10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007
18. Fish DR, Mancuso CA, Garcia-Aguilar JE, et al. Readmission After Ileostomy Creation: Retrospective Review of a Common and Significant Event. *Ann Surg.* 2017;265:379-387.10.1097/SLA.0000000000001683
19. Justiniano CF, Temple LK, Swanger AA, et al. Readmissions With Dehydration After Ileostomy Creation: Rethinking Risk Factors. *Dis Colon Rectum.* 2018;61:1297-1305.10.1097/DCR.0000000000001137
20. Fielding A, Woods R, Moosvi SR, et al. Renal impairment after ileostomy formation: a frequent event with long-term consequences. *Colorectal Dis.* 2019.10.1111/codi.14866
21. van Kuijk JP, Flu WJ, Chonchol M, et al. Temporary perioperative decline of renal function is an independent predictor for chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5:1198-1204.10.2215/CJN.00020110

22. Vergara-Fernandez O, Trejo-Avila M, Salgado-Nesme N. Multivariate analysis of risk factors for complications after loop ileostomy closure. *Cir Cir*. 2019;87:337-346.10.24875/CIRU.18000611
23. Garfinkle R, Savage P, Boutros M, et al. Incidence and predictors of postoperative ileus after loop ileostomy closure: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc*. 2019;33:2430-2443.10.1007/s00464-019-06794-y
24. Barranquero AG, Tobaruela E, Bajawi M, Munoz P, Die Trill J, Garcia-Perez JC. Incidence and risk factors for incisional hernia after temporary loop ileostomy closure: choosing candidates for prophylactic mesh placement. *Hernia*. 2019.10.1007/s10029-019-02042-3
25. Gavriilidis P, Azoulay D, Taflampas P. Loop transverse colostomy versus loop ileostomy for defunctioning of colorectal anastomosis: a systematic review, updated conventional meta-analysis, and cumulative meta-analysis. *Surg Today*. 2019;49:108-117.10.1007/s00595-018-1708-x
26. Chudner A, Gachabayov M, Dyatlov A, Lee H, Essani R, Bergamaschi R. The influence of diverting loop ileostomy vs. colostomy on postoperative morbidity in restorative anterior resection for rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Langenbecks Arch Surg*. 2019;404:129-139.10.1007/s00423-019-01758-1
27. Klink CD, Lioupis K, Binnebosel M, et al. Diversion stoma after colorectal surgery: loop colostomy or ileostomy? *Int J Colorectal Dis*. 2011;26:431-436.10.1007/s00384-010-1123-2
28. Danielsen AK, Park J, Jansen JE, et al. Early Closure of a Temporary Ileostomy in Patients With Rectal Cancer: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Ann Surg*. 2017;265:284-290.10.1097/SLA.0000000000001829
29. Hajibandeh S, Hajibandeh S, Sarma DR, et al. Meta-analysis of temporary loop ileostomy closure during or after adjuvant chemotherapy following rectal cancer resection: the dilemma remains. *Int J Colorectal Dis*. 2019;34:1151-1159.10.1007/s00384-019-03321-2
30. Choi YJ, Kwak JM, Ha N, et al. Clinical Outcomes of Ileostomy Closure According to Timing During Adjuvant Chemotherapy After Rectal Cancer Surgery. *Ann Coloproctol*. 2019;35:187-193.10.3393/ac.2018.10.18.1
31. Cura Pales CG, An S, Cruz JP, Kim K, Kim Y. Postoperative Bowel Function After Anal Sphincter-Preserving Rectal Cancer Surgery: Risks Factors, Diagnostic Modalities, and Management. *Ann Coloproctol*. 2019;35:160-166.10.3393/ac.2019.08.10

- 32.** Lee KH, Kim JS, Kim JY. Efficacy of biofeedback therapy for objective improvement of pelvic function in low anterior resection syndrome. *Ann Surg Treat Res.* 2019;97:194-201.10.4174/astr.2019.97.4.194
- 33.** Schreckenbach T, Zeller MV, El Youzouri H, Bechstein WO, Woeste G. Identification of factors predictive of postoperative morbidity and short-term mortality in older patients after colorectal carcinoma resection: A single-center retrospective study. *J Geriatr Oncol.* 2018;9:649-658.10.1016/j.jgo.2018.05.001