

DISSERTATION

Ergebnisse der chirurgischen Therapie der Kolondivertikulitis bei
Patienten nach Nierentransplantation

Results of kidney transplant patients undergoing surgical
treatment for colon diverticulitis

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Borys Kasianov

Erstbetreuer*in: PD Dr. med. Sascha S. Chopra
Datum der Promotion: 30.11.2023

Vorwort

In dieser Arbeit wird auf das Ausschreiben von maskulinen und femininen Geschlechterformen verzichtet und ausschließlich das generische Maskulinum genutzt. Dies inkludiert selbstverständlich alle Geschlechter.

Inhaltsverzeichnis

1. Tabellenverzeichnis	5
2. Abbildungsverzeichnis	6
3. Abkürzungsverzeichnis	7
4.1 Abstract.....	8
4.1.1 Einleitung	8
4.1.2 Material und Methoden.....	8
4.1.3 Ergebnisse	8
4.1.4 Schlussfolgerung	9
4.2 Abstract (Englisch).....	10
4.2.1 Introduction.....	10
4.2.2 Materials and Methods	10
4.2.3 Results	10
4.2.4 Conclusion.....	11
5. Einleitung	12
5.1 Aktuelle Epidemiologie	12
5.2 Ätiologie und Pathogenese.....	12
5.2.1 Die Rolle der Ballaststoffe	12
5.2.2 Genetische Prädisposition.....	13
5.2.3 Ein pathologisch verändertes Mikrobiom.....	14
5.3 Klinik und Diagnostik	15
5.3.1 Divertikulose.....	15
5.3.2 Divertikulitis	15
5.4 Immunsuppression und Divertikelkrankheit.....	16
5.5 Klassifikation der Divertikelkrankheit.....	18
5.6 Therapie und Operationsindikation.....	20
5.7 Ziele der Arbeit.....	23
6. Patienten, Material und Methoden	23
6.1 Studienplan und Auswahlkriterien	23
6.2 Erfassung der Daten	24
6.3 Ausschlusskriterien	25
6.4 Patientenbezogenen Daten	25
6.5 Operationsunterteilung und Pathohistologie.....	25
6.6 Postoperative Komplikationen	26
6.7 Statistische Auswertung	26

7. Ergebnisse	27
7.1 Beschreibung des Patientenkollektivs	27
7.1.1 Risikofaktoren	28
7.1.2 Aufteilung der Fälle nach Klassifikation der Divertikelkrankheit/ Divertikulitis (CDD)	29
7.1.3 Operationsverfahren	30
7.1.4 Postoperative Komplikationen	32
7.2 Statistische Analyse und Suche nach relevanten Faktoren	38
7.2.1 Mann-Whitney-U-Test und Chi-Quadrat-Test	38
7.2.2 Risikofaktoren für ein NTx-Versagen	40
7.2.3 Risikofaktoren für eine Anastomosen-Insuffizienz	42
7.2.4 Risikofaktoren für die postoperative Blutung	45
7.2.5 Risikofaktoren für die postoperative Sepsis	46
7.2.6 Analyse der Rolle von erhöhten CRP-Werten	46
7.2.7 Risikofaktoren für die verlängerte Aufenthaltsdauer	47
7.2.8 Risikofaktoren für die Letalität	49
8. Diskussion	50
8.1 Risikofaktoren	50
8.2 Behandlungsstrategien	51
8.3 Diskontinuitätsresektion oder Anastomose?	53
8.4 Postoperativer Verlauf bei immunsupprimierten Patienten	54
8.5 Rolle der unterschiedlichen Immunsuppressiva	56
8.6 Welche Parameter müssen noch beachtet werden?	57
8.7 Geschlechts- und Altersverteilung	59
8.8 Limitationen	59
8.9 Schlussfolgerung	60
9. Literaturverzeichnis	62
10. Eidesstattliche Versicherung:	72
11. Lebenslauf	73
12. Komplette Publikationsliste	76
13. Danksagung	79
14. Bescheinigung des Statistikers	80

1. Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Die Clavien-Dindo Klassifikation</i>	22
<i>Tabelle 2: Surgical Site Infection Klassifikation nach CDC</i>	23
<i>Tabelle 3: Vorerkrankungen der Patienten beider Gruppen</i>	28
<i>Tabelle 4: Aufteilung der Divertikelkrankheit/ Divertikulitis (CDD) beider Gruppen</i>	30
<i>Tabelle 5: Durchgeführte Eingriffe in der beiden Gruppen</i>	31
<i>Tabelle 6: Aufgetretene postoperative Komplikationen in beiden Gruppen</i>	32
<i>Tabelle 7: Verteilung aller Patienten entsprechend Clavien-Dindo Klassifikation</i>	34
<i>Tabelle 8: Surgical Site Infection Klassifikation nach CDC der beiden Gruppen</i>	36
<i>Tabelle 9: Relevante Unterschiede der elektiven Patienten beider Gruppen</i>	38
<i>Tabelle 10: Relevante Unterschiede der notfallmäßig operierten Patienten beider Gruppen</i>	39
<i>Tabelle 11: Assoziation der preoperativen Faktoren mit einem NTx-Versagen</i>	41
<i>Tabelle 12: Assoziation der postoperativen Faktoren mit einem NTx-Versagen</i>	42
<i>Tabelle 13: Assoziation der preoperativen Faktoren mit einer Anastomose-Insuffizienz</i>	43
<i>Tabelle 14: Assoziation der postoperativen Faktoren mit einer Anastomose-Insuffizienz</i>	45
<i>Tabelle 15: Postoperative Blutung und Tacrolimus</i>	45
<i>Tabelle 16: Postoperative Sepsis und Diabetes mellitus</i>	46
<i>Tabelle 17: Einfluss vom CRP auf postoperativen Verlauf</i>	46
<i>Tabelle 18: Assoziation der Faktoren mit einer Aufenthaltsdauer über 12 Tage</i>	47

2. **Abbildungsverzeichnis**

<i>Abbildung 1: Hinchey-Klassifikation je nach Stage</i>	18
<i>Abbildung 2: Auswahlverfahren für die transplantierte und Kontrollgruppe</i>	24
<i>Abbildungen 3,4: Altersverteilung der Patienten der transplantierten Gruppe und Kontrollgruppe</i>	27
<i>Abbildung 5: Verteilung der Vorerkrankungen beider Gruppen</i>	28
<i>Abbildung 6: Varianten der immunsuppressiven Therapie</i>	29
<i>Abbildung 7: Aufteilung nach CDD in beiden Gruppen</i>	30
<i>Abbildung 8: Operationsverfahren in den beiden Gruppen</i>	31
<i>Abbildung 9: Vergleich der postoperativen Komplikationen der elektiven Operationen beider Gruppen</i>	33
<i>Abbildung 10: Vergleich der postoperativen Komplikationen der notfall Operationen beider Gruppen</i>	33
<i>Abbildung 11: Die Clavien Dindo Klassifikation für die elektiven Patienten</i>	35
<i>Abbildung 12: Die Clavien Dindo Klassifikation für die notfallmäßig operierten Patienten</i>	35
<i>Abbildung 13: Surgical Site Infection Klassifikation für die elektiven Patienten</i>	36
<i>Abbildung 14: Surgical Site Infection Klassifikation für die notfallmäßig operierten Patienten</i>	37
<i>Abbildung 15: Die mittlere Aufenthaltsdauer je nach der Gruppe</i>	37
<i>Abbildungen 16,17: Die Boxplot-Grafiken für die Rolle von CRP und Sandimmun bei NTx-Versagen</i>	41
<i>Abbildungen 17,18: Die Boxplot-Grafiken für die Rolle vom Alter und Erythrozyten- Werten bei der Anastomosen-Insuffizienz</i>	44
<i>Abbildung 19: Die Boxplot-Grafik für die Rolle von Hämoglobin-Werten bei der Anastomosen-Insuffizienz</i>	44
<i>Abbildungen 20,21: Die Boxplot-Grafiken für die Rolle von CRP-Werten bei der Beatmung über 24 Stunden oder VAC-Therapie</i>	47
<i>Abbildungen 22,23,24: Die Boxplot-Grafiken für die Rolle von CRP-Werten, Erythrozyten-Werten oder Clavien-Dindo Klassifikation bei der Aufenthaltsdauer über 12 Tage</i>	49

3. Abkürzungsverzeichnis

ca.	circa
cm	Zentimeter
CT	Computertomographie
et al.	et alia
CI oder KI ₉₅	95% Konfidenzintervall
mg	Milligramm
u. a.	unter anderem
z.B.	zum Beispiel
A-I	Anastomosen-Insuffizienz
OR	Odds Ratio
SSI	Surgical Site Infection nach CDC
bzw.	beziehungsweise
u.s.w.	und so weiter
sow.	soweiter
i.v.	intravenös
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
BMI	Body-Mass-Index
KHK	koronaren Herzkrankheit
g/dl	1 Gramm pro Deziliter
Mio/ μ l	Millionen Zellen pro Mikroliter

4.1 Abstract

4.1.1 Einleitung

Immunsupprimierte Patienten gelten bei der Auftritt der Kolondivertikulitis als besonders gefährdet, weil bei denen häufiger postoperative Komplikationen mit einem entsprechend verlängerten stationären Aufenthalt auftreten. Trotz mehrerer Studien zum Thema „Divertikulitis und Transplantation“ ist dieses Patientenkollektiv bisher nur eingeschränkt beschrieben und die Ergebnisse solcher Studien können bislang keine eindeutigen Empfehlungen geben. Deswegen verfolgt diese Arbeit das Ziel die Schwerpunkte des postoperativen Verlaufs bei transplantierten Patienten mit Sigmadivertikulitis zu analysieren.

4.1.2 Material und Methoden

Im Zeitraum vom 09.10.2010 bis zum 01.01.2021 wurden 41 Patienten nach Nierentransplantation identifiziert die an der Charité aufgrund einer Kolondivertikulitis chirurgisch behandelt wurden. Zum Vergleich wurde eine zweite Gruppe von Patienten ohne Nierentransplantation aus dem Gesamtkollektiv gebildet (n=41). Diese Patienten erhielten keine immunsuppressive Therapie und wurden ebenfalls aufgrund von Kolondivertikulitis operiert.

4.1.3 Ergebnisse

Es gibt statistisch signifikante Unterschiede zwischen beiden analysierten Gruppen in Bezug auf die präoperativen Blutwerte (unmittelbar präoperativ, also maximal ein Tag vor der Operation), die postoperativen Komplikationen, Mortalität und die Aufenthaltsdauer. Folgende statistisch relevanten Zusammenhänge wurden für die immunsupprimierten Patienten gefunden:

1. Mit einem NTx-Versagen sind folgende Faktoren assoziiert:

Diabetes mellitus, Perforation, SSI, Beatmung >48 Stunden, postoperative Peritonitis, postoperative Sepsis, präoperatives CRP ≥ 31 mg/l, Sandimmun<50mg täglich.

2. Mit einer Anastomosen-Insuffizienz:

Alter über 70 Jahren, präoperative Erythrozyten unter 3.5 Mio/ μ l und Hämoglobin unter 10 g/dl, CellCept über 360mg täglich, Beatmung >48 Stunden, Sepsis, VAC-Therapie und SSI.

3. Mit der postoperativen Mortalität:

Zwei verstorbene Patienten hatten postoperative Sepsis mit multiplen Infektquellen, waren

über 48 Stunden beatmet und hatten NTx-Versagen.

4. Mit der Aufenthaltsdauer über 12 Tage:

Perforation, postoperative Sepsis, VAC-Therapie, Anastomosen-Insuffizienz, NTx-Versagen, präoperative Erythrozyten unter 3.5 Mio/ μ l und Hämoglobin unter 10 g/dl, präoperatives CRP über 31 mg/l, Clavien-Dindo Klassifikation Grad IV und höher sowie SSI.

5. Postoperatives Blutungsrisiko war mit Einnahme von Tacrolimus über 3.1 mg pro Tag assoziiert.

4.1.4 Schlussfolgerung

Für jede signifikante postoperative Komplikation bei der nierentransplantierten Patienten wurden mehrere Einflussfaktoren festgestellt. Für diese Patienten ist eine präoperative antianämische Therapie sowie frühzeitige postoperative Bluttransfusion bei Anämie zu empfehlen. Aufgrund der Ergebnisse für die NTx-Gruppe sollte eine prophylaktische elektive Dickdarmresektion bei transplantierten Patienten mit bekannten Divertikeln evaluiert werden.

4.2 Abstract (Englisch)

4.2.1 Introduction

Immunosuppressed patients are considered to be particularly at risk when colonic diverticulitis occurs because they have more frequent postoperative complications with a correspondingly longer hospital stay. Despite several studies on the subject of "diverticulitis and transplantation", this patient collective has only been described to a limited extent and the results of such studies cannot yet provide any clear recommendations. Therefore, this work pursues the goal of analyzing the focal points of the postoperative course in transplanted patients with sigmoid diverticulitis.

4.2.2 Materials and Methods

In the period from October 9th, 2010 to January 1st, 2021, 41 patients were identified after kidney transplantation who were treated surgically at the Charité due to colonic diverticulitis. For comparison, a second group of patients without kidney transplantation was formed (n=41). These patients were not receiving immunosuppressive therapy and also underwent surgery for colonic diverticulitis.

4.2.3 Results

There are statistically significant differences between the two groups analyzed with regard to the preoperative blood values (immediately before the operation, i.e. a maximum of one day before the operation), the postoperative complications, mortality and the length of stay. The following statistically relevant relationships were found for the immunosuppressed patients:

1. The following factors are associated with an NTx-failure:

Diabetes mellitus, perforation, SSI, ventilation >48 hours, postoperative peritonitis, postoperative sepsis, preoperative CRP ≥ 31 mg/l, Sandimmun <50mg daily.

2. With an anastomotic leak:

Age over 70 years, preoperative erythrocytes under 3.5 million/ μ l and hemoglobin under 10 g/dl, CellCept over 360mg daily, ventilation >48 hours, sepsis, VAC therapy and SSI.

3. With postoperative mortality:

Two deceased patients had postoperative sepsis with multiple sources of infection, were ventilated for more than 48 hours and had NTx failure.

4. With the length of stay over 12 days:

Perforation, postoperative sepsis, VAC therapy, anastomotic leak, NTx-failure,

preoperative erythrocytes below 3.5 million/ μ l and hemoglobin below 10 g/dl, preoperative CRP above 31 mg/l, Clavien-Dindo classification grade IV and higher, and SSI.

5. Risk of postoperative bleeding was associated with tacrolimus intake above 3.1 mg per day.

4.2.4 Conclusion

Several contributory factors have been identified for each significant postoperative complication in the renal transplant patient. For these patients preoperative antianemic therapy and early postoperative blood transfusion for anemia is recommended. Based on the results for the NTx-group, prophylactic elective colon resection in transplanted patients with known diverticula should be evaluated.

5. Einleitung

5.1 Aktuelle Epidemiologie

Die Divertikulose tritt selten vor dem 40. Lebensjahr auf, mit einer geschätzten Prävalenz von 5%, die auf bis zu 65% bei Personen ab 65 Jahren ansteigt (1). Historisch wurde berichtet, dass 10–25% der Patienten mit Divertikulose eine Divertikulitis entwickeln (2). Neuere Daten deuten darauf hin, dass das bisher zitierte Lebenszeitrisko, eine Divertikulitis bei Divertikulose zu entwickeln, zu hoch ist (3,4). Moderne Analyse der Daten von Koloskopien und Computertomographien (CT) zeigen, dass weniger als 5% der Personen mit Divertikulose eine Divertikulitis entwickeln (5). In einer Studie an Patienten mit Divertikulose mit einer Nachbeobachtungszeit von 11 Jahren bestand ein Divertikulitis-Risiko von 1%, welches entweder durch eine CT oder zum Zeitpunkt der Operation bestätigt (6) wurde. In einer anderen Studie mit einer Kohorte von 2100 Patienten bestand ein Divertikulitisrisiko von 4.3% über einen medianen Nachbeobachtungszeitraum von 7 Jahren (7). Divertikulitis tritt bei Männern bis zum 6. Lebensjahrzehnt häufiger auf als bei Frauen, danach sind Frauen häufiger betroffen (8). Dies bestätigt auch die Studie von Lahat et al. Sie beschreiben, dass bei Patienten mit Divertikulitis unter 45 Jahren ein Verhältnis von 3:1 (männlich zu weiblich) besteht. Dafür erkrankten Frauen über 45 Jahre zweimal so oft als Männer (9). Schauer et al. haben ein Verhältnis von 2:1 (männlich zu weiblich) bei Patienten unter 40 Jahren und ein Verhältnis von 1:1.5 bei Patienten älter als 40 Jahre festgestellt (10). Darüber hinaus steigt die Gesamtinzidenz von Divertikulitis in den letzten Jahren, was zur Erhöhung der chirurgischen Behandlung führt (11,12).

5.2 Ätiologie und Pathogenese

5.2.1 Die Rolle der Ballaststoffe

Eine ballaststoffarme Ernährung wurde lange Zeit als der vorherrschende, exogene oder umweltbedingte Faktor angesehen, der zur Entwicklung von Divertikelerkrankungen führt (13). Diese Hypothese wurde 2012 von Painter und Burkitt entwickelt. In der Studie wurden extrem niedrige Raten von Divertikulose im ländlichen Afrika mit den Raten an Divertikulose in entwickelten westlichen Ländern verglichen (14). Dabei wurde der Dickdarmtransit von Personen aus dem Vereinigten Königreich Großbritannien untersucht. Schlussfolgernd wurde eine ballaststoffarme Ernährung, eine längere Dickdarmtransitzeit (80h vs. 34h) und ein niedrigeres Stuhlgewicht im Vergleich zur Bevölkerung von Uganda festgestellt (110 g/d vs. 450 g/d). Es wurde vermutet, dass die

verlängerte Transitzeit zu einem erhöhten intraluminalen Druck insbesondere auf der linken Seite des Dickdarms geführt hat, was die Entwicklung einer Divertikelerkrankung begünstigt (15). Studien zur Kolonmotilität mit 24-Stunden-Manometrie zeigen, dass die Patienten mit Divertikulose einen erhöhten intraluminalen Druck, eine verstärkte Reaktion des Dickdarms auf die Nahrung und eine erhöhte Anzahl von Kontraktionen mit hoher Amplitude in Segmenten mit Divertikulose aufweisen (16). In einer weiteren Studie wurde festgestellt, dass bei der Analyse einer prospektiven Kohorte von 47888 US-amerikanischen Männern über einen Zeitraum von 4 Jahren ein inverser Zusammenhang zwischen der Ballaststoffaufnahme und der Entwicklung einer Divertikelerkrankung (relatives RR-Verhältnis 0.58, CI: 0.41-0.83, $p = 0.01$) gefunden wurde (17).

Dieses Ergebnis wurde in einer Studie mit 47033 Männern und Frauen im Vereinigten Königreich bestätigt. Von dieser Kohorte haben sich 15459 (33%) als Vegetarier bezeichnet (18). Eine andere Studie von 50019 gesunden Frauen hat im Rahmen der Nurses' Health Study gezeigt, dass eine Aufnahme verschiedener Ballaststoffquellen außer Gemüse mit einem geringeren Risiko für Divertikulitis einhergeht (19). Eine bisher vertretene Überzeugung war, dass die Patienten mit Divertikulose partikelförmige Nahrungsmittel wie Nüsse, Popcorn, Mais oder Sonnenblumenkerne meiden sollen. Es wurde so begründet, dass das Partikelmaterial ein Divertikel verstopfen kann und dadurch die Divertikulitis auslösen kann. Dieser Mythos wurde inzwischen durch die Benchmark-Studie entkräftet, in der 47288 Männer über einen Nachbeobachtungszeitraum von 18 Jahren analysiert wurden. Die Autoren beobachteten keinen negativen Effekt von solchen partikelförmigen Nahrungsmitteln (20).

5.2.2 Genetische Prädisposition

Darüber hinaus zeigt eine weitere Studie bei der Suche nach den möglichen Ursachen der Divertikulose, dass die türkische Migranten in der niederländischen Region Zaanstreek eine viel geringere Inzidenz der Divertikulose als die einheimische niederländische Bevölkerung haben (7.5% im Vergleich zu 50%) (21). Auch bei der japanischstämmigen Diaspora auf Hawaii bleiben die Divertikel trotz „westlicher“ Ernährung überwiegend rechtsseitig (22). Laut GWAS (Genomweite Assoziationsstudie) wurden Divertikulose-Risiko-Loci identifiziert. Dies sind die Gene, die an der Integrität des Bindegewebes und der Darmmotilität beteiligt sind. Laut dieser Studie haben neuromuskuläre Anomalien eine besondere Bedeutung bei der Entwicklung einer Divertikulose (23). Dazu sind die Konzentrationen von gewebeabbauenden Matrix-

Metalloproteinasen in Bereichen des Dickdarms höher, insbesondere wenn da mehrere Divertikel stattfinden (24). Bei Personen mit einer Divertikulose werden auch Veränderungen im enterischen Nervensystem wie eine verringerte Anzahl von Gliazellen, Nervenzellen und Darmschrittmacherzellen sowie Veränderungen der Konzentrationen von Neurotransmittern, Neurotransmitterrezeptoren und neurotrophen Faktoren beobachtet (25, 26). Die Zunahme der Divertikulose-Inzidenz in den letzten Jahren deutet jedoch darauf hin, dass solche neuromuskulären Veränderungen in den meisten Fällen eher mit dem Alter und anderen Risikofaktoren als mit genetischen Faktoren zusammenhängen (27).

5.2.3 Ein pathologisch verändertes Mikrobiom

In diesem Zusammenhang können die Ernährungs- und Lebensstilfaktoren weitere Veränderungen im Darmmikrobiom hervorrufen, welche zu einer Schleimhautentzündung und folgend zur Divertikulitis führen. Mehrere Evidenzlinien unterstützen die Rolle der Darmmikrobiota in der Entwicklung der Divertikulitis (28, 29). Die Fettleibigkeit und eine westliche Ernährungsform sind beispielsweise mit einer verringerten mikrobiellen Vielfalt im Darm und Veränderungen der Zusammensetzung sowie Funktionen des Darmmikrobioms verbunden (30). Die Ergebnisse der Studie von Daniels et al. (2014) zeigen, dass die fäkale Mikrobiota-Diversität von Patienten mit der ersten Episode einer akuten unkomplizierten linksseitigen Divertikulitis sich signifikant von Kontrollpersonen aus einer gastroenterologischen Allgemeinpraxis unterscheidet. Dabei wird dieser Unterschied mittels der Proteobacteria-Stämme definiert (28). In einer anderen Studie wurden erhöhte Bakterienkonzentrationen der Marvinbryantia- und Subdoligranulum-Stämme bei den Patienten mit einer akuten Divertikulitis im Vergleich zu den Kontrollen festgestellt (31,32).

Zu den weiteren Risikofaktoren gehören Übergewicht, Alter, Nikotinabusus, Diabetes mellitus, nichtsteroidale Antiphlogistika und immunsuppressive Medikamente (28, 29, 30, 31).

Die akute Divertikulitis beinhaltet also laut vielen langjährigen, aber nicht ausreichend bewiesenen Studien Mikro- oder Makroperforation mit einer Translokation kommensaler Bakterien durch die Schleimhautbarriere des Dickdarms. Das kann zur Infektionsausbreitung und einschließlich Abszessbildung sowie zur postoperativen Peritonitis führen.

5.3 Klinik und Diagnostik

5.3.1 Divertikulose

Die überwiegende Mehrheit der Patienten mit einer Divertikulose ist asymptomatisch und eine solche Diagnose wird als ein Zufallsbefund bei einer Koloskopie beschrieben. Die Patienten über 60 Jahre und älter mit einer Divertikulose können häufiger über krampfartige Bauchschmerzen, Flatulenz, wechselnde Stuhlgewohnheiten und manchmal überwiegendes Reizdarmsyndrom klagen (33). Es wurde festgestellt, dass die Prävalenz des Reizdarmsyndroms und der entsprechenden gastrointestinalen Symptome insgesamt mit dem Alter abnimmt (34). Diese Tatsache kann zu klinischer Differenzialdiagnostik der Divertikulose behilflich sein.

5.3.2 Divertikulitis

Die Patienten stellen sich häufig mit akuten, konstanten Bauchschmerzen vor, die üblicherweise im linken unteren Quadranten auftreten. Andere mögliche Symptome sind Verstopfung, Übelkeit, Durchfall, Fieber $>37.6-38^{\circ}\text{C}$ und Dysurie. Bei den Patienten aus asiatischen Ländern ist es erforderlich auf eine mögliche rechtsseitige Divertikulitis zu achten (35). Eine richtige Anamnese und körperliche Untersuchung inklusive einer rektalen Untersuchung können den Weg zur richtigen Diagnose deutlich erleichtern (36). Bei der Untersuchung erhöht eine Druckschmerzhaftigkeit nur im linken unteren Quadranten die Wahrscheinlichkeit einer akuten Divertikulitis signifikant (positive Likelihood Ratio = 10.4), ebenso wie eine tastbare Raumforderung sowie Abwehrspannung in diesem Bereich (37). Besonders muss der Arzt bei einer klinischen Beurteilung von immunsupprimierten und auch alten Patienten aufmerksam sein, weil bei diesen Patienten die Symptomatik oft schwächer ausgeprägt ist und das tatsächlich vorliegende Krankheitsstadium unterschätzt werden kann (38).

Nach der Anamnese und der körperlichen Untersuchung ist die Laborchemie zur Differenzialdiagnostik und weiterer Bestätigung einer Divertikulitis erforderlich (CRP $> 5\text{mg/l}$, Leukozytose $> 10000-12000/\mu\text{l}$, Urinstatus zur Differenzialdiagnostik, TSH- und Kreatinin-Werte für eine mögliche CT Abdomen mit i.v. Kontrastmittel und die Gerinnungsparameter für eine mögliche Operation).

Die Abdomensonografie bei der Feststellung einer Divertikulitis ist stark von der Kompetenz des untersuchenden Arztes abhängig. Eine hohe Sensitivität und Spezifität zur Feststellung von freier abdominellen Flüssigkeit, Wandverdickung sowie zum Nachweis

und zur Lagebeschreibung von Abszessen wurden in den Händen von erfahrenen Untersuchern bei einer akuten Sigmadivertikulitis nachgewiesen (39). Die Aussagekraft der Abdomensonografie hat zwar in den letzten Jahren deutlich zugenommen, bleibt aber in einigen Fällen noch eingeschränkt. Deswegen gilt bei der Diagnostik der Divertikulitis ein CT Abdomen mit i.v. Kontrastmittel als „goldener Standard“ (35).

Die Röntgenübersichtsaufnahme des Abdomens ist nicht in den S3 Leitlinien der Divertikulitis als eine Standarddiagnostik beschrieben. Hier können jedoch freie intraabdominelle Luft oder Spiegelbildungen nachgewiesen werden. Deshalb erfolgt das Röntgen Abdomen nur im speziellen klinischen Kontext.

Die Durchführung einer Koloskopie ist aufgrund einer unzureichenden Datenlage und möglicher Perforationsgefahr routinemäßig nicht empfohlen. Im Fall der unteren GI-Blutung, zur weiteren Diagnostik nach einer konservativ behandelten Divertikulitis (nach circa 2 Monaten) und zum Tumorausschluss kann eine Koloskopie als Methode der Wahl sein (40).

Eine Immunsuppression erschwert den klinischen Verlauf der Divertikulitis sowie die zeitnahe korrekte Diagnose. Deswegen wird diese Situation im Folgenden detaillierter beschrieben.

5.4 Immunsuppression und Divertikelkrankheit

Patienten unter immunsuppressiver Therapie haben häufiger einen komplizierten Verlauf von entzündlichen Erkrankungen. Bei der Divertikulitis kann es zu einer fulminanten Entwicklung des Krankheitsbildes mit entsprechenden Komplikationen kommen, wie z.B. Perforation, postoperative Peritonitis, postoperative Sepsis und Transplantatversagen (41). Dazu berichten mehrere Autoren, dass eine nicht-operative Standardbehandlung versagen kann (42). Daher benötigen die meisten dieser Patienten einen dringenden chirurgischen Eingriff, was mit einer deutlich höheren Morbiditäts- und Mortalitätsrate verbunden ist (43).

Zum Beispiel haben sich die Ergebnisse von Lungentransplantationen durch technische Verfeinerungen und Fortschritte bei der Immunsuppression kontinuierlich verbessert, und die 1-Jahres-Überlebensrate beträgt über 90 % (44). Ein verlängertes Überleben erhöht jedoch die Wahrscheinlichkeit von nicht transplantationsbedingten Komplikationen (45).

Die Divertikulitisrate bei Transplantationspatienten oder immunsupprimierten Patienten ist höher als in der Allgemeinbevölkerung. Die Inzidenz einer schweren Divertikulitis ist bei Patienten nach der Transplantation 22.2-mal höher als in der Allgemeinbevölkerung pro festgelegtem Zeitraum (46). Von den Patienten mit diagnostizierter Divertikulitis kommt es bei 1.5% der Allgemeinbevölkerung zu einer Perforation. Diese Zahl kann bei den lungentransplantierten Patienten bis zu 6.7 % betragen (47). In einer anderen Studie von Oor et al. (2014) wurden 11.966 Patienten nach einer Transplantation (Lungen-, Nieren-, Herztransplantation) bezüglich der Inzidenz einer akuten Divertikulitis mit möglichem komplikationsreichen Verlauf analysiert. Eine akute Divertikulitis entwickelte sich bei bis zu 1.7% der Patienten. Dabei hatten bis zu 40% davon einen komplizierten Verlauf (48). Eine systematische Übersichtsarbeit bestätigt die hohe Inzidenz der Divertikulitis bei Patienten nach Transplantation und Patienten unter langfristiger Kortikosteroidtherapie mit vorbestehender Divertikulose. Die Rate liegt zwischen 0.4% und 9%. Diese führte zu einer viel höheren Mortalität als in der Allgemeinbevölkerung (49).

Deswegen hat die Behandlung immunsupprimierter Patienten mit einer Divertikelerkrankung einen besonderen Stellenwert. Einige Studien berichten über ein hohes Risiko für das Versagen einer nicht-operativen Standardbehandlung (43, 49). Dem gegenüber wurden Ergebnisse publiziert, die darauf hindeuten, dass eine akute unkomplizierte Divertikulitis bei immunsupprimierten Patienten auch konservativ gut behandelt werden kann. Die Ergebnisse einer solchen Therapie sind ähnlich zu nicht immunsupprimierten Patienten (50). In der Studie von Biondo et al. (2012) wurde die Behandlung von unterschiedlichen Gruppen von Patienten unter Kortisontherapie, nach Transplantation oder mit malignen Erkrankungen analysiert. In dieser Studie betrug die postoperative Mortalität 31.6% und die Rezidivrate nach erfolgreicher nichtoperativer Behandlung 27.8% (51). Deswegen wird in diesem Zusammenhang die zeitnahe Diagnostik solcher Patienten und die frühelektive Sigmaresektion von Brandl et al. (2016) dringend empfohlen (52).

5.5 Klassifikation der Divertikelkrankheit

In den letzten drei Jahrzehnten war die Hinchey-Klassifikation die am häufigsten verwendete Klassifikation in der internationalen Literatur (53). Die Hinchey-Klassifikation wird heutzutage auch häufig verwendet, um die Schwere einer komplizierten Divertikulitis zu beschreiben.

Stadium I umfasst eine Kolonentzündung mit einem damit verbundenen perikolischen Abszess;

Stadium II umfasst eine Kolonentzündung mit einem retroperitonealen oder Beckenabszess;

Stadium III ist mit eitriger Peritonitis verbunden;

Stadium IV ist mit fäkaler Peritonitis verbunden.

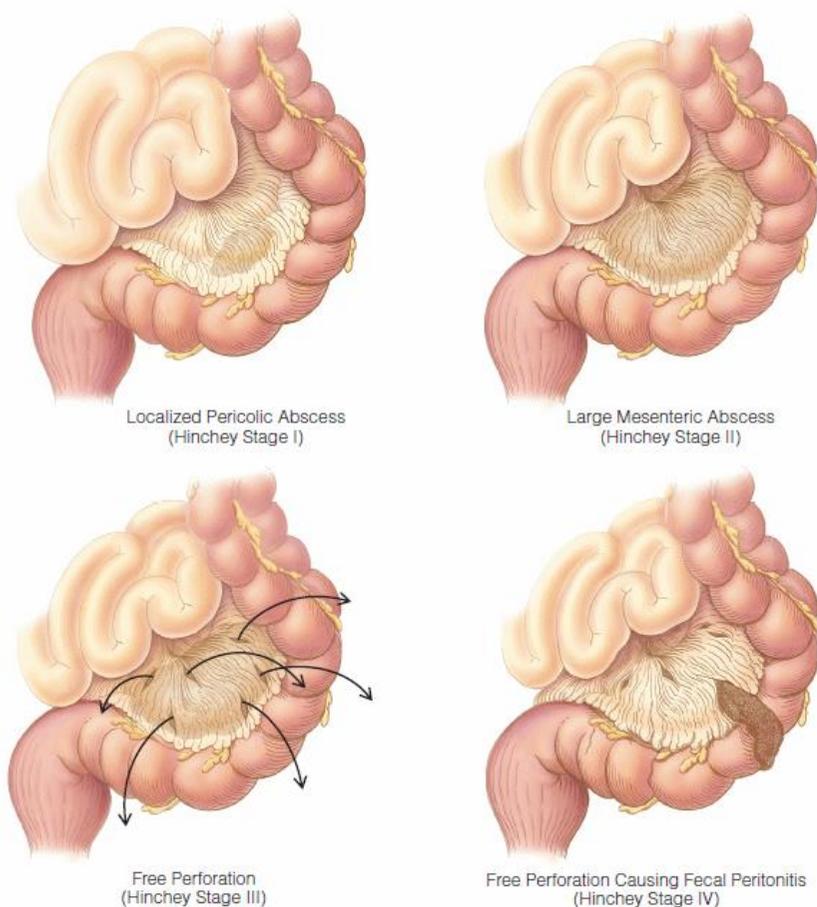


Abbildung 1: Hinchey-Klassifikation je nach Stadium in Anlehnung an Surgery, A.C.S. (2004). Principles and Practice (53).

Eine andere oft benutzte Klassifikation ist die nach Hansen und Stock (1999). Die Einteilung der Stadien kann man im Folgenden finden.

Stadium 0 Divertikulose, Divertikelnachweis

Stadium I Akute unkomplizierte Divertikulitis, entzündliche Darmwandverdickung

Stadium II Akute komplizierte Divertikulitis

Stadium IIa Peridivertikulitis, phlegmonöse Divertikulitis, Dichteanhebung des perikolischen Fettgewebes

Stadium IIb Abszedierende Divertikulitis, gedeckte Perforation, mesokolischer oder retroperitonealer Fistelabszess

Stadium IIc Freie Perforation, freie Luft, freie Flüssigkeit

Stadium III Chronisch rezidivierende Divertikulitis, fibröse Darmwandverdickung, Stenose, Fistel

Die deutsche Leitlinie für die Divertikulitis empfiehlt die aktuelle Klassifikation der Divertikelkrankheit/ Divertikulitis (CDD), die auch in dieser Arbeit eine Verwendung findet.

Typ. 0 Asymptomatische Divertikulose

Zufallsbefund; asymptomatisch keine Krankheit

Typ 1 Unkomplizierte Divertikelkrankheit / Divertikulitis

Typ. 1a Divertikulitis / Divertikelkrankheit ohne phlegmonöse Umgebungsreaktion

Auf die Divertikel beziehbare Symptome, Entzündungszeichen und/oder Entzündungsbefunde in der Bildgebung (Wandverbreiterung, entzündetes Divertikel mit reaktiver Umgebungsreaktion)

Typ. 1b Divertikulitis mit phlegmonöser Umgebungsreaktion

Entzündungszeichen; phlegmonöse Divertikulitis (Kolonwand, Mesenterium) in der Bildgebung; ggfs. mit Flüssigkeitsstraßen (ohne Luft)

Typ. 2 Komplizierte Divertikulitis

Typ. 2a Mikroabszess

Gedeckte Perforation, kleiner Abszess ($\leq 3\text{cm}$); minimale paracolische Luft

Typ. 2b Makroabszess

Parakolischer oder mesokolischer Abszess ($> 3\text{cm}$)

Typ. 2c Freie Perforation

Freie Perforation, freie Luft / Flüssigkeit, generalisierte Peritonitis

Typ 2c1 Eitrige Peritonitis

Typ 2c2 Fäkale Peritonitis

Typ. 3 Chronische Divertikelkrankheit

Typ. 3a Persistierende/rezidivierende Symptome, die auf einer Divertikulose bezogen werden (SUDD)

Typ 3b Rezidivierende Divertikulitis ohne Komplikationen

Typ.3c Rezidivierende Divertikulitis mit Komplikationen

Stenose, Fistel, Konglomerat

Typ 4 Divertikelblutung Nachweis der Blutungsquelle

Beginnend mit dem Stage 2 nach Hinchey, ab Stadium II nach Hansen und Stock oder Typ 2 nach CDD muss eine operative Behandlung entsprechend dem klinischen Zustand erwogen werden.

5.6 Therapie und Operationsindikation

Laut der deutschen S3 Leitlinie ist eine ballaststoffreiche Kost, mit viel Cerealien, Obst und Gemüse zur Prophylaxe der Divertikelkrankheit empfohlen (35). Der Verzehr von rotem Fleisch sollte eingeschränkt werden. Wenn man über 105 - 135 g/Woche rotes Fleisch täglich isst, steigt das Divertikulose-Risiko um ungefähr 50% an (54). Dazu sind Nikotinabstinenz, Karenz beim Alkoholkonsum, Gewichtsabnahme beim Übergewicht und sportliche Aktivitäten empfohlen (54, 55, 56).

Eine akute unkomplizierte Divertikulitis (Typ 1a und 1b nach CDD) soll erstmal primär konservativ behandelt werden (57). Als Therapie der Wahl sollte laut einigen Autoren die Gabe von Mesalazin erwogen werden (58, 59). Traditionell wurden die Patienten mit einer akuten unkomplizierter Divertikulitis mit Antibiotikatherapie und Nahrungskarenz behandelt. In den letzten Jahren geht die Tendenz eher in die Richtung engmaschiger klinischer Beobachtung und keiner diätetischen Karenz (60). Die Patienten mit weniger diätetischen Einschränkungen können das Krankenhaus früher verlassen, mit minimalen Unterschieden in Beschwerden und Rezidivrate (61).

Beim Typ 2a nach CDD sollen im Fall der konservativen Therapie Antibiotika verwendet werden und der Patient soll stationär aufgenommen werden. Häufig werden Unacid 3 x 3g iv oder Ciprofloxacin 3 x 400 mg i.v. mit Metronidazol 3 x 500 mg i.v. verabreicht (62).

Für den Typ 2b besteht keine eindeutige OP Indikation. Jedoch kommt es bei circa 20%

solcher Patienten zu einem Therapieversagen der konservativen Behandlung. Je nach der Situation kann primär eine konservative Therapie mit Antibiotika oder auch eine interventionelle Therapie mittels Drainage und Spülung erfolgen (Ultraschall oder CT gesteuerte Punktion) (63). Die Indikationen zu einem operativen Eingriff kann im entzündungsfreien Intervall nach einer antibiotischen Therapie erwogen werden (63, 64).

Für den Typ 2c besteht weiterhin die Notfallindikation (innerhalb von 6 Stunden) zu einem operativen Eingriff. In der Wahl zwischen minimalinvasiv (laparoskopisch) oder konventionell offen chirurgisch hat sich das laparoskopische Vorgehen als Standard etabliert (65). In einer prospektiven randomisiert kontrollierten Studie zeigten Klarenbeek et al. eine 15.4 % Reduktion schwerer Komplikationen bei einer laparoskopischen vs offenen Sigmaresektion (53).

Uneinigkeit herrscht jedoch bei der Frage ob eine primäre Reanastomosierung oder eine Diskontinuitätsoperation wie z.B. Hartmann-Operation durchgeführt werden sollte (64,66, 67, 69). Als weitere Alternative zu den resezierenden Eingriffen wurde in einer 2-jährigen randomisierten klinischen Studie von Kohl et al. (2018) die Hartmann-Operation mit einer laparoskopischen Lavage bei Patienten mit einer perforierten Divertikulitis verglichen. Dabei wurde bei einer relativ kleinen Kohorte (83 Patienten) gezeigt, dass die laparoskopische Lavage mit einem 45% geringerem Risiko für einen weiteren Eingriff im Vergleich zu Patienten mit einer Hartmann - Operation verbunden ist (67). Eine weitere Variante der operativen Behandlung von Patienten mit einer perforierten Sigmadivertikulitis zusammen mit generalisierter Peritonitis eitriger oder fäkaler Ätiologie (CDD-Typ 2c1 oder 2) ist eine „Damage control strategy“. Dabei wird eine laparoskopische Sigmaresektion mit einem Blindverschluss der beiden Dickdarmenden sowie Anlage einer intraabdominellen Vakuumtherapie durchgeführt. Anschließend wird eine „second-look“ Laparotomie nach 48-72 Stunden durch einen visierten Viszeralchirurgen gemacht, indem die Entscheidung für eine Anastomose oder ein endständiges Kolostoma getroffen wird (68). Man sollte auch ergänzen, dass die Anlage eines protektiven Ileostomas zur Entlastung der primären Anastomose heutzutage beim komplizierten Verlauf empfehlenswert ist (69). Die endgültige Entscheidung muss letztlich vom Chirurgen intraoperativ getroffen werden.

Auch bei den erfahrenen Chirurgen können trotz aller Bemühungen postoperative Komplikationen auftreten. Dazu gehören postoperative Blutung, Lungenarterienembolie,

akutes Nierenversagen, Anastomoseninsuffizienz, postoperative Peritonitis, Wundheilungsstörungen, postoperative Sepsis u.s.w. In der Arbeit von Baum. et al. (2019) wurden die Ergebnisse der Behandlung von über drei Millionen Patienten aus ganz Deutschland in Bezug auf die Sterblichkeit und postoperative Komplikationen analysiert. Die wichtigsten Komplikationen waren - Lungenembolie, postoperative Blutung, akutes Nierenversagen, Anastomosen-Insuffizienz, Transfusion ≥ 6 Erythrozytenkonzentrate, Beatmung > 48 h und postoperative Peritonitis (70). Diese Komplikationen werden in unserer Arbeit betrachtet.

Zur weiteren Klassifizierung und Beurteilung von den aufgetretenen postoperativen Komplikationen wurde die Clavien-Dindo Klassifikation genutzt (71). Die Klassifikation unterteilt die Patienten je nach dem Schweregrad der Komplikationen und nach der entsprechenden Behandlung.

Tabelle 1: Die Clavien-Dindo Klassifikation

Grad I	Jede Abweichung von einem normalen postoperativen Verlauf, ohne dass eine pharmakologische, chirurgische, endoskopische oder radiologische Behandlung erforderlich ist. Erlaubte Therapieschemata sind: Medikamente wie Antiemetika, Antipyretika, Analgetika, Diuretika und Elektrolyte sowie eine Physiotherapie. Dieser Grad umfasst auch die Wundinfektionen, die am Krankenbett behandelt werden können.
Grad II	Eine pharmakologische Behandlung ist mit anderen Arzneimitteln erforderlich (andere Medikation, die beim Grad I erwähnt wurde). Die Bluttransfusionen und eine totale parenterale Ernährung sind ebenfalls enthalten.
Grad III	Erfordert einen chirurgischen, endoskopischen oder radiologischen Eingriff
IIIa	Ein Eingriff nicht unter einer Vollnarkose
IIIb	Ein Eingriff unter einer Vollnarkose
Grad IV	Eine Lebensbedrohliche Komplikation, die dazu ein IC/ICU-Management benötigt
IVa	Eine Einzelorgandysfunktion (einschließlich Dialyse)
IVb	Die Multiorgandysfunktion
Grad V	Der Tod eines Patienten

Zur Einschätzung von den auftretenden Wundheilungsstörungen wurde die Surgical Site Infection Klassifikation nach CDC verwendet (72).

Tabelle 2: Surgical Site Infection Klassifikation nach CDC

	Niveau
Typ 1	Haut, Subkutangewebe
Typ 2	Faszie und Muskel
Typ 3	Organe und/oder Hohlräume, die beim chirurgischen Eingriff eröffnet oder manipuliert werden müssen

Die oben genannten Klassifikationen ermöglichen die Differenzen im postoperativen Verlauf besser darzustellen, besonders im Fall der vorbestehenden Immunsuppression.

5.7 Ziele der Arbeit

Das Ziel dieser Studie ist es, die Unterschiede vom Verlauf der chirurgischen Behandlung einer akuten Dickdarmdivertikulitis zwischen Patienten mit Immunsuppression nach Nierentransplantation und ohne Immunsuppression zu analysieren. Weiteres Ziel ist die Einflussfaktoren der postoperativen Komplikationen zu identifizieren und statistisch zu bearbeiten. Zudem soll der Zusammenhang zwischen einer verlängerten Aufenthaltsdauer und den pre- sowie postoperativen Faktoren gefunden werden. Prognosebestimmende Parameter sollen identifiziert werden und die Empfehlungen zur Verbesserung der chirurgischen Behandlung immunsupprimierter Patienten sollen formuliert werden.

6. Patienten, Material und Methoden

6.1 Studienplan und Auswahlkriterien

Im Rahmen dieser retrospektiven Arbeit wurden die Fälle der akuten Kolondivertikulitis am Virchow Klinikum der Charité – Universitätsmedizin Berlin im Zeitraum 01.09.2010 bis 01.02.2021 retrospektiv analysiert und statistisch bearbeitet. Die Daten wurden von der digitalen klinikinternen Dokumentations- und Informationssystem SAP genommen (SAP NetWeaver, Version 7500.2.9.3383. SAP Deutschland SE & Co. KG, Walldorf).

Für die transplantierte Gruppe wurden die digitalen Akten der Patienten analysiert, die präoperativ aufgrund einer Nierentransplantation immunsupprimiert waren. Diese Patienten sollten zudem noch eine operationspflichtige akute linksseitige Divertikulitis aufweisen. Für jeden Patienten wurden der BMI Index und Alter

zusammengefasst. Dank dieser Daten wurden die Patienten ohne Immunsuppression, mit einer zu operierenden Kolondivertikulitis und mit entsprechenden BMI Index und Alter (Abweichung nicht mehr als 10% von Originaldaten) ausgesucht. Aus dieser Liste wurde mittels randomisierten Verfahren in IBM® SPSS® Statistics for Windows (Version 26.0.0.0. IBM® Corporation, Armonk, NY) die entsprechende Kontrollgruppe vorbereitet.

6.2 Erfassung der Daten

Die kommende Abbildung zeigt den Auswahlverlauf für das Patientenkollektiv der immunsupprimierten Patienten und der Kontrollgruppe.

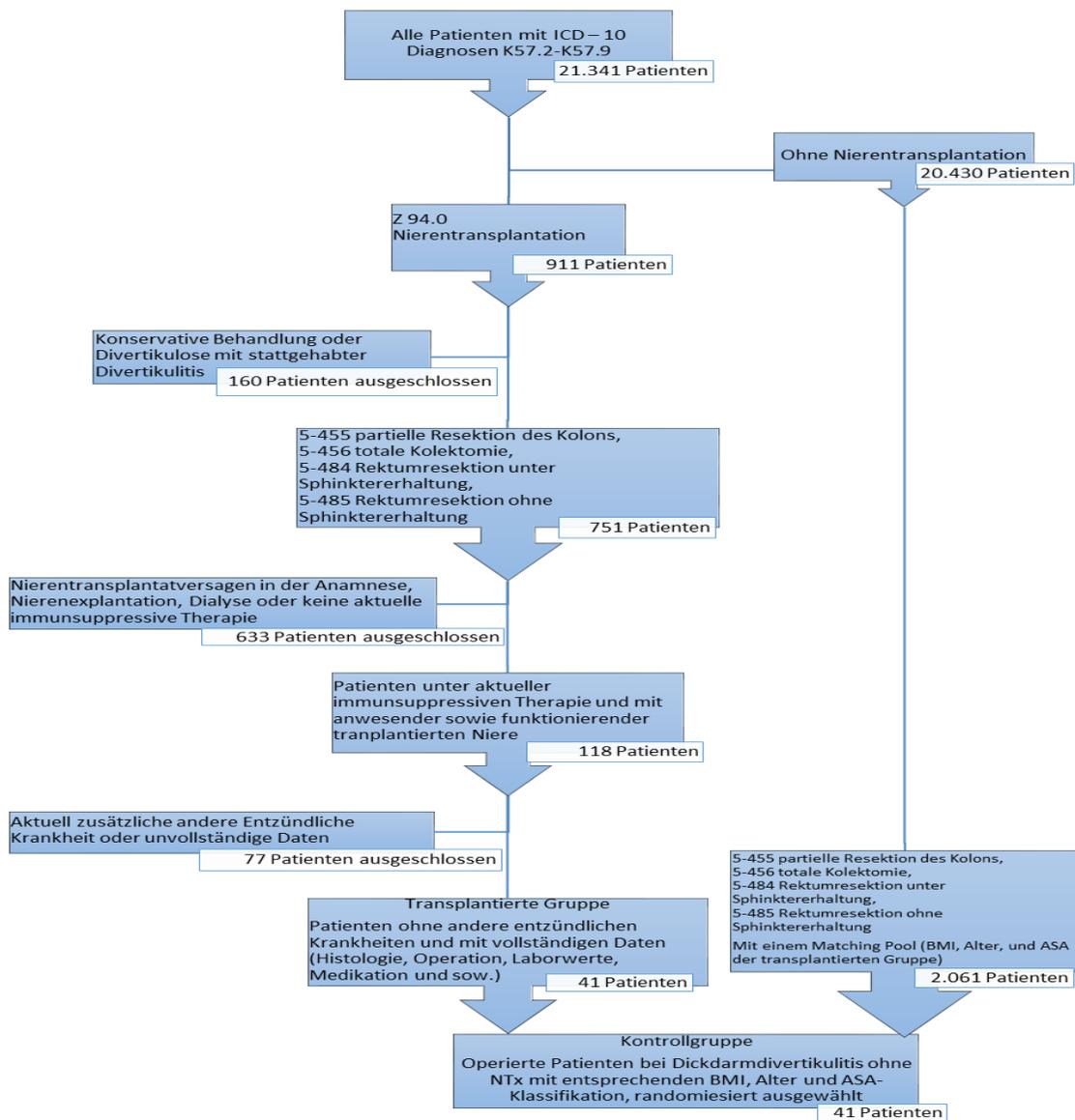


Abbildung 2: Auswahlverfahren für die transplantierte und Kontrollgruppe

Danach wurden die Daten aus dem SAP System exportiert und die zwei Gruppen der Patienten in zwei Microsoft®-Excel®-Tabellen (Version 15.0.4569.1504. Microsoft

Corporation, Redmond, WA) zunächst in anonymisierter Form manuell strukturiert. Bei den statistisch zu analysierten Daten ging es um Entlassungsbriefe, Laborwerte möglichst 1-2 Tagen vor der durchgeführten Operation, OP-Berichte und Befunde.

Als nächster Schritt wurden aus den Excel-Tabellen zwei Dateien im Programm IBM® SPSS® Statistics for Windows (Version 26.0.0.0. IBM® Corporation, Armonk, NY) erstellt.

6.3 Ausschlusskriterien

Folgende Ausschlusskriterien wurden bei der Datenbearbeitung verwendet:

- Minderjährige Patienten, welche das 18. Lebensjahr noch nicht erreicht haben
- Patienten, die mit Kolondivertikulitis konservativ behandelt wurden
- Patienten die außer einer Kolondivertikulitis innerhalb des stationären Aufenthaltes andere entzündliche Erkrankung gehabt haben (z.B. Harnwegsinfekt, akute Cholezystitis, infektexazerbierte COPD und sow.).
- Patienten ohne aktuelle Immunsuppression, mit entweder chronischem oder akutem Nierentransplantatversagen zum Zeitpunkt der Aufnahme aufgrund einer Kolondivertikulitis.

6.4 Patientenbezogenen Daten

Es wurden Geschlecht, Alter, Body-Mass Index (BMI), ASA-Klassifikation der Patienten zusammen mit Vorerkrankungen (Nikotinabusus, Diabetes mellitus, COPD, Übergewicht, KHK, renale oder arterielle Hypertonie) und anamnestischen Daten analysiert.

Zur Auswertung wurden die Blutanalysen möglichst unmittelbar (maximal zwei Tage) vor der Operation genommen (Erythrozyten, Hämatokrit, Hämoglobin, Leukozyten, Thrombozyten, CRP, Kreatinin).

Die am häufigsten genommenen Immunsuppressiva (Urbason, CellCept, Tacrolimus und Sandimmun) wurden samt deren Dosierung ebenfalls in der Tabelle erfasst.

6.5 Operationsunterteilung und Pathohistologie

Laut den Operationsberichten wurden folgende operative Eingriffe zusammengefasst: Sigmaresektion, Hemikolektomie links, totale und subtotale Kolektomie, und anteriore Rektumresektion. Dabei wurde auch notiert, ob ein Stoma (sowohl protektiv als auch

endständig) angelegt wurde.

Die postoperativen pathohistologischen Ergebnisse wurden ausgewertet. Sie ergaben entweder einfache Divertikulitis, gedeckte Perforation, Perforation oder Stenosierung des betroffenen Dickdarmsegments.

6.6 Postoperative Komplikationen

Zu den unmittelbaren postoperativen Komplikationen gehörten gastrointestinale Blutung, Lungenarterienembolie, akutes Nierentransplantatversagen, Transfusion von >6 Erythrozytenkonzentrate, Beatmung >48h, postoperativer Abszessbildung, Anastomosen-Insuffizienz, postoperative Peritonitis und postoperative Sepsis. Zudem wurden die Schweregrade der Komplikationen nach der Clavien-Dindo Klassifikation erfasst und die Infektionen entsprechend der Surgical Site Infection nach CDC dokumentiert. Außerdem wurde erfasst ob ggf. eine Vacuum-Therapie erfolgte und ob der Patient innerhalb von 60 Tagen nach dem Eingriff verstarb.

6.7 Statistische Auswertung

Die erfassten Daten wurden zunächst in Microsoft Excel Tabellen überführt. Danach erfolgte die statistische Analyse der Tabellen mit der Erstellung von Grafiken mittels IBM SPSS Statistics. Relative Häufigkeiten der quantitativen Parameter in Form von Prozentsätzen wurden auf die erste Nachkommastelle gerundet. Die Angabe dieser numerischen Variablen erfolgte in folgender Schreibweise: Mittelwert \pm Standardabweichung (Median, SD; Konfidenzintervall (95% CI)). Um die Gruppen gegeneinander zu vergleichen wurde der Mann-Whitney-U-Test genutzt. Die Zeit bis zum Eintritt eines Ereignisses wurde zwischen OP-Datum und dem Datum des jeweiligen Ereignisses anhand der Statusvariable berechnet. Patienten mit fehlenden Daten wurden zensiert.

Im Weiteren wurde nach den Faktoren gesucht, die die postoperativen Ergebnisse beeinflussen. Dafür wurde das Quotenverhältnis (oder Odds-Ratio (kurz OR)) berechnet mittels univariater und multivariater logistischen Regression (Methode rückwärts sowie vorwärts LR). Bei der Beschreibung der Ergebnisse muss auch das Konfidenzintervall angegeben werden: OR = 95% CI. Wenn das Intervall 1 enthält, ist das Ergebnis statistisch nicht signifikant (bei einem Konfidenzintervall von 95%). Aufgrund des retrospektiven Settings dieser explorativen Datenanalyse wurde auf die Anpassung der

Signifikanzwerte nach Bonferroni verzichtet. Zweiseitige p-Werte $\leq 0,05$ werden als signifikant verstanden.

7. Ergebnisse

7.1 Beschreibung des Patientenkollektivs

82 Patienten wurden im Zeitraum vom 09.10.2010 bis zum 01.01.2021 in der Charité aufgrund von Kolondivertikulitis chirurgisch behandelt. Es fanden sich $n=45$ (54.9%) weibliche und $n=37$ (45.1%) männliche Patienten. Das mittlere Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Operation betrug 63.11 ± 10.78 (M=63.50) Jahre. Der durchschnittliche BMI war 25.96 ± 3.98 (M=26.40). Die Patienten wurden auf zwei Gruppen verteilt:

Die Gruppe der transplantierten Patienten besteht aus $n=41$ Patienten ($n=24$ männliche, $n=17$ weibliche) nach Nierentransplantation unter immunsuppressiver Therapie, die aufgrund einer Kolondivertikulitis operiert wurden.

In der Kontrollgruppe gibt es 41 Patienten ($n=21$ männliche, $n=20$ weibliche). Die Patienten dieser Gruppe wurden entsprechend der Daten für BMI und Alter aus der transplantierten Gruppe ausgesucht. Die Patienten der Kontrollgruppe erhielten keine immunsuppressive Therapie und sie wurden ebenso wegen einer akuten linksseitigen Kolondivertikulitis operiert.

Eine altersgruppenspezifische Geschlechtsverteilung für die beiden Gruppen kann man in der folgenden Grafik sehen. Für die Studie war es interessant herauszufinden, ob es ein Zusammenhang zwischen dem Alter und erhöhtem Divertikulitisrisiko besteht.

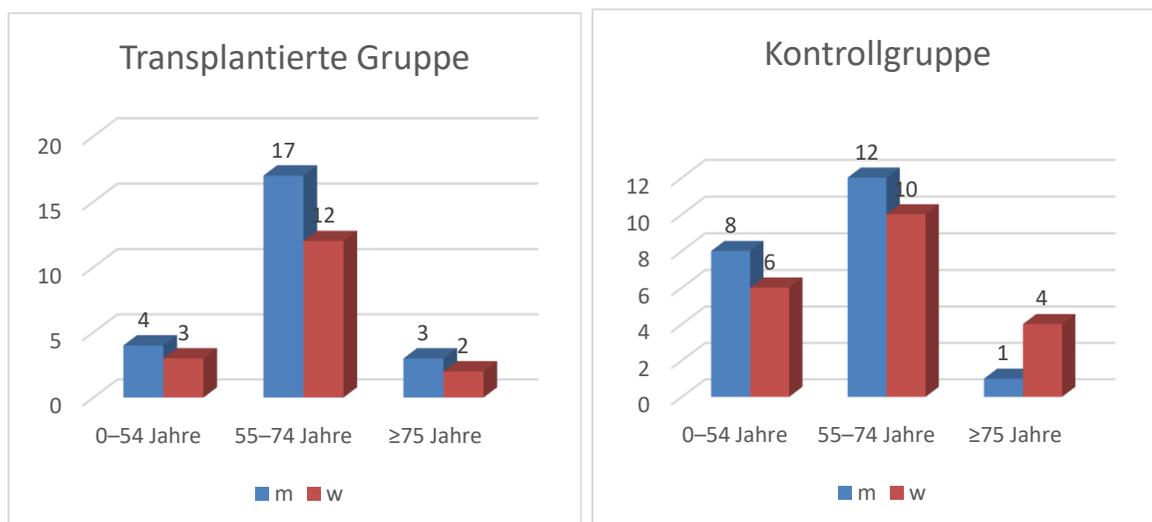


Abbildung 3, 4: Altersverteilung der Patienten der transplantierten Gruppe und Kontrollgruppe

In allen Altersgruppen befindet sich eine überwiegende Anzahl von männlichen Fällen unter allen transplantierten Patienten. In der Kontrollgruppe gibt es nur bei den 75-jährigen und älter mehr Frauen als Männer.

7.1.1 Risikofaktoren

Alle transplantierten Patienten waren multimorbid, mit meist mehreren Risikofaktoren. Es fanden sich darunter Nikotinabusus, Diabetes mellitus, COPD, Übergewicht, KHK und renale oder arterielle Hypertonie (siehe Tabelle 3). Hier zeigten sich Auffälligkeiten im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Tabelle 3: Vorerkrankungen der Patienten beider Gruppen

	Nikotinabusus	Diabetes mellitus	COPD	Übergewicht	KHK	Renale oder arterielle Hypertonie
Transplantierte Gruppe	12 (29.3%)	10 (24.4%)	3 (7.3%)	4 (9.8%)	16 (39.0%)	35 (85.4%)
Kontrollgruppe	0 (0%)	2 (4.9%)	8 (19.5%)	5 (12.2%)	2 (4.9%)	8 (19.5%)

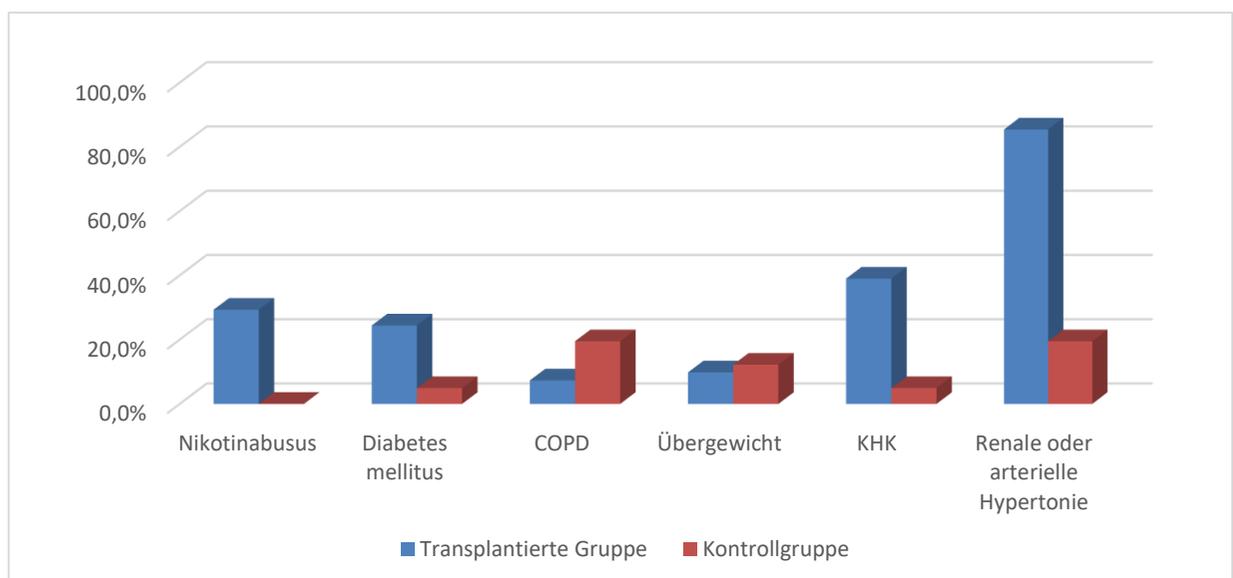


Abbildung 5: Verteilung der Vorerkrankungen beider Gruppen

Bei jedem dritten Patienten der transplantierten Gruppe bestanden Nikotinabusus, Diabetes mellitus oder KHK als eine von den Nebendiagnosen. Bei 35 von 41 Patienten (85.4%) wurde eine renale oder arterielle Hypertonie beschrieben. Diese Faktoren können ein erhöhtes Risiko für Divertikulitis mit komplikationsreichem Verlauf erschaffen. Die Patienten der Kontrollgruppe haben allgemein deutlich weniger Vorerkrankungen. Nur die COPD-Rate innerhalb der Gruppe ist höher, was aber bei einer randomisierten Auswahl der Patienten nicht der Inzidenz in der Allgemeinbevölkerung entsprechen muss.

Die weitere Beschreibung der Risikofaktoren beinhaltet für die transplantierte Gruppe die immunsuppressive Therapie. Die Kombinationen der Immunsuppressiva sind in der folgenden Abbildung zusammengefasst.

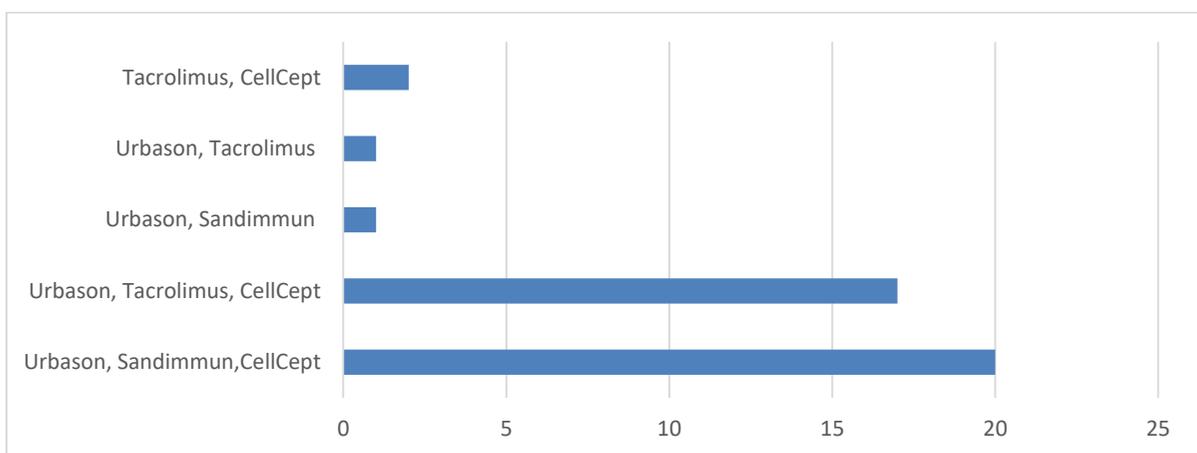


Abbildung 6: Varianten der immunsuppressiven Therapie

Weiter unten wird die statische Analyse möglicher Zusammenhänge zwischen postoperativen Komplikationen und einzelnen immunsuppressiven Medikamenten dargestellt. Zuerst jedoch werden die Patienten nach Klassifikation der Divertikelkrankheit/ Divertikulitis (CDD) aufgeteilt. Danach werden die durchgeführten Operationseingriffe und deren postoperative Komplikationen zur weiteren möglichst umfangreichen Charakterisierung des Behandlungsverlaufs beschrieben.

7.1.2 Aufteilung der Fälle nach Klassifikation der Divertikelkrankheit/ Divertikulitis (CDD)

Im Folgenden wurden alle Patienten entsprechend der Klassifikation der Divertikelkrankheit/ Divertikulitis (CDD) aufgeteilt und verglichen.

Tabelle 4: Aufteilung der Divertikelkrankheit/ Divertikulitis (CDD) beider Gruppen

Klassifikation der Divertikelkrankheit/ Divertikulitis (CDD)	1a	1b	2a	2b	2c1	2c2	3a	3b	3c	4
Transplantierte Gruppe	3	4	11	1	9	5	0	2	5	1
Kontrollgruppe	3	7	9	1	4	3	0	5	9	0

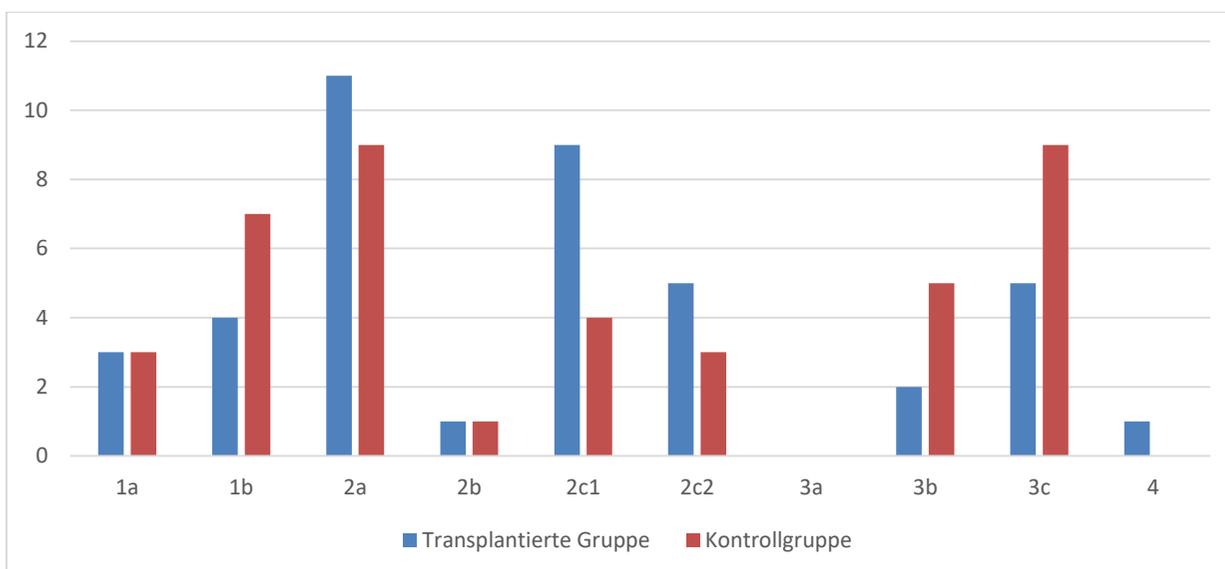


Abbildung 7: Aufteilung nach CDD in beiden Gruppen

Die Patientenanzahl der unkomplizierten Divertikulitis ist in der transplantierten Gruppe und in der Kontrollgruppe ähnlich (n=7 und n=10). Es ist auffällig, dass es unter immunsupprimierten Patienten mehr gedeckte Perforation-, Perforation- und Peritonitis-Fälle gibt (insgesamt n=26 vs n=16). Dafür finden sich in der Kontrollgruppe überwiegend Fälle der rezidivierenden Divertikulitis mit Komplikationen (davon 6 Stenose-Fälle und 3 Blasen-Dickdarm-Fisteln).

7.1.3 Operationsverfahren

Die Patienten beider Gruppen sind so verteilt, dass man die Notfalleingriffe und geplante Operationen miteinander vergleichen kann. Das wird im Weiteren eine detaillierte Beschreibung aller Parameter und auch der postoperativen Komplikationen ermöglichen.

Tabelle 5: Durchgeführte Eingriffe in der beiden Gruppen

	Transplantierte Gruppe Elektiv (n=16)	Transplantierte Gruppe Notfall (n=25)	Kontrollgruppe Elektiv (n=22)	Kontrollgruppe Notfall (n=19)
Sigmaresektion	11 (68.8%)	15 (60.0%)	19 (86.4%)	14 (73.7%)
Hemikolektomie links	1 (6.3%)	4 (16.0%)	1 (4.5%)	0 (0%)
Kolektomie	0 (0%)	1 (4.0%)	0 (0%)	0 (0%)
Anteriore Rektumresektion	2 (12.5%)	3 (12.0%)	2 (9.15%)	4 (21.1%)
Stomaanlage	1 (6.3%)	20 (80.0%)	3 (13.6%)	7 (36.8%)

Wie man der Tabelle entnehmen kann, wurden in der transplantierten Gruppe die Hemikolektomie links und Kolektomie häufiger als in der Kontrollgruppe durchgeführt. Dafür haben die Patienten der Kontrollgruppe in einer Notfallsituation öfter eine anteriore Rektumresektionen (n= 4 (21.1%)> n= 3 (12.0%)) erhalten. Ein Stoma wurde deutlich häufiger bei den Notfalleingriffen der transplantierten Patienten als in der Kontrollgruppe angelegt (n= 20 (80.0%)> n= 7 (36.8%)).

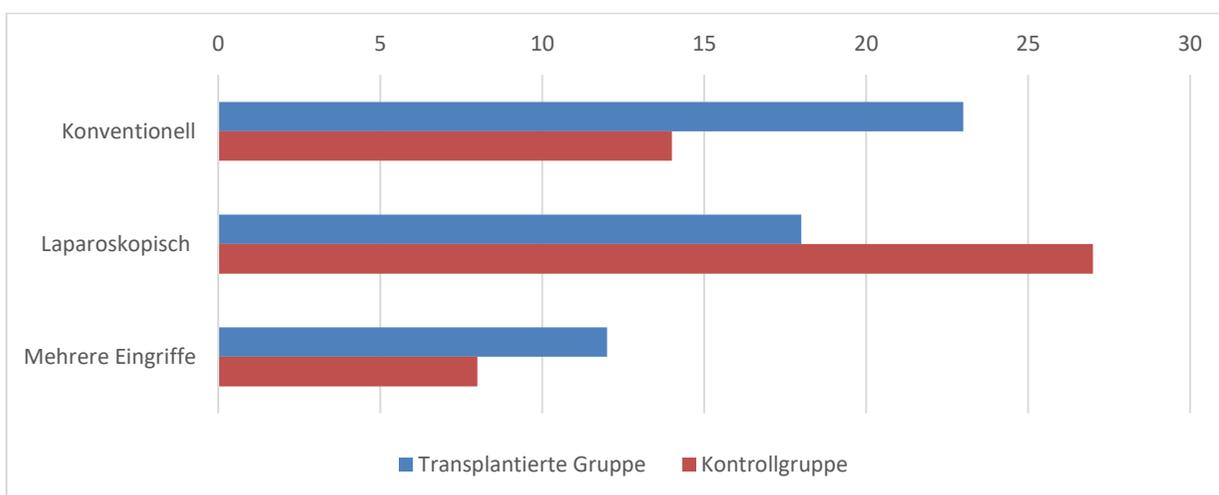


Abbildung 8: Operationsverfahren in den beiden Gruppen

Wie man aus der Abbildung entnehmen kann, wurden 47 Fälle konventionell und 45 laparoskopisch operiert. Dabei wurde bei 62 Patienten nur eine Operation durchgeführt. Für die weiteren 20 Patienten wurde die Entscheidung für zwei oder mehr operativen Eingriffe im stationären Verlauf getroffen (aufgrund z.B. einer

second-look Laparotomie bei „damage control strategy“, einer Peritoneallavage oder einer Stomaanlage).

7.1.4 Postoperative Komplikationen

Tabelle 6: Aufgetretene postoperative Komplikationen in beiden Gruppen

	Transplantierte Gruppe Elektiv (n=16)	Transplantierte Gruppe Notfall (n=25)	Kontroll gruppe Elektiv (n=22)	Kontroll gruppe Notfall (n=19)
Gastrointestinale Blutung	2 (12.5%)	3 (12.0%)	1 (4.5%)	0 (0%)
Lungenarterienembolie	0 (0%)	3 (12.0%)	0 (0%)	0 (0%)
Transfusion von >6 EKs	0 (0%)	5 (20.0%)	1 (4.5%)	1 (5.3%)
Beatmung > 48 Stunden	2 (12.5%)	9 (36.0%)	2 (9.1%)	4 (21.1%)
Postoperativer Peritonitis	1 (6.3%)	5 (20.0%)	1 (4.5%)	2 (10.5%)
Postoperative Sepsis	0 (0%)	7 (28.0%)	2 (9.1%)	1 (5.3%)
Postoperativer Abszess	1 (6.3%)	4 (16.0%)	0 (0%)	1 (5.3%)
Nierentransplantatversagen	3 (18.8%)	13 (52.0%)	0 (0%)	0 (0%)
Anastomosen- Insuffizienz	0 (0%)	8 (32.0%)	1 (4.5%)	0 (0%)
VAC-Therapie	1 (6.3%)	12 (48.0%)	1 (4.5%)	3 (15.8%)

Jede Art der postoperativen Komplikationen trat in der transplantierten Gruppe häufiger als in der Kontrollgruppe auf, egal ob die Operation notfallmäßig oder elektiv durchgeführt wurde.

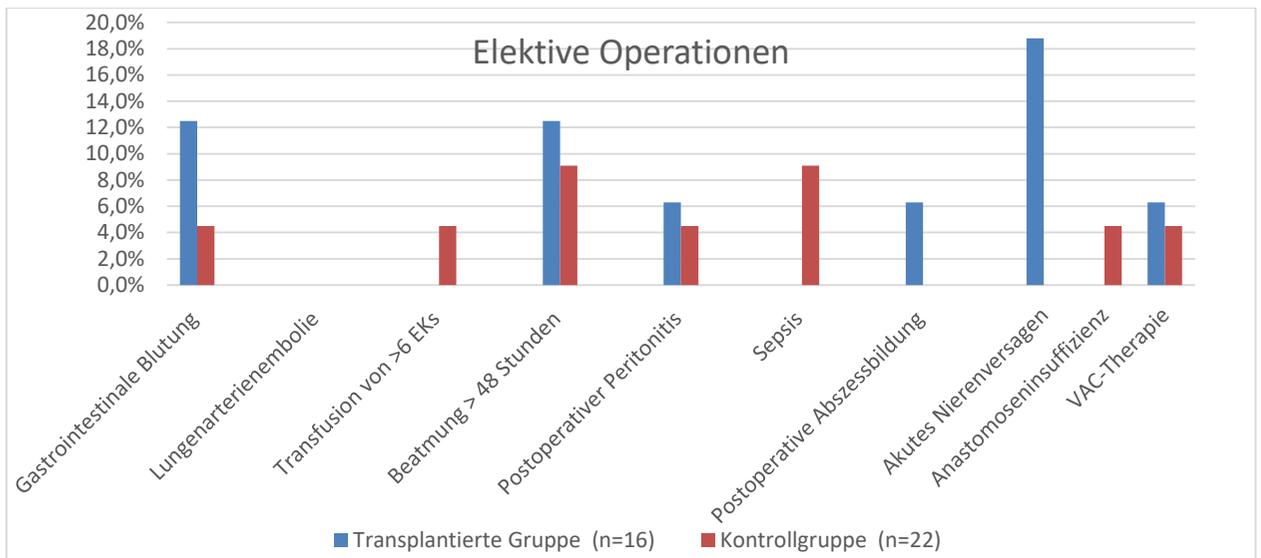


Abbildung 9: Vergleich der postoperativen Komplikationen der elektiven Operationen beider Gruppen

Die postoperative Sepsis gab es bei zwei Patienten der Kontrollgruppe (9.1%), Ein Patient hatte eine Anastomosen-Insuffizienz (5.3%). In einem Fall war die Transfusion von über 6 EKs notwendig. Die transplantierte Gruppe wies im Vergleich nach geplanten Eingriffen etwas mehr Patienten mit einem akuten Nierentransplantatversagen (n=3, 13.6%) auf.

Wenn man die Ergebnisse der Notfalloperationen beider Gruppen vergleicht, kann man deutlich die vorwiegende Anzahl der Komplikationen in allen analysierten Kategorien der transplantierten Gruppe erkennen.

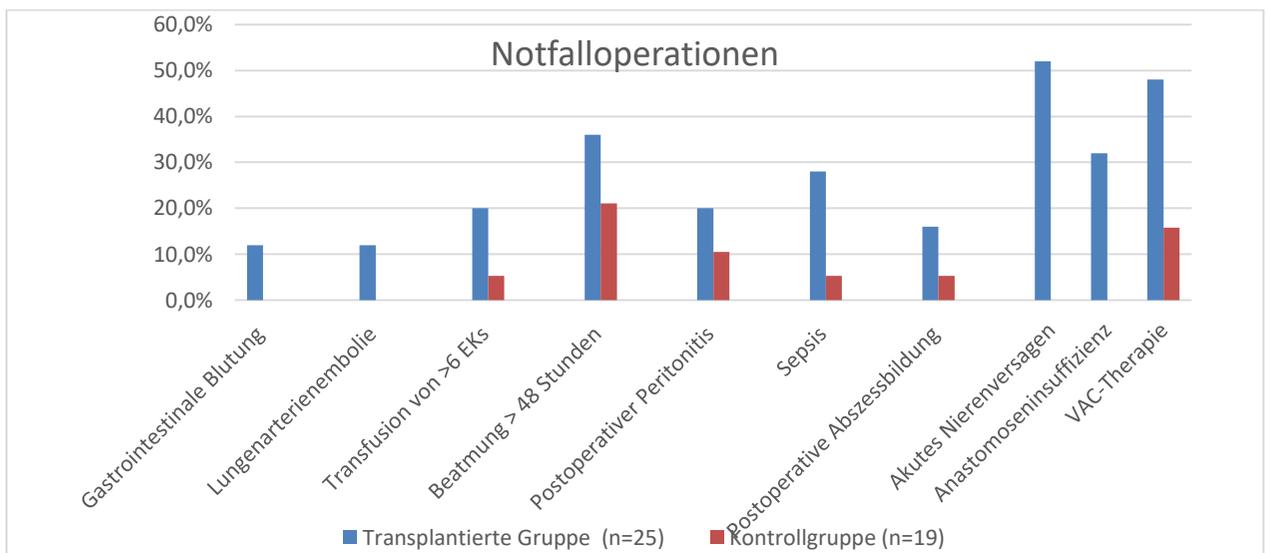


Abbildung 10: Vergleich der postoperativen Komplikationen der Notfalloperationen beider Gruppen

Ein großer Unterscheid ergibt sich beim akuten Nierenversagen und bei der Anastomosen-Insuffizienz. Jedoch spielen andere Komplikationen eine weitere wichtige Rolle im postoperativen Verlauf und haben relevanten Einfluss auf den Erfolg der chirurgischen Behandlung. Deswegen wird für die nächste Zusammenfassung der postoperativen Komplikationen die Clavien-Dindo Klassifikation herangeführt. Die Ergebnisse finden sich in der nächsten Tabelle.

Tabelle 7: Verteilung aller Patienten entsprechend Clavien-Dindo Klassifikation

Grad	Transplantierte Gruppe Elektiv (n=16)	Transplantierte Gruppe Notfall (n=25)	Kontrollgruppe Elektiv (n=22)	Kontrollgruppe Notfall (n=19)	Insgesamt
0	0	0	15 (68.2%)	11 (57.9%)	26 (31.7%)
I	2 (12.5%)	0	0	0	2 (2.4%)
II	9 (56.3%)	5 (20.0%)	4 (18.2%)	4 (21.1%)	22 (26.8%)
IIIa	1 (6.3%)	3 (12.0%)	0	0	4 (4.9%)
IIIb	1 (6.3%)	3 (12.0%)	0	0	4 (4.9%)
IVa	3 (18.8%)	11 (44.0%)	2 (9.1%)	2 (10.5%)	18 (22.0%)
IVb	0	1 (4.0%)	0	1 (5.3%)	2 (2.4%)
V	0	2 (8.0%)	1 (4.5%)	1 (5.3%)	4 (4.9%)

Für die bessere visuelle Darstellung werden folgende Abbildungen erstellt.

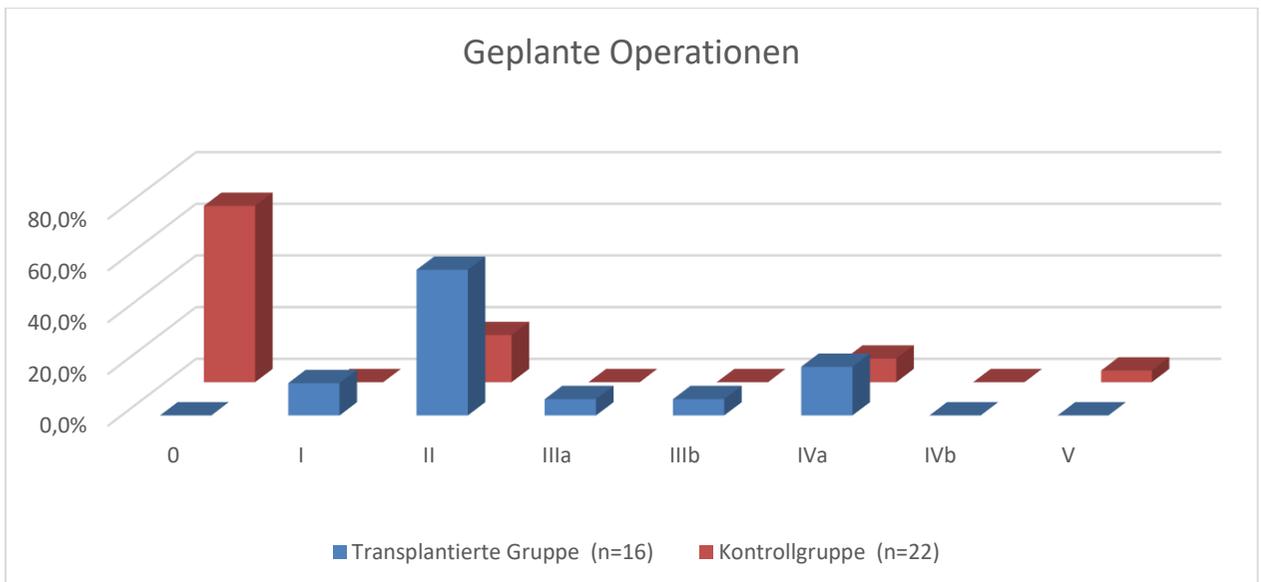


Abbildung 11: Die Clavien Dindo Klassifikation für die elektiven Patienten

Die Patienten der Kontrollgruppe haben weniger Komplikationen in allen Graden. Davon haben 15 Patienten (68.2%) den Grad 0. Die höhere Anzahl der transplantierten Patienten mit dem Grad 2 bis zum Grad IVa kann man in meisten Fällen mit wiederholten chirurgischen Eingriffen oder einem Nierentransplantatversagen erklären.

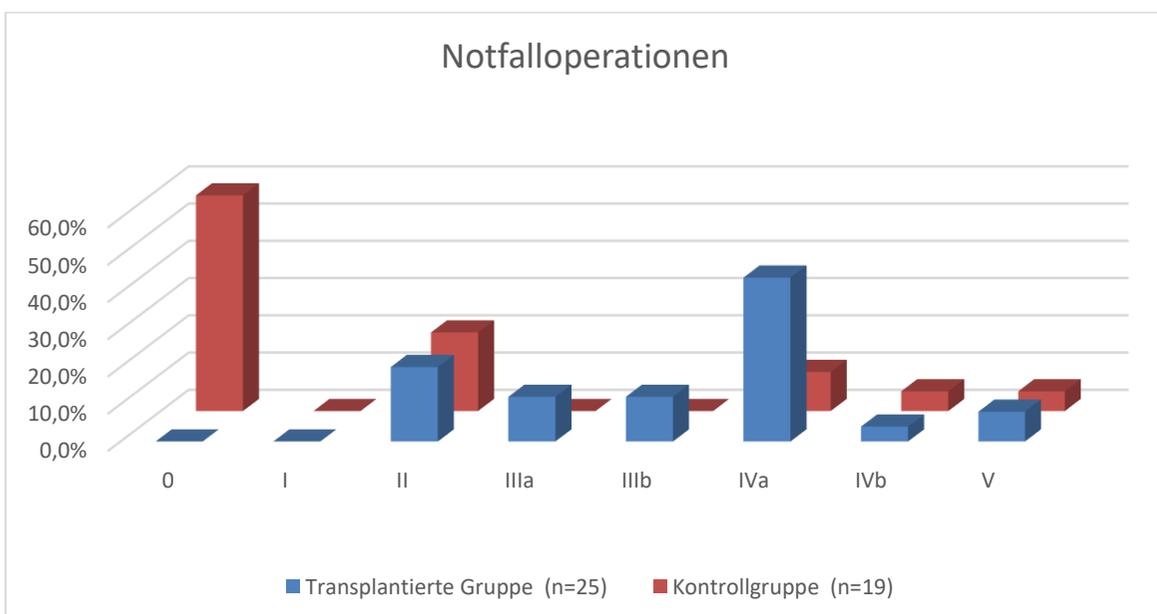


Abbildung 12: Die Clavien Dindo Klassifikation für die notfallmäßig operierten Patienten

Die Tendenzen letzter Grafik entsprechen der Grafik der elektiven Patienten. Die Einteilung der postoperativen Wundinfektion erfolgt nach Surgical Site Infection Klassifikation nach CDC. Die Unterteilung kann man in folgender Tabelle finden.

Tabelle 8: Surgical Site Infection Klassifikation nach CDC der beiden Gruppen

Typ	Transplantierte Elektiv (n=16)	Transplantierte Notfall (n=25)	Kontrollgruppe Elektiv (n=22)	Kontrollgruppe Notfall (n=19)	Insgesamt
0	11 (68.8%)	9 (36.0%)	15 (68.2%)	14 (73.7%)	49 (59.8%)
1	5 (31.3%)	6 (24.0%)	2 (9.1%)	1 (5.3%)	14 (17.1%)
2	0	3 (12.0%)	2 (9.1%)	2 (10.5%)	7 (8.5%)
3	0	7 (28.0%)	3 (13.6%)	2 (10.5%)	12 (14.6%)

Allgemein fiel es auf, dass mehr Patienten der Kontrollgruppe keine postoperativen Infektionen erlebten. Dabei hatten deutlich mehr Patienten der transplantierten Gruppe eine SSI Typ 1 oder 3.

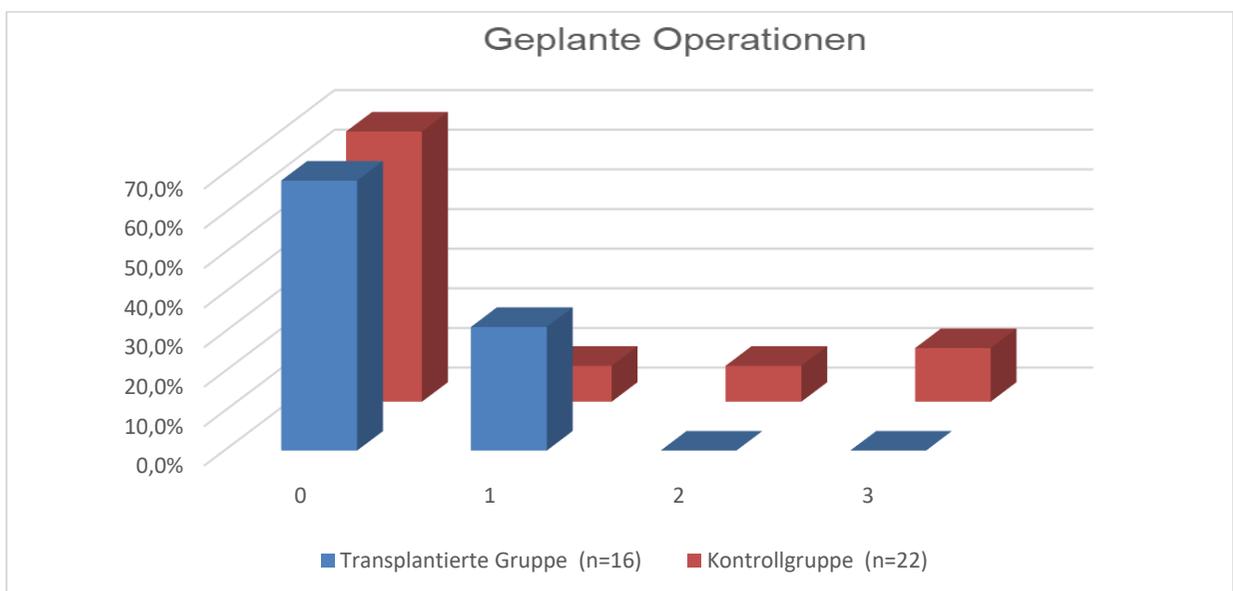


Abbildung 13: Surgical Site Infection Klassifikation für die elektiven Patienten

Nach den elektiven Operationen traten die postoperativen Wundeheilungsstörungen häufiger bei der transplantierten Patienten auf, insbesondere Typ I SSI. Der Typ II und der Typ III fanden sich häufiger in der Kontrollgruppe.

Eine schlechtere Situation für die transplantierte Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe

gibt es bei allen Typen im Fall der notfallmäßigen Operationen. Deswegen war mutmaßlich die VAC-Therapie häufiger erforderlich, was die Aufenthaltsdauer deutlich verlängert hat.

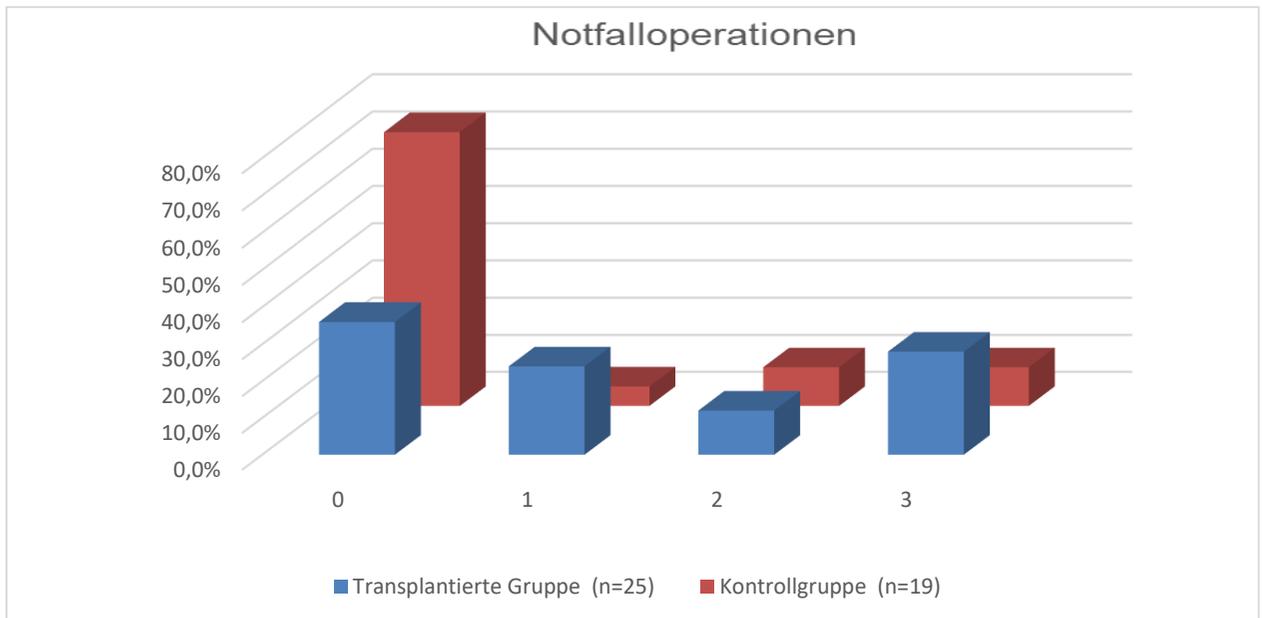


Abbildung 14: Surgical Site Infection Klassifikation für die notfallmäßig operierten Patienten

Die mittlere Aufenthaltsdauer ist bei der transplantierten Patienten deutlich länger als bei den Patienten der Kontrollgruppe. Besonders gut sieht man das bei den notfallmäßig durchgeführten Eingriffen.

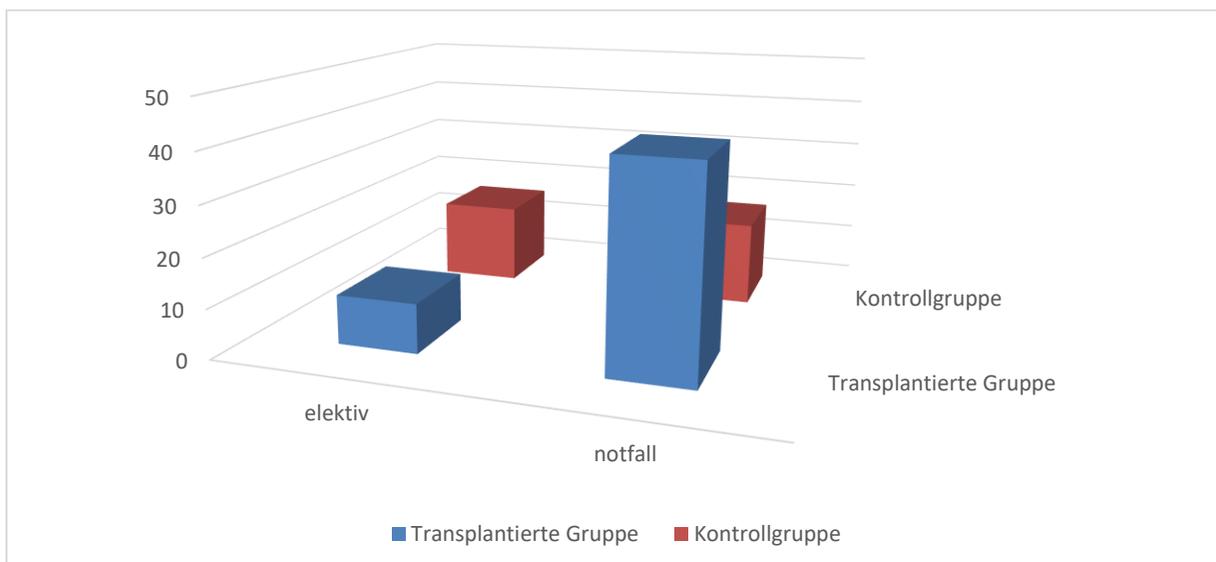


Abbildung 15: Die mittlere Aufenthaltsdauer je nach der Gruppe

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Patienten der transplantierten Gruppe häufiger multimorbid waren, öfter einen konventionellen und nicht laparoskopischen Eingriff hatten mit deutlich mehr postoperativen Komplikationen.

7.2 Statistische Analyse und Suche nach relevanten Faktoren

7.2.1 Mann-Whitney-U-Test und Chi-Quadrat-Test

Als erster Schritt in der statistischen Analyse wird der Mann-Whitney-U-Test und Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Dabei wurden folgende statistisch signifikante Unterschiede in den Tendenzen analysierter Gruppen gefunden ($p < 0.05$).

Tabelle 9: Relevante Unterschiede der elektiven Patienten beider Gruppen

	Anzahl (%)		p
	Transplantierte Elektiv (n=16)	Kontrollgruppe Elektiv (n=22)	
KHK	6 (37.5%)	0 (0%)	0.000
Arterielle/Renale Hypertonie	13 (81.3%)	3 (13.6%)	0.000
Mittelwert			
Erythrozyten	3.7500	4.4400	0.021
Hämatokrit	0.35000	0.41500	0.013
Hämoglobin	11.250	13.950	0.007
Thrombozyten	213.50	267.00	0.006
Kreatinin	1.9300	0.9250	0.002
The Clavien-Dindo Klassifikation 0-V			0.001

Es gibt statistisch relevante Unterschiede unter elektiven Patienten bei der KHK und arterieller/renaler Hypertonie. Die Patienten der transplantierten Gruppe hatten dazu häufiger ein anämisches Blutbild mit höheren Kreatininwerten, was dem Zustand nach Nierentransplantation entspricht ($p < 0.01$). Unter den geplanten Patienten gibt es keinen statistisch relevanten Unterschied in Bezug auf die Surgical Site Infection nach CDC ($p = 0.627$).

Weitere Unterschiede unter den notfallmäßig operierten Patienten kann man mit der Hilfe vom Mann-Whitney-U-Test und Chi-Quadrat-Test finden.

Tabelle 10: Relevante Unterschiede der notfallmäßig operierten Patienten beider Gruppen

	Anzahl (%)		P
	Transplantierte Gruppe Notfall (n=25)	Kontrollgruppe Notfall (n=19)	
Stomaanlage	20 (80.0%)	7 (36.8%)	0.000
Nikotinabusus	10 (40.0%)	0	0.000
Diabetes mellitus	8 (32.0%)	1 (5.3%)	0.000
KHK	10 (40.0%)	2 (10.5%)	0.000
Arterielle/Renale Hypertonie	22 (88.0%)	5 (26.3%)	0.000
Postoperative Sepsis	7 (28.0%)	1 (5.3%)	0.000
VAC-Therapie	12 (48.0%)	3 (15.8%)	0.000
Anastomosen-Insuffizienz	8 (32.0%)	0 (0.0%)	0.000
Aufenthaltsdauer			0.002
Tage>10	22 (88.0%)	15 (78.9%)	0.267
Tage >15	20 (80.0%)	8 (42.1%)	0.000
Tage >20	16 (64.0%)	6 (31.6%)	0.000
Tage >25	15 (60.0%)	5 (26.3%)	0.000
Tage >35	14 (56.0%)	2 (10.5%)	0.000
Antibiotika vor einer Operation	20 (80.0%)	6 (31.6%)	0.000
Antibiotika nach einer Operation	23 (92.0%)	5 (26.3%)	0.000
Mittelwert			
Erythrozyten	3.6800	4.5000	0.000
Hämatokrit	0.31000	0.40000	0.000
Hämoglobin	10.300	13.400	0.000
Thrombozyten	196.00	291.00	0.000
CRP	66.7000	6.0800	0.001
Kreatinin	2.3100	0.8900	0.000

Clavien-Dindo Klassifikation 0-V	0.000
Surgical Site Infection nach CDC 0-3	0.026

Die zuvor beschriebenen Unterschiede wurden auch zwischen den notfallmäßig operierten Patienten bestätigt. Das betrifft die statistisch relevante häufigere Stomaanlage. Dazu gibt es mehr transplantierten Patienten mit Nikotinabusus, Diabetes mellitus oder arterielle/Renale Hypertonie in der Anamnese. Solche Patienten waren häufiger postoperativ septisch mit höheren Raten für VAC-Therapie und Anastomosen-Insuffizienz. Als eine der Folgen haben diese Patienten öfter eine Antibiotikatherapie erhalten. Die Patienten der transplantierten Gruppe hatten insgesamt einen längeren stationären Aufenthalt. Die Anzahl der transplantierten Patienten, die länger als 10 Tage postoperativ stationär behandelt wurden, war im Vergleich zu Kontrollgruppe signifikant größer.

Die Werte von Erythrozyten, Hämatokrit und Hämoglobin sind im Vergleich zur Kontrollgruppe deutlich geringer. Obwohl es Unterschiede im Thrombozyten-Niveau gibt, sind die Werte in den beiden Gruppen im Normbereich. Dafür sind unmittelbar präoperative CRP- und Kreatinin- Werte deutlich erhöht in der transplantierten Gruppe. Die vorher beschriebenen Differenzen in postoperativen Komplikationen haben sich für beide Gruppen bezüglich Clavien-Dindo Klassifikation und Surgical Site Infection nach CDC statistisch bestätigt.

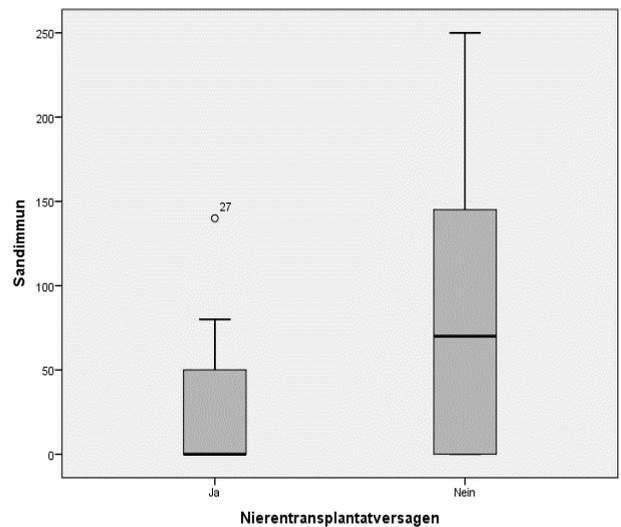
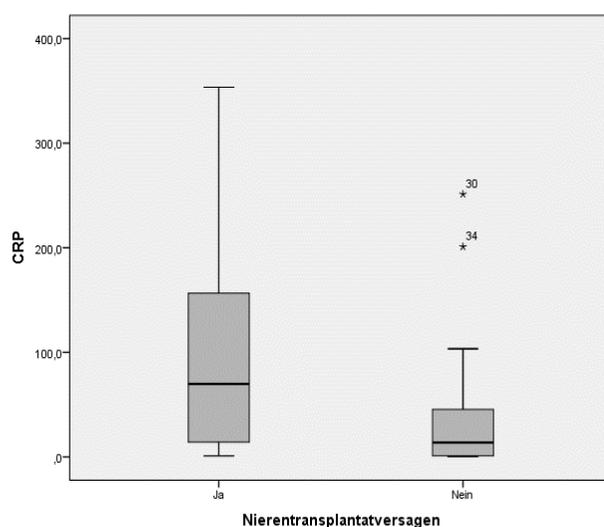
7.2.2 Risikofaktoren für ein NTx-Versagen

Im Weiteren wurde nach den Faktoren mittels logistischer Regression gesucht, die einen statistisch relevanten Einfluss auf den postoperativen Verlauf der immunsupprimierten Patienten ausmachen. Dabei wurden solche relevanten Komplikationen wie Nierentransplantatversagen, Anastomosen-Insuffizienz, postoperative Blutung und postoperative Sepsis analysiert. Die univariate logistische Regressionsanalyse zeigte folgende Ergebnisse für ein NTx-Versagen.

Tabelle 11. Assoziation der präoperativen Faktoren mit einem NTx-Versagen

Faktor	Anzahl (%)		OR (95% CI) (p)
	Alle	NTx-Versagen	
Diabetes mellitus	10 (24.4)	7 (17.1)	5.704 (1.200–27.118) (0.021)
Perforation	14 (34.1)	11 (26.8)	16.133 (3.244–80.224) (0.000)
CRP ≥ 31 mg/l	19 (46.3)	11 (26.8)	4.675 (1.211–18.041) (0.021)
Sandimmun ≤ 50 mg	25 (61.0)	13 (31.7)	4.694 (1.068 –20.631) (0.033)

Diabetes mellitus, Dickdarmperforation, erhöhte präoperative CRP Werte (über 31 mg/l) sowie Einnahme von Sandimmun in der Dosierung unter 50mg täglich sind die unabhängigen präoperativen Faktoren, die die Wahrscheinlichkeit von postoperativem NTx-Versagen erhöhen.



Abbildungen 16,17: Die Boxplot-Grafiken für die Rolle von CRP und Sandimmun bei NTx-Versagen

Die Boxplot-Grafiken zeigen wesentliche Unterschiede in Bezug auf erhöhte CRP-Werte und niedrigere Dosis von Sandimmun.

Tabelle 12. Assoziation der postoperativen Faktoren mit einem NTx-Versagen

Faktor	Anzahl (%)		OR (95% CI) (p)
	Alle	NTx-Versagen	
SSI Typ 1-3 im Vergleich zum Typ 0	21 (51.2)	12 (29.3)	5.333 (1.321–21.531) (0.015)
Beatmung >48 Stunden	11 (26.8)	9 (22.0)	14.786 (2.569–85107) (0.001)
Postoperative Peritonitis	6 (14.6)	5 (12.2)	10.909 (1.135–104.80) (0.016)
Postoperative Sepsis	7 (17.1)	6 (14.6)	14.400 (1.53–135.51) (0.005)

Ein reduzierter Allgemeinzustand mit einer Beatmung >48 Stunden, bei immunsuppressiven Zustand mit Entwicklung einer SSI nach CDC, einer postoperativen Sepsis oder Peritonitis haben bei den Patienten der transplantierten Gruppe häufiger ein NTx-Versagen verursacht.

Anschließend ergab die multivariate logistische Regression aller oben genannten Einflussfaktoren gleiche Ergebnisse bei der Methode sowohl rückwärts als auch vorwärts LR für einen NTx-Versagen. Darunter waren Perforation (OR = 20.087 (95% CI, 2.881-140.041)) und Beatmung (OR = 19.034 (95% CI, 2.232 – 162.318)).

7.2.3 Risikofaktoren für eine Anastomosen-Insuffizienz

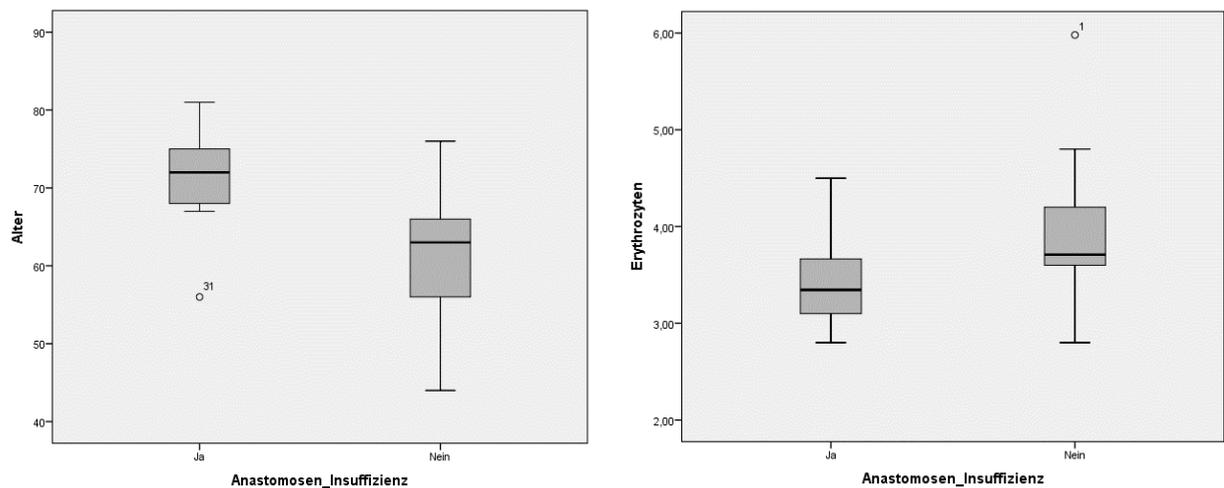
Eine andere wichtige Komplikation nach einer Divertikulitis-Operation ist eine Anastomosen-Insuffizienz. Bei dieser Analyse gibt es weniger Fälle als in der transplantierten Gruppe, weil es oft als Primärbehandlung zur Anlage von einem Stoma

kam und sich gegen eine Anastomose entschieden wurde.

Tabelle 13: Assoziation der preoperativen Faktoren mit einer Anastomose-Insuffizienz

Faktor	Anzahl (%)		OR (95% CI) (p)
	Alle	A-I	
Alter >70	7 (17.1)	4 (9.8)	10.000 (1.613–62.005) (0.006)
Erythrozyten <3.5 Mio/ μ l	11 (26.8)	5 (12.2)	7.500 (1.394 –40.348) (0.011)
Hämoglobin \leq 10 g/dl	20 (48.8)	7 (17.1)	10.769 (1.183–98.030) (0.015)
CellCept \geq 360 mg	29 (70.7)	8 (19.5)	- (0.043)

Es wurden Zusammenhänge zwischen dem erhöhten Risiko für eine Anastomosen-Insuffizienz im postoperativen Verlauf und dem Alter (über 70), präoperativen Erythrozyten- Werten unter 3.5 Mio/ μ l und Hämoglobin-Werten unter 10 g/dl gefunden. Das kann man so erklären, dass die Wundheilung sowie Anastomosenheilung von der ausreichenden Erythrozyten- und Hämoglobin-Werte bekannt abhängig sein könnte. Alle Patienten mit einer Anastomosen-Insuffizienz hatten präoperativ CellCept über 360 mg pro Tag genommen, deswegen ist die Berechnung von OR in diesem Fall nicht möglich.



Abbildungen 17,18: Die Boxplot-Grafiken für die Rolle vom Alter und Erythrozyten-Werten bei der Anastomosen-Insuffizienz

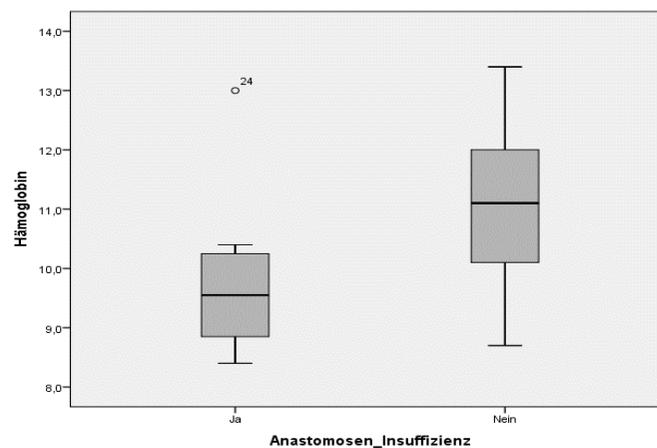


Abbildung 19: Die Boxplot-Grafik für die Rolle von Hämoglobin-Werten bei der Anastomosen-Insuffizienz

Unter den postoperativen Faktoren haben die Beatmung über 48 Stunden auf Intensivstation sowie ein septischer Zustand des operierten Patienten deutlich die Anastomosenheilung erschwert. Dazu konnte die postoperative Wundinfektion ein Ausdruck des schlechten Zustands des Immunsystems sein und auch alleine die Anastomosen-Heilung beeinflussen. Da relevante Unterschiede auch für VAC-Therapie mittels Mann-Whitney-U-Test gefunden wurden, wurde auch für diesen Faktor die OR berechnet. Die größte Odds Ratio war bei VAC-Therapie folgend mit der postoperativen Sepsis und SSI Typ 1-3.

Tabelle 14: Assoziation der postoperativen Faktoren mit einer Anastomose-Insuffizienz

Faktor	Anzahl (%)		OR (95% CI)
	Alle	A-I	(p)
Beatmung >48 Stunden	11 (26.8)	5 (12.2)	7.500 (1.394–40.348) (0.011)
Postoperative Sepsis	7 (17.1)	4 (9.8)	10.000 (1.613–62.005) (0.006)
VAC-Therapie	13 (31.7)	6 (14.6)	11.143 (1.833–67.738) (0.003)
SSI Typ 1-3	21 (51.2)	7 (17.1)	9.500 (1.046–86.261) (0.022)

Eine weitere multivariate Regressionsanalyse ergab Alter über 70 Jahre (OR = 10.236 (95% CI, 1.309 – 80.025)) und VAC Therapie (OR = 11.143 (95% CI, 1.833 – 67.738)) als unabhängige Faktoren, die mit einer Anastomosen-Insuffizienz assoziiert sind.

7.2.4 Risikofaktoren für die postoperative Blutung

In diesem Fall wurden nur Zusammenhänge zwischen Einnahme von Tacrolimus und postoperativer Blutung gefunden.

Tabelle 15: Postoperative Blutung und Tacrolimus

Faktor	Anzahl (%)		OR (95% CI)
	Alle	Postoperative Blutung	(p)
Tacrolimus ≥ 3.1 mg	13 (31.7)	4 (9.8)	12.000 (1.182–121.806) 0.013

Da es insgesamt 4 Patienten mit einer postoperativen Blutung gab, sollte die Bedeutung der oben geschriebenen Befunde für immunsupprimierte Patienten in einer größeren Analyse überprüft werden.

7.2.5 Risikofaktoren für die postoperative Sepsis

Unter den Faktoren, die mit der postoperativen Sepsis assoziiert sind, wurde Diabetes mellitus gefunden.

Tabelle 16: Postoperative Sepsis und Diabetes mellitus

Faktor	Anzahl (%)		OR (95% CI)
	Alle	Postoperative Sepsis	(p)
Diabetes mellitus	10 (24.4)	4 (9.8)	6.222 (1.095–35.355) (0.027)

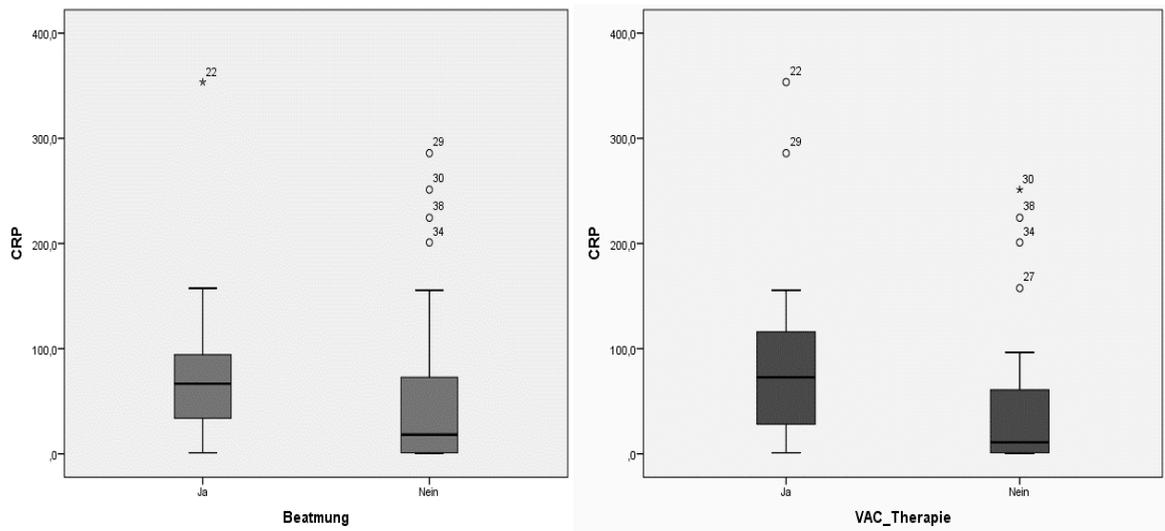
Alle anderen potenziellen Einflussfaktoren waren in diesem Fall statistisch nicht aussagekräftig.

7.2.6 Analyse der Rolle von erhöhten CRP-Werten

Außer oben erwähnten Zusammenhängen wurde der Einfluss von erhöhten CRP-Werten auf die postoperative Langzeitbeatmung sowie eine VAC-Therapie gefunden.

Tabelle 17: Einfluss von erhöhten CRP-Werten auf den postoperativen Verlauf

Faktor	Anzahl (%)		OR (95% CI)
	Alle	Beatmung >48 Stunden	(p)
CRP ≥ 31 mg/l	10 (24.4)	4 (9.8)	6.222 (1.095–35.355) (0.027)
	VAC-Therapie		
	19 (46.3)	9 (22.0)	4.050 (1.900–16.569) (0.045)



Abbildungen 20,21: Die Boxplot-Grafiken für die Rolle von CRP-Werten bei der Beatmung über 24 Stunden oder VAC-Therapie

Die erhöhten präoperativen CRP-Werte kann man in diesem Fall als die Vorwarnung vor möglichen Langzeitbeatmung und Entwicklung des postoperativen Wundinfekts bewerten.

7.2.7 Risikofaktoren für die verlängerte Aufenthaltsdauer

Die Aufenthaltsdauer beträgt postoperativ normalerweise bei den Patienten ohne andere Komorbiditäten und Komplikationen circa 5-8 Tagen. In dieser Studie wurden statistisch relevante Einflussfaktoren für die nierentransplantierten Patienten mit akuter Divertikulitis erst ab 12 Tag des stationären Aufenthaltes gefunden.

Tabelle 18: Assoziation der Faktoren mit einer Aufenthaltsdauer über 12 Tage

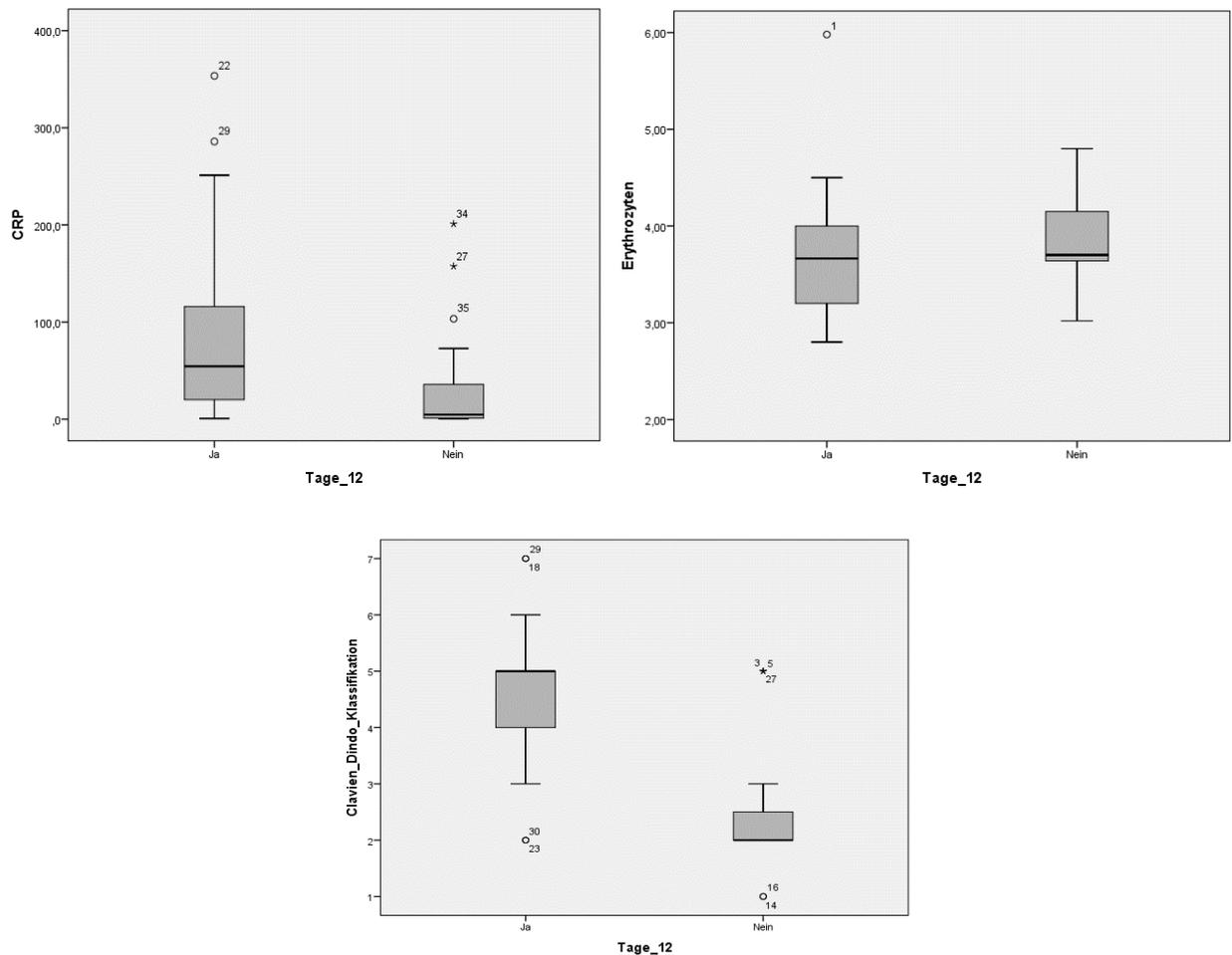
Faktor	Anzahl (%)		OR (95% CI) (p)
	Alle	Dauer>12 Tage	
Perforation	14 (34.1)	12 (29.3)	10.200 (1.885-55.195) (0.003)
Postoperative Sepsis	7 (17.1)	7 (17.1)	(0.007)

VAC-Therapie	13 (31.7)	12 (29.3)	21.600 (2.438-191.376) (0.001)
A-I	8 (19.5)	8 (19.5)	(0.003)
NTx-Versagen	16 (39.0)	13 (31.7)	7.704 (1.723-34.444) (0.005)
Erythrozyten <3.5 Mio/ μ l	11 (26.8)	10 (24.4)	15.000 (1.693-132.900) (0.004)
Hämoglobin \leq 10 g/dl	20 (48.8)	14 (34.1)	3.792 (1.033-13.914) (0.041)
CRP \geq 31 mg/l	19 (46.3)	14 (34.1)	4.900 (1.282-18.725) (0.017)
Clavien-Dindo Klassifikation IVa-IVb	17 (41.5)	14 (34.1)	9.333 (2.065-42.180) (0.002)
SSI Typ 1-3	21 (51.2)	17 (41.5)	12.750 (2.883-56.395) (0.000)

Im Fall einer Anastomosen-Insuffizienz und postoperativer Sepsis kann die OR nicht berechnet werden, weil alle diese Patienten im Krankenhaus länger als 12 Tage stationär waren. Ein erhöhtes Risiko für einen längeren stationären Aufenthalt war sonst bei VAC-Therapie und bei Erythrozyten-Werten unter 3.5 Mio/ μ l. Danach kommen Perforation, NTx-Versagen, Hämoglobin unter 10 g/dl, CRP \geq 31 mg/l, Clavien-Dindo Klassifikation ab Grad IVa und bei sämtlichen Formen der Wundinfekte.

Als nächster Schritt wurde die multivariate Analyse durchgeführt. Die Methode rückwärts und auch vorwärts LR ergab Erythrozyten <3.5 Mio/ μ l (OR = 24.433 (95% CI, 1,376-433,912)), CRP \geq 31 mg/l (OR = 8.550 (95% CI, 0.931- 78.502)) und Clavien-Dindo Klassifikation IVa-IVb (OR = 0.315 (95% CI, 0.150-0.661)) als statistisch relevante

unabhängige Einflussfaktoren, die mit einer Aufenthaltsdauer über 12 Tagen assoziiert sind.



Abbildungen 22,23,24: Die Boxplot-Grafiken für die Rolle von CRP-Werten, Erythrozyten-Werten oder Clavien-Dindo Klassifikation bei der Aufenthaltsdauer über 12 Tage

Die Boxplot-Grafiken zeigen, dass am meisten Unterschiede im Fall von CRP ≥ 31 mg/l und Clavien-Dindo Klassifikation waren, was einem komplikationsreichen postoperativen Verlauf entspricht.

7.2.8 Risikofaktoren für die Letalität

Die statistische Berechnung der Faktoren, die die Letalität beeinflussen, war erschwert, weil nur 2 Patienten in der transplantierten Gruppe gestorben sind. Beide Patienten starben mit multiplen Infektquellen, postoperativer Sepsis, NTx- Versagen und unter Langzeitbeatmung. Die Berechnung der OR hat keine weiteren statistisch wichtigen Ergebnissen gebracht.

8. Diskussion

Die Analyse dieser Arbeit zeigt, dass die Behandlung der akuten Divertikulitis ein relevantes Thema besonders bei immunsupprimierten Patienten ist. Die Gesamtinzidenz komplizierter Divertikulitis der transplantierten Patienten ist im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung erhöht und liegt zwischen 0.1 und 3.5% (48,52). Daher ist eine Optimierung des Behandlungsverlaufs der Patienten unter Immunsuppression mit akuter Divertikulitis notwendig. Eine wesentliche Rolle spielen dabei die Vorerkrankungen, die im Folgenden beschrieben werden.

8.1 Risikofaktoren

Schon bei der detaillierten Beschreibung der Gruppen wurden einige Unterschiede gefunden. Die transplantierten Patienten waren häufiger multimorbid krank. In der vorliegenden Studie gibt es 12 Patienten mit Nikotinabusus (29.3%), 10 Patienten mit Diabetes mellitus (24.4%) und 16 Patienten mit KHK (39.0%). 85.4% hatten eine renale oder arterielle Hypertonie. Wesentlich weniger Fälle mit den unterschiedlichen Vorerkrankungen fanden sich in der Kontrollgruppe. Laut Devine et al. (2019) treten die Hypertonie in über 70% und der Diabetes mellitus in 26-48% der NTx-Patienten auf. Diese Erkrankungen sind mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert (84). Multiple Vorerkrankungen erhöhen die Rate eines akuten Nierentransplantatversagens und die Mortalität immunsupprimierter Patienten (85). In unserer Studie wurden keine statistisch relevanten Zusammenhänge zwischen ASA-Klassifikation (American Society of Anesthesiologists) und der Mortalität gefunden. In der Literatur zeigten mehrere Quellen den Einfluss vom ASA Grad II und mehr auf die postoperative Letalität (91,92). Unter anderem sind Immunsuppression und Steroideinnahme bekannte Risikofaktoren. Hwang et al. (2010) haben eine systematische Literaturübersicht in Bezug auf die Epidemiologie und den klinischen Verlauf der Divertikulitis bei immunsupprimierten Patienten durchgeführt (41). Hier wurde nachgewiesen, dass die Inzidenz innerhalb der unterschiedlichen Nachbeobachtungszeiten von einem Monat bis 17.3 Jahren mit etwa 1% im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung (0.6%) liegt (wobei erwähnen aber andere Studien die Gesamtinzidenz der Divertikulitis für die Allgemeinbevölkerung bei 1 - 4.3% (6,7)). Diese Patienten haben dazu häufiger einen komplikationsreichen Verlauf der akuten Divertikulitis, was durch eine systematische Übersichtsarbeit von Oor J.E. et al. (2014) gezeigt wurde. Von insgesamt 11.866 Posttransplantationspatienten hatten 40% eine komplizierte Divertikulitis (48). Für die nierentransplantierten Patienten betrug die gepoolte Inzidenz einer komplizierten Divertikulitis 1.0 % (95% CI 0.6 bis 1,5%).

Bolkenstein H.E. et al. (2017) haben Zusammenhänge zwischen erhöhtem CRP- sowie Leukozyten-Niveau und einer komplizierter Divertikulitis beschrieben (4). Es ist aktuell jedoch nicht sicher möglich anhand der Laborwerte zwischen einer unkomplizierten oder komplizierten Divertikulitis zu unterscheiden. Hilfreich könnten aber die CRP-Werte beginnend ab 50 mg/l und aber in manchen Studien ab 175 mg/l sowie Leukozyten-Werte ab $14.4 \times 10^9/L$ zusammen mit einer ausgeprägten klinischen Symptomatik sein (93). Beim Überschreiten der genannten Werte wird über eine erhöhte Perforationswahrscheinlichkeit, sowie eine erhöhte Letalität berichtet (86,87).

Nach der Feststellung möglicher Risikofaktoren und der Diagnose einer akuten Divertikulitis bleibt die Behandlungstaktik der immunsupprimierten Patienten bei Ausschluss einer Perforation unklar. Deswegen werden die Behandlungsmethoden im Weiteren diskutiert.

8.2 Behandlungsstrategien

McKechnie et al. (2020) beschreiben in ihrer systematischen Übersichtsarbeit 263 immunsupprimierte Patienten, die konservativ aufgrund einer Divertikulitis behandelt wurden (83). Die Ergebnisberichterstattung war zwischen den eingeschlossenen Studien uneinheitlich, sodass eine Metaanalyse nicht durchgeführt werden konnte. In der Arbeit wurde erwähnt, dass die konservative Behandlung in nur bis zu 40.4% der Fälle effektiv war. Ein weiterer Divertikulitis-Schub ist bei 20.2 - 26.7% der Fälle aufgetreten. In Abhängigkeit der Studien mussten 2% bis 36.7% der Patienten operativ behandelt werden und die Letalität betrug 5.9% bis 20%. Somit scheint eine rein konservative Behandlung keine sichere Option zu sein.

In der Studie von Sugrue et al (2017) wurden 20 transplantierte Patienten und 134 immunkompetente Patienten wegen akuter Divertikulitis behandelt und über einen medianen Zeitraum von 36 und 40 Monaten nachbeobachtet (50). Die elektiv operierten Patienten hatten eine höhere Komplikationsrate im Vergleich zu den Patienten, die konservativ behandelt wurden. Jedoch war die Wiederaufnahmerate aufgrund akuter Divertikulitis deutlich höher unter transplantierten Patienten. Dazu waren die Notfalleingriffe mit einem deutlich höheren Risiko für schwere Komplikationen, ein Organversagen und erhöhter Mortalität verbunden. Deswegen wurde in dieser Studie eine elektive Kolonteilresektion bei den immunsupprimierten Patienten im Fall rezidivierender oder komplizierter Divertikulitis empfohlen.

Vetter et al. (2016) haben die Behandlungsergebnisse von 18 immunsupprimierten Patienten mit der Divertikulitis analysiert (95). Trotz der Tatsache, dass die Patienten eine Lungentransplantation und nicht eine Nierentransplantation hatten, sind die Ergebnisse dieser Arbeit aufgrund der langen Nachbeobachtungszeit von durchschnittlich 8.3 Jahren als interessant zu beurteilen. Die Autoren berichten über eine 15-mal höhere Inzidenz der posttransplantierten Divertikulitis als in der immunkompetenten Bevölkerung. Laut Vetter et al. kann dies mit einer intensivierten Immunsuppression nach Lungentransplantation im Vergleich zu anderen Arten der Organtransplantation verbunden sein. Darüber hinaus stellte sich die Mehrheit (55.6 %) der Lungentransplantatempfänger schon mit dem ersten Divertikulitis-Schub mit einer perforierten Sigmadivertikulitis im Krankenhaus vor. Bei immunkompetenten Patienten ist die Perforationsrate deutlich niedriger beschrieben worden (bis 37.7% der Fälle) (96). 8 von den 18 Lungen-Tx-Patienten mit einer unkomplizierten Divertikulitis wurden erfolgreich mit einer Antibiotikum i.v. sowie einer Nahrungskarenz behandelt. Drei dieser Patienten erhielten eine elektive Resektion in circa 2.25 Monate nach einer Divertikulitis-Episode. Von den verbleibenden 5 Patienten entwickelten 3 (60 %) ein unkompliziertes Rezidiv innerhalb von 1 bis 8.5 Monaten. Alle Rezidive wurden trotz einer hohen Rezidivrate wieder erfolgreich konservativ behandelt. Alle Patienten mit einer perforierten Sigmadivertikulitis wurden chirurgisch behandelt. Interessanterweise war die Anastomosen-Insuffizienz Rate bei 90.9%, obwohl die Patienten das Stadium I nach Hinchey hatten. Dies führte zu einer Hartmann-Operation mit endständigem Stoma und überzeugte die Autoren, dass die immunsupprimierten Patienten mit einer perforierten Divertikulitis unabhängig von ihrem Hinchey-Stadium von einer Diskontinuitätsresektion profitieren können.

In der Arbeit von Olson et al. (2020) wurden 512 Lungen-Tx-Patienten analysiert (45). Unter dieser Gruppe entwickelten 17 (3.32%) Patienten 26 Episoden der Divertikulitis innerhalb von 39 Monaten. Elf (64.7%) klinisch stabile lungentransplantierte Patienten wurden aufgrund einer Divertikulitis ohne Peritonitis-Zeichen, sowie mit Leukozyten- und Laktat-Werten im Normbereich erfolgreich konservativ behandelt. Die konservative Therapie wurde mittels i.v. Antibiotika, Infusionstherapie und Nahrungskarenz (mit einem weiteren langsamen Kostaufbau) durchgeführt. Bei den häufigen Rezidiven, nachgewiesenen mittels CT Abdomen bei einem Dickdarmsegment mit einer Divertikulitis über mindestens 5 cm lang oder einem komplizierten Verlauf, wurde eine operative Behandlung empfohlen. Bei sechs (35.3%) Patienten wurde eine Hartmann-Operation im Hinchey Stadium III or IV durchgeführt. Auffällig war, dass die operativ behandelten

Patienten eine höhere Tacrolimus- und Mycophenolate mofetil-Dosis (CellCept) hatten. Postoperativ sind zwei von sechs Patienten gestorben, andere vier erhielten später eine Stomarückverlagerung.

In der vorliegenden Studie wurden nur die chirurgisch behandelten Fälle analysiert. Von 82 Patienten wurden 47 Fälle konventionell und 45 laparoskopisch operiert. Dabei wurden eine Hemikolektomie links oder eine Kolektomie häufiger bei transplantierten und aber eine anteriore Rektumresektion öfter bei den immunkompetenten Patienten durchgeführt. Trotz deutlich höherer Notfall-Diskontinuitätsresektion-Rate der transplantierten Patienten war die postoperative Komplikationsrate hoch. Deswegen wird im Weiteren diskutiert, ob eine Diskontinuitätsresektion oder eine Anastomose eine bessere Behandlungstaktik bei den transplantierten Patienten darstellt.

8.3 Diskontinuitätsresektion oder Anastomose?

In der Arbeit von Morris et al. (2008) wurde diskutiert, ob eine primäre Anastomose oder Hartmann-Operation Methode der Wahl bei der Patienten mit der perforierten Divertikulitis sein kann (91). Einerseits ist eine primäre Anastomose mit einem reduzierten Risiko für postoperative Komplikationen und Letalität behaftet. Die Daten zeigen aber, dass bei einer begleitenden Peritonitis die Vorteile solcher Operationen verloren gehen. Eine abdominale Lavage kann deswegen laut dieser Studie eine gute Alternative sein. Diese Meinung wurde auch von Kohl et al. (2018) unterstützt (67). „Damage control strategy“ ist eine andere Option, die laut Betzler et al (2021) bei den Patienten mit einem schweren Verlauf und begleitenden eitrigen oder fäkalen Peritonitis eingesetzt werden soll (68). Die Ergebnisse einer chirurgischen Behandlung mittels diesem Verfahren sind für eine Anastomosenanlage bei „second look“ Laparotomie überzeugend. Folglich kommt die Frage, ob eine primäre Anastomose im Fall der Immunsuppression angelegt werden soll. In unserer Arbeit gab es 8 (32%) immunsupprimierte Patienten mit einer Anastomosen-Insuffizienz nach einem Notfalleingriff, was deutlich höher als in der Literatur beschrieben ist. Laut Reshef A et al. (2012) liegt die Inzidenz der Anastomosen-Insuffizienz bei Immunsuppression bei 7-12% (47). In unserer Analyse der Literatur hatten wir keine Berechnung der OR für unterschiedliche Risikofaktoren bei der Anastomosen-Insuffizienz in anderen Studien gefunden. Unsere statistische Analyse zeigt die Zusammenhänge zwischen dem erhöhten Risiko für eine Anastomosen-Insuffizienz und dem Alter (über 70) (95%CI, OR= 10.000 (1.613–62.005)), den Erythrozyten- Werten unter 3.5 Mio/ μ l (95%CI,

OR= 7.500 (1.394 –40.348)) und den Hämoglobin-Werten unter 10 g/dl (95%CI, OR=10.769 (1.183–98.030)). Weitere Einflussfaktoren waren Beatmung >48 Stunden (95%CI, OR= 7.500 (1.394–40.348)), postoperative Sepsis (95%CI, OR= 10.000 (1.613–62.005)), die VAC-Therapie (95%CI, OR= 11.143 (1.833–67.738)) und SSI (95%CI, OR=9.500 (1.046–86.261)). Die multivariate Analyse bestätigte das Alter über 70 Jahre (OR = 10.236 (95% CI, 1.309 – 80.025)) und eine VAC Therapie (OR = 11.143 (95% CI, 1.833 – 67.738)) als die wichtigsten Risikofaktoren. Diese Ergebnisse kann man so begründen, dass die Wundheilung sowie die Anastomosenheilung möglicherweise von guten Erythrozyten- und Hämoglobin-Werten abhängig sind. Allerdings wurden keine statistisch relevanten Zusammenhänge zwischen deutlich erhöhten Entzündungswerten (Leukozyten und CRP) und Anastomosen-Insuffizienzen gefunden.

8.4 Postoperativer Verlauf bei immunsupprimierten Patienten

In mehreren Studien (47, 49, 51, 52) ist erwähnt, dass es bei Notfalleingriffen eine erhöhte Komplikationsrate im Fall einer vorbestehenden Immunsuppression gibt. Genauso trat auch in unserer Studie jede Art der postoperativen Komplikationen in der transplantierten Gruppe häufiger als in der Kontrollgruppe auf, unabhängig davon ob die Operation als Notfalleingriff oder elektiv durchgeführt wurde.

Als nächstes wird postoperatives NTx-Versagen als eine wichtige postoperative Komplikation beschrieben. Studien zeigen, dass ein akutes NTx-Versagen postoperativ in 11 bis 20% der Fälle auftreten kann (47, 52). In unserer Studie hatten 16 transplantierte Patienten (39%) ein postoperatives NTx-Versagen. Diabetes mellitus (95%CI, OR= 5.704 (1.200–27.118)), Dickdarmperforation (95%CI, OR= 16.133 (3.244–80.224)) und erhöhte CRP-Werte (über 31 mg/l) (95%CI, OR= 4.675 (1.211-18.041)) waren die unabhängigen präoperativen Faktoren, die die Wahrscheinlichkeit vom postoperativen NTx-Versagen in unserer Arbeit statistisch erhöht haben. In der Studie bei Nizri E. et al. (2014) wurde die Rolle der CRP-Werte in der Diagnostik der akuten komplizierten Divertikulitis analysiert. Es ist bekannt, dass das CRP-Niveau während verschiedener Entzündungsreaktionen erhöht sein kann und dass die Immunsuppressiva die CRP-Werte unterdrücken können. In der vorher genannten Studie wurde keine statistisch relevanten Unterschiede in CRP-Niveaus zwischen immunsupprimierten und immunkompetenten Patienten bezüglich komplizierter Divertikulitis gefunden. Auf der anderen Seite wurde eine prädiktive Bedeutung des CRP-Niveaus auf ein NTx-Versagen in mehreren Studien diskutiert. Erhöhte CRP-Werte können darüber hinaus als ein Marker der beginnenden NTX-

Abstoßung verwendet werden (89, 90). Brandl et al (2016) erwähnen in ihrer Studie ein erhöhtes Risiko für die Letalität ab CRP Werten von mehr als 200 mg/l (52). Die Bedeutung des CRP Wertes bleibt in diesem Kontext daher weiter ungeklärt, weil allein dieser Wert zur präoperativen Differenzialdiagnostik einer akuten Divertikulitis und einer postoperativen NTX-Abstoßung nicht ausreichend sein kann. Akute Divertikulitis kann zu einer enormen Belastung für den Patienten führen. Diese wird weiter potenziert durch einen möglichen operativen Eingriff. Falls es sich um einen immunsupprimierten Patienten handelt, steigen die Risiken für die postoperativen Komplikationen deutlich an. Die NTx-Versagen-Rate beträgt bei sonst gesunden Patienten bis zu 6%. Im Fall der postoperativen Sepsis, Pyelonephritis, Beatmung >48 Stunden steigen die Risiken für ein Nierentransplantatversagen bis zu 40% auf (94). In unserer Studie wurde statistisch nachgewiesen, dass ein postoperatives NTx-Versagen mit der postoperativen Beatmung >48 Stunden (95%CI, OR= 14.786 (2.569–85.107)), der Entwicklung der SSI (95%CI, OR= 5.333 (1.321–21.531)), der postoperativen Sepsis (95%CI, OR= 14.400 (1.53–135.51)) und Peritonitis (95%CI, OR= 10.909 (1.135–104.80)) assoziiert ist. Danach bestätigte die multivariate logistische Regression Perforation (OR = 20.087 (95% CI, 2.881-140.041)) und Beatmung (OR = 19.034 (95% CI, 2.232 – 162.318)) als unabhängige Risikofaktoren.

Unter den Faktoren, die mit der postoperativen Sepsis assoziiert sind, wurde Diabetes mellitus gefunden. Diabetes mellitus ist mit dem Auftreten einer postoperativen Sepsis assoziiert, was schon seit langem bekannt ist (73,74). Der erschwert insbesondere bei schlecht kontrollierbaren Blutzuckerwerten und vorbestehender Immunsuppression den postoperativen Verlauf. Dabei können auch Wundheilungsstörungen auftreten, was in unserer Arbeit schon erwähnt wurde. Es bestehen folglich wesentliche Unterschiede zwischen der transplantierten Gruppe und der Kontrollgruppe bezüglich auf der SSI-Rate und der VAC-Therapie. Auch hier scheint die vorhandene Immunsuppression einen relevanten Einfluss zu haben (75,76). Zudem sind die Immunsuppressiva auch dafür bekannt, dass sie die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse unterdrücken (83). Mittels diese Achse trägt die stimulierte Glucocorticoid-Sekretion der Nebenniere zur Resistenz gegen Endotoxin-vermittelten septischen Schock bei. Deswegen kann ein septischer Schock schneller und intensiver bei den immunsupprimierten Patienten entwickeln.

8.5 Rolle der unterschiedlichen Immunsuppressiva

Bezüglich immunsuppressiver Therapie wurden Zusammenhänge mit erhöhten Risiken zwischen Sandimmun unter 50mg täglich und NTx-Versagen (95%CI, OR= 4.694 (1.068–20.631)), CellCept über 360mg täglich und einer Anastomosen-Insuffizienz ($p < 0.05$) und Tacrolimus über 3.1mg täglich und einer postoperativer Blutung (95%CI, OR12.000 (1.182–121.806)) festgestellt.

Die Belastung durch Notfalloperation bei akuter Divertikulitis kann allein für eine gesunde Niere schon gefährlich sein. Dazu bewirkt die postoperative Sepsis via Zytokinausschüttung einen Beitrag zur Destabilisierung des Immunsystems.

Bei der retrospektiven Analyse der Akten war es auffällig, dass nach einer stationären Aufnahme die immunsuppressive Therapie vorübergehend nach Operation abgesetzt wurde. Unsere Statistik zeigt, dass es eine Korrelation zwischen Sandimmun unter 50mg täglich und einem akuten NTx-Versagen gibt. Deswegen muss jede Änderung der Immunsuppression mehrmals vor dem kompletten Absetzen erwogen werden.

Eine laufende Immunsuppression kann auch die Anastomosenheilung deutlich beeinflussen. Offen bleibt die Frage, ob die CellCept-Therapie aufgrund der antiproliferativen Wirkung die Anastomosenheilung unterdrückt. Wir haben sehr wenig Information zu diesem Thema in der Literatur gefunden. Zwei Rattenstudie berichten, dass Mycophenolate mofetil (oder CellCept) signifikant die Heilung und mechanische Stabilität der Kolonanastomose beeinträchtigt (77, 78). In der Studie von Zeeh et al (2001) wurde Mycophenolate mofetil intraperitoneal in Dosis 25 mg/kg 3 Tage vor der Operation (Laparotomie mit Teilung des linken Dickdarms und Sigmoidostomie) und dann einmal täglich bis zur Tötung am 6 Tag verabreicht. Dies wurde bei 21 Sprague-Dawley Ratten durchgeführt und danach mit 21 ebenso operierten Ratten gleicher Art ohne Mycophenolate mofetil Therapie gehörend zur Kontrollgruppe verglichen. Die Anwendung von Mycophenolate mofetil verringerte signifikant den postoperativen Anastomosen-Berstdruck, führte zu einer ausgedehnteren Entzündung, einer wesentlich niedrigeren Proliferationsrate und einer dünneren Schleimhautschicht. Sikas et al (2006) haben in einer ähnlichen Studie bei 60 männlichen Wistar-Ratten eine Kolonreilektomie und eine End-zu-End-Anastomose durchgeführt (78). Die Tiere wurden in zwei gleichen Gruppen verteilt und die erste Gruppe hat Mycophenolate mofetil in Dosis 40 mg/kg intraduodenal 7 Tage vor der Operation und bis zum Töten (bis 14. Postoperativen Tag)

bekommen. Der mittlere Berstdruck und Hydroxyprolinegehalt in der Studiengruppe waren am 3. und 7. postoperativen Tag signifikant niedriger. Die Histologie zeigte eine verringerte Anzahl von Makrophagen und Fibroblasten sowie reduzierte Expression von TGF-1 genauso am 3. und 7. postoperativen Tag, wobei alle diese Unterschiede waren nicht signifikant am 14. Tag. Nichtsdestotrotz wurden in einer klinischen Phase-IV-Studie mit FDA-Daten keine Zusammenhänge zwischen Einnahme von CellCept und Anastomosen-Insuffizienzen gefunden (79).

Bezüglich Tacrolimus und postoperativer Blutung wurden nur einzelne Fallstudien identifiziert. Die postoperative Blutung wurde in diesen im Zusammenhang mit einer Tacrolimus-induzierten Vaskulopathie, Leberversagen oder anderen Ursachen gesehen (80, 81, 82).

8.6 Welche Parameter müssen noch beachtet werden?

Die chirurgischen Ergebnisse mehrerer Studie weisen darauf hin, dass die Morbidität und die Mortalität nach einem Notfalleingriff bei Transplantationspatienten signifikant schlechter als bei immunkompetenten Patienten sind (83). Insbesondere kommt dies zum Tragen, wenn ein akuter Divertikulitis-Schub unmittelbar nach der Transplantation auftritt. McKechnie et al (2020) berichten, dass bei den geplanten Eingriffen die Morbidität und die Mortalität vergleichbar mit den immunkompetenten Patienten sind. Das RR für Letalität der Patienten der transplantierten Gruppe betrug im Vergleich zur immunkompetenten Patienten 2.18 (95%CI, 1.02- 4.65, $p = 0.04$). In der vorliegenden Studie kann man aufgrund von nur 2 gestorbenen Patienten keine wegweisende statistische Analyse durchführen. Beide Patienten sind mit multiplen Infektquellen, postoperativer Sepsis, NTx-Versagen und unter Langzeitbeatmung gestorben. Alle dieser Risikofaktoren sind mit einer komplizierten Divertikelkrankheit assoziiert.

Prinzipiell lässt sich hier die Frage ableiten, ob einem immunsupprimierten Patienten bereits im früheren Stadium der Divertikelkrankheit schon eine elektive Operation zu empfehlen ist. Nierentransplantatempfänger können bis 5 Jahre oder manchmal auch länger auf eine Transplantation warten. Ein Teil der gelisteten Patienten verstirbt noch vor der Transplantation. Laut Reshef et al (2012) macht diese Tatsache für die Patienten mit einer Dickdarmdivertikulose eine prophylaktische Dickdarmresektion unrealistisch. Die Inzidenz einer Sigmadivertikulitis bei Transplantatempfängern lag in dieser Studie bei

weniger als 1 % im Zeitraum von 1995 bis 2010. Das ist laut den Autoren der Studie eine zu geringe Rate, um eine prophylaktische Operation zu rechtfertigen (47). In der Studie von Hwang et al (2010) wird die Empfehlung zur einen prophylaktischen Sigmaresektion ebenfalls nicht unterstützt. In der Arbeit wurde erwähnt, dass es nur eingeschränkte Daten über das Rezidivrisiko und eine optimale Behandlungstaktik nach einer erfolgreichen konservativen Behandlung in der Literatur gibt (41). Dennoch wurde eine elektive Dickdarmresektion in den Richtlinien der American Society of Colon and Rectum Surgeons (ASCRS) für die immunsupprimierten Patienten nach einem einzelnen Divertikulitis-Schub als mögliche Behandlungstaktik empfohlen. Das bestätigten McKechnie et al (2020) in ihrer Arbeit und argumentieren, dass immunsupprimierte Patienten mit einer durchgemachten Divertikulitis bessere Ergebnisse nach einer elektiven Operation im Vergleich zu Patienten einer Notfalloperation haben (83). In der Studie von Lee et al. (2017) wurde bei 30 transplantierten Patienten eine Kolonteilresektion wegen primärer (n=13) oder rezidivierender (n=17) Divertikulitis durchgeführt (97). Primäre Anastomosen wurden in 26 (87%) der Fälle angelegt. Die Gesamtkomplikationsrate betrug 57% mit einer SSI-Rate von 23%. Es gab keine Fälle mit einer postoperativen Anastomoseninsuffizienz oder mit einer Reoperation. Keine Unterschiede wurden in Bezug auf die Komplikationen bei Patienten mit einer primären verglichen mit einer rezidivierenden Divertikulitis festgestellt. Dank diesen Daten wurde eine elektive Kolonteilresektion nach einem initialen Divertikulitis-Schub bei Transplantationspatienten als Ergebnisse dieser Studie empfohlen.

In unserer Arbeit haben wir ebenso erhöhtes Risiko für postoperative Komplikationen bei vorbestehender Immunsuppression gefunden. In der Notfallgruppe war die Anzahl der transplantierten Patienten mit einer postoperativen Sepsis (7 (28.0%) vs 1 (5.3%), $p=0.056$), einer VAC-Therapie (12 (48.0%) vs 3 (15.8%), $p=0.027$) oder einer Anastomosen-Insuffizienz (8 (32.0%) vs 0 (0.0%), $p=0.007$) deutlich höher als in der Kontrollgruppe. Die transplantierten Patienten hatten eine längere stationäre Aufenthaltsdauer von insgesamt 30,5 vs 16,9 Tagen für die geplante Eingriffe und bei einem Notfalleingriff 41,4 vs 17.2 Tagen ($p=0.002$). Das war meist aufgrund von einer postoperativen SSI nach CDC (Typ 1-3, $p=0.026$) oder einer verlängerten Behandlung auf der Intensivstation mit unterschiedlichen postoperativen Komplikationen (Clavien-Dindo Klassifikation 0-V $p=0.000$). Es wurden statistisch relevanten Zusammenhänge zwischen der Aufenthaltsdauer über 12 Tage und der Perforation (95%CI, OR= 10.200 (1.885-55.195)), der postoperativen Sepsis (alle Patienten, $p = 0.007$), der VAC-Therapie

(95%CI, OR =21.600 (2.438-191.376)), der Anastomosen-Insuffizienz (alle Patienten, p = 0.003), dem NTx-Versagen (95%CI, OR =7.704 (1.723-34.444)), der Clavien-Dindo Klassifikation IVa-IVb (95%CI, OR =9.333 (2.065-42.180)), und der SSI nach CDC Typ 1-3 (95%CI, OR =12.750 (2.883-56.395)), gefunden. Auffällige präoperative Blutwerte mit erniedrigten Erythrozyten <3.5 Mio/ μ l (95%CI, OR =15.000 (1.693-132.900)), Hämoglobin \leq 10 g/dl (95%CI, OR =3.792 (1.033-13.914)), und erhöhtem CRP \geq 31 mg/l (95%CI, OR =4.900 (1.282-18.725)) waren für die Aufenthaltsdauer über 12 Tagen relevant. Die multivariate Regressionsanalyse ergab Erythrozyten <3.5 Mio/ μ l (OR = 24.433 (95% CI, 1,376- 433,912)), CRP \geq 31 mg/l (OR = 8.550 (95% CI, 0.931- 78.502)) und Clavien-Dindo Klassifikation IVa-IVb (OR = 0.315 (95% CI, 0.150-0.661)) als unabhängige Risikofaktoren. Soweit uns bekannt, wurde es vorher noch nach keinen solchen Assoziationen in den anderen Publikationen gesucht.

Aus unserer Sicht sollte aufgrund der Daten ein Notfalleingriff aufgrund einer Dickdarmdivertikulitis bei einem transplantierten Patienten möglichst vermieden werden. Zur besseren Beurteilung der Thematik ist jedoch die Durchführung einer prospektiv-randomisierter Kohortenstudien mit größerer Fallzahl zu empfehlen, um unsere Ergebnisse mittels statistischer Analyse zu bestätigen und den prädikativen Wert der oben analysierten Blutwerten zu überprüfen.

8.7 Geschlechts- und Altersverteilung

In dieser Studie gab es eine relativ ähnlich Geschlechterverteilung unter beiden Gruppen (weibliche n= 45 (54.9%) vs männliche n=37 (45.1%) Patienten). Bei 45-60 Jahren trifft die Divertikulitis häufiger bei Männer auf (je nach der Studie bis zu 2-3 Mal so oft) (8,9). In unserer Arbeit gab es eine Geschlechterverteilung von 1.33 männliche Patienten auf eine weibliche Patientin. Danach steigt die Inzidenz bis zu 1:1.5 (männlich vs weiblich). Unter unseren Patienten hat die Geschlechts- und Alterverteilung der Tendenz in der Allgemeinbevölkerung relativ entsprochen und beträgt 1:1.5. In dieser Arbeit wurde eine Assoziation zwischen dem Alter über 70 Jahre und einem erhöhten Risiko für eine Anastomosen-Insuffizienz gefunden (95%CI, OR= 10.000 (1.613–62.005)).

8.8 Limitationen

Aufgrund der retrospektiven Datenerhebung konnten einige Fälle nicht vollständig für die Analyse verwendet werden und wurden entsprechend aus der Studie ausgeschlossen. Einige Patienten, wie es auch in anderen Arbeiten beschrieben wurde, hatten neben der

Divertikulitis auch andere entzündliche Krankheiten, so dass diese Daten nicht genommen wurden. In einigen Akten gab es keine Information über die Medikation bei Entlassung. In einigen Fällen lagen die Blutwerte erst am Tag der Operation oder später vor. Weitere Patienten wurden bereits operativ behandelt in externen Krankenhäusern und mit teils unvollständigen Daten in die Charité verlegt. Diese Fälle wurden ebenfalls nicht analysiert. Bei der Datenerhebung der Patienten mit NTx und akuter Divertikulitis gab es insgesamt nur eine begrenzte Zahl von Fällen.

8.9 Schlussfolgerung

Wir kommen zu dem Schluss, dass die immunsupprimierten Patienten im Vergleich zu immunkompetenten Patienten häufiger multimorbid waren, öfter einen konventionellen statt eines laparoskopischen Eingriffs hatten, dabei wesentlich öfter ein Stoma angelegt wurde (besonders bei den Notfalleingriffen) und es deutlich mehr postoperative Komplikationen für transplantierte Patienten gab. Diese Patienten hatten häufiger ein anämisches Blutbild und erhöhte Kreatinin-Werte. Die beiden Blutwerte waren ein Indikator für ein mögliches postoperatives NTx-Versagen. Im Fall der Notfalloperationen gibt es Unterschiede zwischen beiden Gruppen bei der Stomaanlage, dem Nikotinabusus, dem Diabetes mellitus und arterieller/renalener Hypertonie. Darüber hinaus waren die immunsupprimierten Patienten häufiger postoperativ septisch, mit erhöhten Risiken für eine VAC-Therapie oder eine Anastomosen-Insuffizienz. Als eine der Folgen benötigten diese Patienten häufiger eine Antibiotikatherapie. Die Patienten aus der transplantierten Gruppe blieben ab dem 12. postoperativen Tag statistisch öfter zur weiteren Behandlung als aus der Kontrollgruppe mit einer gesamten Aufenthaltsdauer 30.5 vs 16.9 Tagen für die geplante Eingriffe und bei einem Notfalleingriff 41.4 vs 17.2 Tagen ($p=0.002$). Die verlängerte Aufenthaltsdauer ist für diese Gruppe mit einem häufig schwereren postoperativen Verlauf und zahlreichen postoperativen Komplikationen zu verbinden. Im Weiteren wurde die OR bei der uni- und multivariaten logistischen Regression berechnet und die Boxplot-Grafiken mit folgenden Ergebnissen erstellt:

1. Mit einem NTx-Versagen sind folgende Faktoren assoziiert:

Diabetes mellitus, Perforation, SSI, Beatmung >48 Stunden, postoperative Peritonitis, postoperative Sepsis, präoperatives CRP ≥ 31 mg/l, Sandimmun <50mg täglich.

2. Mit einer Anastomosen-Insuffizienz:

Alter über 70 Jahren, präoperative Erythrozyten unter 3.5 Mio/ μ l und Hämoglobin unter 10 g/dl, CellCept über 360mg täglich, Beatmung >48 Stunden, Sepsis, VAC-Therapie und SSI.

3. Mit der postoperativen Mortalität:

Zwei verstorbene Patienten hatten postoperative Sepsis mit multiplen Infektquellen, waren über 48 Stunden beatmet und hatten NTx-Versagen.

4. Mit der Aufenthaltsdauer über 12 Tage:

Perforation, postoperative Sepsis, VAC-Therapie, Anastomosen-Insuffizienz, NTx-Versagen, präoperative Erythrozyten unter 3.5 Mio/ μ l und Hämoglobin unter 10 g/dl, präoperatives CRP über 31 mg/l, Clavien-Dindo Klassifikation Grad IV und höher sowie SSI.

5. Die Assoziation zwischen Tacrolimus über 3.1 mg pro Tag und erhöhtem Risiko für eine postoperative Blutung muss in weiteren Studien überprüft werden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine chirurgische Behandlung der Patienten mit NTx und akuter Divertikulitis ein komplexes Problem ist. Wie man aus unserer statistischen Analyse entnehmen kann, gibt es viele Faktoren die das Risiko von Major-Komplikationen erhöhen können und den stationären Verlauf sowie die entsprechenden Kosten deutlich beeinflussen können. Darüber hinaus potenzieren sich einzelne Risikofaktoren, weswegen der Chirurg einen kumulativen Einfluss dieser Faktoren auf die chirurgische Behandlung nicht unterschätzen sollte. Im Weiteren spielt aus allen analysierten Vorerkrankungen Diabetes mellitus eine exponierte Rolle für die Entwicklung der postoperativen Komplikationen. Schlechte präoperative Blutwerte, bzw. Erythrozyten unter 3.5 Mio/ μ l, Hämoglobin unter 10 g/dl beeinflussen die Anastomosenheilung und sind mit einer verlängerten Aufenthaltsdauer assoziiert. Da die nierentransplantierten Patienten häufig anämisch sind, sollte eine präoperative antianämische Therapie in Betracht gezogen werden. Hohe präoperative CRP-Werte (über 31 mg/l) und eine festgestellte Dickdarmperforation mittels CT-Abdomen sollten die Chirurgen vor einem erschwerten postoperativen Verlauf warnen. Eine prophylaktische elektive Dickdarmresektion sollte deswegen als Therapie der Wahl bei vorhandenen Divertikeln überlegt werden. Zur besseren Beurteilung der zukünftigen Behandlungsstrategien sollten jedoch prospektiv randomisierte Studien durchgeführt werden.

9. Literaturverzeichnis

1. Lee, H. J., Park, S. J., Cheon, J. H., Kim, T. I., Kim, W. H., Kim, H. J. (2019). The relationship between diverticulosis and colorectal neoplasia: A meta-analysis. *PloS one*, 14(5), e0216380.
2. Parks, T. G. (1975). Natural history of diverticular disease of the colon. *Clinics in gastroenterology*, 4(1), 53-69.
3. Shahedi, K., Fuller, G., Bolus, R., Cohen, E., Vu, M., Shah, R., Spiegel, B. (2013). Long-term risk of acute diverticulitis among patients with incidental diverticulosis found during colonoscopy. *Clinical gastroenterology and hepatology*, 11(12), 1609-1613.
4. Bolkenstein, H.E., Consten E.C.J., van der Palen J, van de Wall B.J.M., Broeders I.A., Bemelman W.A., Lange J.F., Boermeester M.A., Draaisma W.A. (2019). Dutch diverticular disease (3D) collaborative study group long-term outcome of surgery versus conservative management for recurrent and ongoing complaints after an episode of diverticulitis: 5-year follow-up results of a multicenter randomized controlled trial (DIRECT-Trial). *Ann Surg*, 269(4), 612-620.
5. Zhang, J. L., Teng, G. G., Wu, T., Chen, G. W., Wang, P. Y., Jiang, Y., Wang, X. (2021). Clinical analysis of 554 patients with colorectal diverticulosis. *Zhonghua wei Chang wai ke za zhi. Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery*, 24(11), 1008-1014.
6. Hanna, M. H., Kaiser, A. M. (2021). Update on the management of sigmoid diverticulitis. *World journal of gastroenterology*, 27(9), 760.
7. Kang J.Y., Hoare J., Tinto A., Subramanian S., Ellis C., Majeed A., Melville D., Maxwell J.D. (2003). Diverticular disease of the colon—on the rise: a study of hospital admissions in England between 1989/1990 and 1999/2000. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 17(9), 1189-1195.
8. Bharucha A.E., Parthasarathy G., Ditah I., Fletcher J.G., Ewelukwa O., Pendlimari R., Yawn B.P., Melton L.J., Schleck C., Zinsmeister A.R. (2015). Temporal trends in the incidence and natural history of diverticulitis: a population-based study. *The American journal of gastroenterology*, 110(11), 1589.
9. Lahat, A., Menachem, Y., Avidan, B., Yanai, H., Sakhnini, E., Bardan, E., Bar-Meir, S. (2006). Diverticulitis in the young patient-is it different. *World journal of gastroenterology: WJG*, 12(18), 2932.
10. Schauer, P. R., Ramos, R., Ghiatas, A. A., Sirinek, K. R. (1992). Virulent

- diverticular disease in young obese men. *The American journal of surgery*, 164(5), 443-448.
11. Humes, D. J., Spiller, R. C. (2014). The pathogenesis and management of acute colonic diverticulitis. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 39(4), 359-370.
 12. Jamal Talabani, A., Lydersen, S., Endreseth, B. H., Edna, T. H. (2014). Major increase in admission-and incidence rates of acute colonic diverticulitis. *International journal of colorectal disease*, 29, 937-945.
 13. Rezapour, M., Stollman, N. (2019). Diverticular disease in the elderly. *Current Gastroenterology Reports*, 21, 1-10.
 14. Painter, N.S., Burkitt, D. P. (1971). Diverticular disease of the colon: a deficiency disease of Western civilization. *British medical journal*, 2(5759), 450.
 15. Ünlü, C., Daniels, L., Vrouwenraets, B. C., Boermeester, M. A. (2012). A systematic review of high-fibre dietary therapy in diverticular disease. *International journal of colorectal disease*, 27, 419-427.
 16. Bassotti G., Battaglia E., Bellone G., Dughera L., Fisogni S., Zambelli C., Morelli A., Mioli P., Emanuelli G., Villanacci V. Interstitial cells of Cajal, enteric nerves, and glial cells in colonic diverticular disease. *J Clin Pathol*. 2005 Sep;58(9):973-7.
 17. Piscopo, N., Ellul, P. (2020). Diverticular disease: a review on pathophysiology and recent evidence. *The Ulster medical journal*, 89(2), 83.
 18. Crowe, F. L., Appleby, P. N., Allen, N. E., Key, T. J. (2011). Diet and risk of diverticular disease in Oxford cohort of European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): prospective study of British vegetarians and non-vegetarians. *Bmj*, 343.
 19. Ma W., Nguyen L.H., Song M., Jovani M., Liu P.H., Cao Y., Tam I., Wu K., Giovannucci E.L., Strate L.L., Chan A.T. (2019). Intake of dietary fiber, fruits, and vegetables, and risk of diverticulitis. *The American journal of gastroenterology*, 114(9), 1531.
 20. Strate, L. L., Liu, Y. L., Syngal, S., Aldoori, W. H., Giovannucci, E. L. (2008). Nut, corn, and popcorn consumption and the incidence of diverticular disease. *Jama*, 300(8), 907-914.
 21. Loffeld, R. J. L. F. (2005). Diverticulosis of the colon is rare amongst immigrants living in the Zaanstreek region in the Netherlands. *Colorectal disease*, 7(6), 559-562.
 22. Stemmermann, G.N. (1970). Patterns of disease among Japanese living in

- Hawaii. *Archives of Environmental Health: An International Journal*, 20(2), 266-273.
23. Sigurdsson S., Alexandersson K.F., Sulem P., Feenstra B., Gudmundsdottir S., Halldorsson G.H., Olafsson S., Sigurdsson A., Rafnar T., Thorgeirsson T., Sørensen E., Nordholm-Carstensen A., Burcharth J., Andersen J., Jørgensen H.S., Possfelt-Møller E., Ullum H., Thorleifsson G., Masson G., Thorsteinsdottir U., Melbye M., Gudbjartsson D.F., Stefansson T., Jonsdottir I., Stefansson K. (2017). Sequence variants in ARHGAP15, COLQ and FAM155A associate with diverticular disease and diverticulitis. *Nature communications*, 8(1), 15789.
 24. Rosemar, A., Ivarsson, M. L., Börjesson, L., Holmdahl, L. (2007). Increased concentration of tissue-degrading matrix metalloproteinases and their inhibitor in complicated diverticular disease. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 42(2), 215-220.
 25. Böttner M., Barrenschee M., Hellwig I., Harde J., Egberts J.H., Becker T., Zorenkov D., Schäfer K.H., Wedel T. (2013). The GDNF system is altered in diverticular disease—implications for pathogenesis. *PLoS One*, 8(6), e66290.
 26. Bassotti, G., Villanacci, V. (2012). Colonic diverticular disease: abnormalities of neuromuscular function. *Digestive Diseases*, 30(1), 24-28.
 27. Tursi, A., Scarpignato, C., Strate, L. L., Lanasa, A., Kruis, W., Lahat, A., Danese, S. (2020). Colonic diverticular disease. *Nature Reviews Disease Primers*, 6(1), 1-23.
 28. Daniels L., Budding A.E., de Korte N., Eck A., Bogaards J.A., Stockmann H.B., Consten E.C., Savelkoul P.H., Boermeester M.A. (2014). Fecal microbiome analysis as a diagnostic test for diverticulitis. *European journal of clinical microbiology infectious diseases*, 33, 1927-1936.
 29. Frank, D. N., St. Amand, A. L., Feldman, R. A., Boedeker, E. C., Harpaz, N., Pace, N. R. (2007). Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proceedings of the national academy of sciences*, 104(34), 13780-13785.
 30. Hawkins, A.T., Wise P.E., Chan T., Lee J.T., Glyn T., Wood V., Eglinton T., Frizelle F., Khan A., Hall J., Ilyas M.M., Michailidou M., Nfonso V.N., Cowan M.L., Williams J., Steele S.R., Alavi K., Ellis C.T., Collins D., Winter D.C., Zaghiyan K., Gallo G., Carvello M., Spinelli A., Lightner A.L. (2020). Diverticulitis—An Update from the Age Old Paradigm. *Current problems in surgery*, 57(10), 100862.

31. Kvasnovsky, C. L., Leong, L. E., Choo, J. M., Abell, G. C., Papagrigroriadis, S., Bruce, K. D., Rogers, G. B. (2018). Clinical and symptom scores are significantly correlated with fecal microbiota features in patients with symptomatic uncomplicated diverticular disease: a pilot study. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 30(1), 107-112.
32. Hullar, M. A., Sandstrom, R., Lampe, J. W., Strate, L. L. (2017). The fecal microbiome differentiates patients with a history of diverticulitis vs those with uncomplicated diverticulosis. *Gastroenterology*, 152(5), S624.
33. Järbrink-Sehgal M. E., Rassam L., Jasim A, Walker MM, Talley NJ, Agréus L, Andreasson A, Schmidt PT. (2019). Diverticulosis, symptoms and colonic inflammation: a population-based colonoscopy study. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*, 114(3), 500-510.
34. Järbrink-Sehgal, M. E., Andreasson, A., Talley, N. J., Agréus, L., Song, J. Y., Schmidt, P. T. (2016). Symptomatic diverticulosis is characterized by loose stools. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 14(12), 1763-1770.
35. Lorenz P, Germer CT, Kruis W, Leifeld L, Steubesand N, Jansen PL; Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM); Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin e.V. (DGEM); Deutsche Gesellschaft für Koloproktologie e.V. (DGK); Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität (DGNM); Deutsche Gesellschaft für Pathologie e.V. (DGP)/Bundesverband Deutscher Pathologen e.V. (BDP); Deutsche Röntgengesellschaft e.V. (DRG); Deutsche Morbus Crohn/Colitis ulcerosa Vereinigung (DCCV). (2022). S3-leitlinie divertikelkrankheit/divertikulitis–gemeinsame leitlinie der deutschen gesellschaft für gastroenterologie, verdauungs-und stoffwechselkrankheiten (DGVS) und der deutschen gesellschaft für allgemein-und viszeralchirurgie (DGAV). *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 60(04), 613-688.
36. Laméris W., van Randen A., van Gulik T.M., Busch O.R., Winkelhagen J., Bossuyt P.M., Stoker J., Boermeester M.A. A clinical decision rule to establish the diagnosis of acute diverticulitis at the emergency department. *Diseases of the Colon & Rectum*, 53(6), 896-904.
37. Wilkins, Thad, Katherine Embry, and Ruth George. "Diagnosis and management of acute diverticulitis." *American family physician*. 87.9 (2013): 612-620.
38. Biondo, S., Trenti, L., Elvira, J., Golda, T., & Kreisler, E. (2016). Outcomes of colonic diverticulitis according to the reason of immunosuppression. *The*

- American Journal of Surgery, 212(3), 384-390.
39. Puylaert, J. B. (2012). Ultrasound of colon diverticulitis. *Digestive Diseases*, 30(1), 56-59.
 40. Tursi, A., Elisei, W., Brandimarte, G., Giorgetti, G., Lecca, P. G., Di Cesare, L., Aiello, F. (2010). The endoscopic spectrum of segmental colitis associated with diverticulosis. *Colorectal Disease*, 12(5), 464-470.
 41. Hwang, S. S., Cannom, R. R., Abbas, M. A., & Etzioni, D. (2010). Diverticulitis in transplant patients and patients on chronic corticosteroid therapy: a systematic review. *Diseases of the colon & rectum*, 53(12), 1699-1707.
 42. Bordeianou, L., & Hodin, R. (2007). Controversies in the surgical management of sigmoid diverticulitis. *Journal of gastrointestinal surgery*, 11, 542-548.
 43. Fugazzola, P., Ceresoli, M., Coccolini, F., Gabrielli, F., Puzziello, A., Monzani, F., Ansaloni, L. (2022). The WSES/SICG/ACOI/SICUT/AcEMC/SIFIPAC guidelines for diagnosis and treatment of acute left colonic diverticulitis in the elderly. *World Journal of Emergency Surgery*, 17(1), 1-16.
 44. Thabut, G., & Mal, H. (2017). Outcomes after lung transplantation. *Journal of thoracic disease*, 9(8), 2684.
 45. Olson, M. T., Elnahas, S., Dameworth, J., Row, D., Gagliano Jr, R. A., Roy, S. B., Bremner, R. M. (2020). Management and outcomes of diverticulitis after lung transplantation. *Progress in Transplantation*, 30(3), 235-242.
 46. Qasabian, R. A., Meagher, A. P., Lee, R., Dore, G. J., & Keogh, A. (2004). Severe diverticulitis after heart, lung, and heart–lung transplantation. *The Journal of heart and lung transplantation*, 23(7), 845-849.
 47. Reshef, A., Stocchi, L., Kiran, R. P., Flechner, S., Budev, M., Quintini, C., & Remzi, F. H. (2012). Case-matched comparison of perioperative outcomes after surgical treatment of sigmoid diverticulitis in solid organ transplant recipients versus immunocompetent patients. *Colorectal Disease*, 14(12), 1546-1552.
 48. Oor, J. E., Atema, J. J., Boermeester, M. A., Vrouwenraets, B. C., & Ünlü, Ç. (2014). A systematic review of complicated diverticulitis in post-transplant patients. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 18, 2038-2046.
 49. Al-Khamis, A., Abou Khalil, J., Demian, M., Morin, N., Vasilevsky, C. A., Gordon, P. H., & Boutros, M. (2016). Sigmoid colectomy for acute diverticulitis in immunosuppressed vs immunocompetent patients: outcomes from the ACS-NSQIP database. *Diseases of the Colon & Rectum*, 59(2), 101-109.

50. Sugrue, J., Lee, J., Warner, C., Thomas, S., Tzvetanov, I., Mar, W., Nordenstam, J. (2018). Acute diverticulitis in renal transplant patients: should we treat them differently *Surgery*, 163(4), 857-865..
51. Biondo, S., Borao, J. L., Kreisler, E., Golda, T., Millan, M., Frago, R., Jaurrieta, E. (2012). Recurrence and virulence of colonic diverticulitis in immunocompromised patients. *The American journal of surgery*, 204(2), 172-179.
52. Brandl, A., Kratzer, T., Kafka-Ritsch, R., Braunwarth, E., Denecke, C., Weiss, S., Öllinger, R. (2016). Diverticulitis in immunosuppressed patients: A fatal outcome requiring a new approach?. *Canadian Journal of Surgery*, 59(4), 254.
53. Klarenbeek, B. R., de Korte, N., van der Peet, D. L., Cuesta, M. A. (2012). Review of current classifications for diverticular disease and a translation into clinical practice. *International journal of colorectal disease*, 27, 207-214.
54. Liu, P. H., Cao, Y., Keeley, B. R., Tam, I., Wu, K., Strate, L. L., Chan, A. T. (2017). Adherence to a healthy lifestyle is associated with a lower risk of diverticulitis among men. *The American journal of gastroenterology*, 112(12), 1868.
55. Aldoori, W. H., Giovannucci, E. L., Rockett, H. R. H., Sampson, L., Rimm, E. B., & Willett, W. C. (1998). A prospective study of dietary fiber types and symptomatic diverticular disease in men. *The Journal of nutrition*, 128(4), 714-719.
56. Aune, D., Sen, A., Leitzmann, M. F., Tonstad, S., Norat, T., Vatten, L. J. (2017). Tobacco smoking and the risk of diverticular disease—a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Colorectal Disease*, 19(7), 621-633.
57. Galata, C., Lock, J. F., Reißfelder, C., Germer, C. T. (2020). Empfehlungen zur Therapie der Divertikelkrankheit. *Der Chirurg*, 1-7.
58. Morris, A. M., Regenbogen, S. E., Hardiman, K. M., & Hendren, S. (2014). Sigmoid diverticulitis: a systematic review. *Jama*, 311(3), 287-297.
59. Iannone, A., Ruospo, M., Wong, G., Barone, M., Principi, M., Di Leo, A., & Strippoli, G. F. (2018). Mesalazine for people with diverticular disease: a systematic review of randomized controlled trials. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2018.
60. Dahl, C., Crichton, M., Jenkins, J., Nucera, R., Mahoney, S., Marx, W., Marshall, S. (2018). Evidence for dietary fibre modification in the recovery and prevention of reoccurrence of acute, uncomplicated diverticulitis: a systematic literature review. *Nutrients*, 10(2), 137.
61. Barat, M., Dohan, A., Pautrat, K., Boudiaf, M., Dautry, R., Guerrache, Y., Soyer,

- P. (2016). Acute colonic diverticulitis: an update on clinical Klassifikation and management with MDCT correlation. *Abdominal Radiology*, 41(9), 1842-1850.
62. Hoffmann, H., Dell-Kuster, S., Genstorfer, J., Kettelhack, C., Langer, I., Rosenthal, R., Heizmann, O. (2012). Surgical treatment of acute recurrent diverticulitis: early elective or late elective surgery. An analysis of 237 patients. *World journal of surgery*, 36(4), 898-907.
63. Kim, N. E., & Hall, J. F. (2021). Acute diverticulitis: Surgical management. In *Seminars in Colon and Rectal Surgery* (Vol. 32. No. 1. p. 100799). WB Saunders.
64. Szojda, M. M., Cuesta, M. A., Mulder, C. M., Felt-Bersma, R. J. F. (2007). Management of diverticulitis. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 26. 67-76.
65. Collins, D., Winter, D. C. (2008). Elective resection for diverticular disease: an evidence-based review. *World journal of surgery*, 32, 2429-2433.
66. Binnebösel, M., Schuler, T., Klink, C. D., Busch, D., Schöb, D. S., von Trotha, K. T., Junge, K. (2014). Influence of CD68+ macrophages and neutrophils on anastomotic healing following laparoscopic sigmoid resection due to diverticulitis. *International Journal of Colorectal Disease*, 29, 681-688.
67. Kohl, A., Rosenberg, J., Bock, D., Bisgaard, T., Skullman, S., Thornell, A., Haglind, E. (2018). Two-year results of the randomized clinical trial DILALA comparing laparoscopic lavage with resection as treatment for perforated diverticulitis. *Journal of British Surgery*, 105(9), 1128-1134
68. Betzler, A., Grün, J., Finze, A., Reißfelder, C. (2021). Operative Verfahrenswahl bei der Divertikelkrankheit. *Der Chirurg*, 92(8), 702-706.
69. Sherman, K. L., Wexner, S. D. (2017). Considerations in stoma reversal. *Clinics in colon and rectal surgery*, 30(03), 172-177.
70. Baum, P., J. Diers, and S. Lichthardt. "Sterblichkeit und Komplikationen nach viszeralchirurgischen Operationen." *Dtsch Arztebl Int* 116 (2019): 739-46.
71. Acuna, S. A., Wood, T., Chesney, T. R., Dossa, F., Wexner, S. D., Quereshy, F. A., Baxter, N. N. (2018). Operative strategies for perforated diverticulitis: a systematic review and meta-analysis. *Diseases of the Colon & Rectum*, 61(12), 1442-1453
72. Paulson, E. C., Thompson, E., & Mahmoud, N. (2017). Surgical site infection and colorectal surgical procedures: a prospective analysis of risk factors. *Surgical infections*, 18(4), 520-526.

73. Sumrani, N. B., Delaney, V. E. R. A., Ding, Z. K., Davis, R., Daskalakis, P., Friedman, E. A., Hong, J. H. (1991). Diabetes mellitus after renal transplantation in the cyclosporine era--an analysis of risk factors. *Transplantation*, 51(2), 343-347.
74. Schachtner, T., Stein, M., & Reinke, P. (2017). Sepsis after renal transplantation: Clinical, immunological, and microbiological risk factors. *Transplant Infectious Disease*, 19(3), e12695.
75. Singh, S., Young, A., & McNaught, C. E. (2017). The physiology of wound healing. *Surgery (Oxford)*, 35(9), 473-477.
76. Troppmann, C., Pierce, J. L., Gandhi, M. M., Gallay, B. J., McVicar, J. P., & Perez, R. V. (2003). Higher surgical wound complication rates with sirolimus immunosuppression after kidney transplantation: a matched-pair pilot study. *Transplantation*, 76(2), 426-429.
77. Zeeh, J., Inglin, R., Baumann, G., Dirsch, O., Riley, N. E., Gerken, G., Egger, B. (2001). Mycophenolate mofetil impairs healing of left-sided colon anastomoses 1. *Transplantation*, 71(10), 1429-1435.
78. Sikas, N., Invrios, G., Takoudas, D., Gakis, D., & Papanikolaou, V. (2006). Mycophenolate mofetil impairs the integrity of colonic anastomosis. *Journal of Surgical Research*, 134(2), 168-172.
79. Cellcept and Intestinal anastomotic leak - a phase IV clinical study of FDA data, <https://www.ehealthme.com/ds/cellcept/intestinal-anastomotic-leak>, 14.0.2023.
80. Renner, F. C., Staak, A., Am Orde, L. B., Walmrath, H. D., & Weimer, R. (2007). Tacrolimus intoxication resolved by gastrointestinal bleeding: case report. In *Transplantation proceedings* (Vol. 39, No. 2, pp. 522-525). Elsevier.
81. Loar, R. W., Patterson, M. C., O'Leary, P. W., Driscoll, D. J., & Johnson, J. N. (2013). Posterior reversible encephalopathy syndrome and hemorrhage associated with tacrolimus in a pediatric heart transplantation recipient. *Pediatric Transplantation*, 17(2), E67-E70.
82. Mechtouff, L., Piegay, F., Traclet, J., Philit, F., Boissonnat, P., Hermier, M., Mornex, J. F. (2013). Tacrolimus-related cerebral microbleeds after lung transplantation. *Case Reports in Transplantation*, 2013.
83. McKechnie, T., Lee, Y., Kruse, C., Qiu, Y., Springer, J. E., Doumouras, A. G., Eskicioglu, C. (2021). Operative management of colonic diverticular disease in the setting of immunosuppression: A systematic review and meta-analysis. *The*

- American Journal of Surgery, 221(1), 72-85.
84. Devine, P. A., Courtney, A. E., & Maxwell, A. P. (2019). Cardiovascular risk in renal transplant recipients. *Journal of nephrology*, 32(3), 389-399.
 85. Sullivan, M. K., Rankin, A. J., Jani, B. D., Mair, F. S., & Mark, P. B. (2020). Associations between multimorbidity and adverse clinical outcomes in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *BMJ open*, 10(6), e038401.
 86. Mpofo, S., Mpofo, C. M. A., Hutchinson, D., Maier, A. E., Dodd, S. R., & Moots, R. J. (2004). Steroids, non-steroidal anti-inflammatory drugs, and sigmoid diverticular abscess perforation in rheumatic conditions. *Annals of the rheumatic diseases*, 63(5), 588-590.
 87. Bolkenstein, H. E., Van De Wall, B. J. M., Consten, E. C. J., Broeders, I. A. M. J., & Draaisma, W. A. (2017). Risk factors for complicated diverticulitis: systematic review and meta-analysis. *International journal of colorectal disease*, 32(10), 1375-1383.
 88. Nizri, E., Spring, S., Ben-Yehuda, A., Khatib, M., Klausner, J., & Greenberg, R. (2014). C-reactive protein as a marker of complicated diverticulitis in patients on anti-inflammatory medications. *Techniques in coloproctology*, 18(2), 145-149.
 89. Sezer, S., Akcay, A., Ozdemir, F. N., Kulah, E., Arat, Z., & Haberal, M. (2004). Post-transplant C-reactive protein monitoring can predict chronic allograft nephropathy. *Clinical transplantation*, 18(6), 722-725.
 90. Fink, J. C., Onuigbo, M. A., Blahut, S. A., Christenson, R. H., Mann, D., Bartlett, S. T., & Weir, M. R. (2002). Pretransplant serum C-reactive protein and the risk of chronic allograft nephropathy in renal transplant recipients: a pilot case-control study. *American journal of kidney diseases*, 39(5), 1096-1101.
 91. Morris, C. R., Harvey, I. M., Stebbings, W. S. L., Hart, A. R. (2008). Incidence of perforated diverticulitis and risk factors for death in a UK population. *Journal of British Surgery*, 95(7), 876-881.
 92. Thaler, K., Neumann, F., Gerö, A., & Kreuzer, W. (2000). Utility of appropriate peritonitis grading in the surgical management of perforated sigmoid diverticulitis. *Colorectal Disease*, 2(6), 359-363.
 93. Van de Wall, B. J. M., Draaisma, W. A., Van der Kaaij, R. T., Consten, E. C. J., Wiezer, M. J., & Broeders, I. A. M. J. (2013) The value of inflammation markers and body temperature in acute diverticulitis. *Color Dis* 15(5):621–626.

94. Canet, E., Zafrani, L., & Azoulay, É. (2016). The critically ill kidney transplant recipient: a narrative review. *Chest*, 149(6), 1546-1555.
95. Vetter, D., Schuurmans, M. M., Benden, C., Clavien, P. A., & Nocito, A. (2016). Long-term follow-up of lung transplant recipients supports non-operative treatment of uncomplicated diverticulitis. *Clinical Transplantation*, 30(10), 1264-1270.
96. Pendlimari, R., Touzios, J. G., Azodo, I. A., Chua, H. K., Dozois, E. J., Cima, R. R., Larson, D. W. (2011). Short-term outcomes after elective minimally invasive colectomy for diverticulitis. *Journal of British Surgery*, 98(3), 431-435.
97. Lee, J. T., Skube, S., Melton, G. B., Kwaan, M. R., Jensen, C. C., Madoff, R. D., & Gaertner, W. B. (2017). Elective colectomy for diverticulitis in transplant patients: is it worth the risk?. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 21(9), 1486-1490.

10. Eidesstattliche Versicherung:

10. Eidesstattliche Versicherung:

„Ich, Borys Kasianov, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Ergebnisse der chirurgischen Therapie der Kolondivertikulitis bei Patienten nach Nierentransplantation (Results of kidney transplant patients undergoing surgical treatment for colon diverticulitis) selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

16.03.23
Datum



11. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht

12. Komplette Publikationsliste

2019

1. Kasianov, Borys V., *Analysis of the patency of femoropopliteal and femorotibial shunts* // Modern science: actual problems of theory and practice. Series: Natural and Technical Sciences. -2019. -No.07. -WITH. 211-215.
2. Kasianov, Borys V., *Features of managing patients after femoropopliteal shunting* // Bulletin of the Peoples' Friendship University of Russia. Series: Medicine. - 2019. - T. 23. - No. 2.
3. Kasianov, Borys V. *The search for an optimal model of predictors of occlusion of the femoropopliteal and femoral-tibial shunts* // Bulletin of the Peoples' Friendship University of Russia. Series: Medicine. - 2019. - T. 23. - No. 3. - S. 271-282.
4. Kasianov, Borys V., *Analysis of the patency of shunts after arterial reconstruction of the steno-podkolinno-tibial segments* // International Science Journal of Science Review. - 2019. - T. 6. - No. 59. - S. 28-39.
5. Morozov Yurii M., Kasianov, Borys V., *Review of the application of ultrasonic dopplerogry in patients after femoropelletic bypass* // Internauka: scientific journal. No. 3(85). Part 1. - M., Ed. "Internauka", 2019. - S. 51-52.
6. Kasianov, Borys V., *Analysis of the results of femoropopliteal bypasses below the knee joint* //VI Congress of Surgeons of the South of Russia with international participation, dedicated to the 100th anniversary of the birth of Corresponding Member of the Russian Academy of Medical Sciences, Professor P.P. Kovalenko: theses, Rostov-on-Don October 4-5, 2019 / Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Rostov State Medical University of the Ministry of Health of Russia. - Rostov: RostGMU Publishing House, 2019, 304-305.

2017

7. Kasianov B.V., Kulikovskiy V.F., Karpachev A.A., Yarosh A.L., Soloshenko A.V., Zharko A.G., Nikolaev S.B., Karpacheva E.Y. *Analysis of the surgical treatment of thyroid and parathyroid glands diseases*. Taurian medical and biological bulletin, 2017, 20 (3), S.151-156.
8. Kasianov, Borys V., Korzhova AA, Sabah Khalaf. *Modern methods of surgical treatment of patients with chronic pancreatitis*. Scientific bulletins of the Belgorod State University. Series: Medicine. Pharmacy. 2017. 5 (254). S. 5-12.
3. Kas'yanov BV, Kulikovskiy VF, Shevtsov YN, Karpachev AA, Soloshenko AV, Yarosh AL, Lopin AV, Mukhachev DL. *Zheludochno-kishechnoe krvotечение, vyzvannoe lozhnoi simptomnoi anevrizmoi infrarenalnogo otdela bryushnoi aorty [Gastrointestinal bleeding caused by false symptomatic infrarenal abdominal aortic aneurysm]*. Khirurgiia (Mosk). 2017;(3):102-103.

2016

9. Kulikovskiy V.F. Karpachev A.A. Soloshenko A.V. Yarosh A.L. Nikolaev S.B. Bitenskaya E.P. Linkov, N.A. Vlasyuk Yu.Yu. Kasianov B.V. Gnashko A.V. *Endobiliary x ray endoscopic interventions in external biliary fistula and bile duct injury*. Belgorod state research university. Scientific bulletin of Medicine and Pharmacy. 2016. №12 (233) S. 55-60.
10. Kulikovskiy, V. F., Karpachev, A. A., Soloshenko, A. V., Yarosh, A. L., Kas'yanov B.V., Nikolaev, S. B. (2016). *Endoscopic biliary stenting for post-cholecystectomy bile leaks*. Endoscopic biliary stenting for post-cholecystectomy bile leaks. International Journal of Pharmacy and Technology. June 2016. Vol. 8. Issue No.2. S. 14437-14440.

2015

11. Kulikovskii V.F., Karpachev A.A., Soloshenko A.V., Yaroeh A.L., Nikolaev S.B., Vostrikova N.V, Bitenskaya E.P., Zharko A.G., Kasianov B.V.: Wirsungorrhage - our experience of the diagnosis and treatment. Belgorod State University. Scientific bulletin. Medicine Pharmacy. 2015. №22 (219) S. 239-243

12. Kasianov, Borys V.: Apoptose in den Geweben der Nebennieren von schwerkranken Patienten, mit Exitus nach lebensrettenden Maßnahmen. Moderne Aspekte von Medizin und Pharmakologie-2015, Zaporozhye, Ukraine, 2015. S. 20.

13. Kasianov, Borys V.: Pathoanatomische Diagnostik der Autoimmun-Adrenalitiden in den Nebennieren von Patienten, die an akuter zerebraler Kreislaufinsuffizienz verstorben sind. Interuniversitäre Konferenz von Studenten und jungen Wissenschaftlern "Medizin des dritten Jahrtausends". Nationale Medizinische Universität. Kharkov, Ukraine. 2015. Teil 1. S. 94.

2014

14. Kasianov, Borys V.: Applications of interventional punctual- drainage method in treatment of acute pancreatitis liquid congestions. 7-th International Scientific Interdisciplinary Conference for medical students and young doctors. Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine, 2014. No. 1. S. 127-128.

2013

15. Kasianov, Borys V.: Influence of an acute post-natal hypoxia on a morphofunctional condition of infant rats adrenal glands.V (67) International students' and young scientists' congress "Actual problems of modern medicine" October 23-25 th, 2013 Kyiv, Ukraine-S. 101-102

16. Kasianov, Borys V.: Klinische und morphometrische Abhandlung von Patienten mit Grippe A H1N1 California 2009. Interuniversitäre Konferenz für Studenten und Nachwuchswissenschaftler „Medizin des dritten Jahrtausends“, Ministerium für Gesundheitswesen, Nationale Medizinische Universität Kharkiv, Ukraine, 2013, S. 24-25

17. Kasianov, Borys V.: Clinical and morphological comparisons of the flu A H1 N1. 6-th International Scientific Interdisciplinary Conference for medical students and young doctors. Kharkiv national medical university, Kharkiv, Ukraine. 2013. No. 1. S. 222-223

2012

18. Kasianov, Borys V.: Forensic-medical definition severity level of neck traumas. ISIC 2012, 5-th International Scientific Interdisciplinary Conference for medical students and young doctors, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine, April 13-14, 2012, S. 10-11

19. Kasianov, Borys V.: Moderne Behandlung von Kindern mit neurogener Harnblase. Interuniversitäre Konferenz für Studenten und Nachwuchswissenschaftlers „Medizin des dritten Jahrtausends“, Ministerium für Gesundheitswesen, Nationale Medizinische Universität Kharkiv, Ukraine, 2012, S. 105-106

20. Kasianov, Borys V.: About necessity of immune replacement therapy in influenza A H1 N1. 5-th International scientific interdisciplinary conference for medical students and young doctors. Kharkiv national medical university, Kharkiv, Ukraine, 2012. No. 1. S 208-209.

21. Kasianov, Borys V. Combined treatment of proliferative diabetic retinopathy with macugen. 5-th International Scientific Interdisciplinary Conference for medical students and young doctors. Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine, 2012. No. 1. P 196-197.

22. Kasianov, Borys V. Clinical singularities of a syndrome of vegetative dystonia at parents with arterial hypertension. 5-th International Scientific Interdisciplinary Conference for medical students and young doctors. Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine, 2012. No. 1. S. 169-170

2011

23. Kasianov, Borys V.: Influenza A H1 N1, California 2009: Study of morphometric spleen indicators in comparison with the complete blood count. 4-th International scientific interdisciplinary conference for medical students and young doctors. Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine, 2011. No. 1. P 22

24. Kasianov, Borys V.: Clinical and morphological comparisons of the flu A H1 N1. Interuniversitäre Konferenz für Studenten und Nachwuchswissenschaftler „Medizin des dritten Jahrtausends“, Ministerium für Gesundheitswesen, Nationale Medizinische Universität Kharkiv, Ukraine, 2011. No. 1., S. 162-163

13. Danksagung

Ich bedanke mich ganz herzlich bei Herrn PD Dr.med. Sascha S Chopra, Herrn PD Dr. med. Georg Lurje, Herrn Michael Hippler-Benscheidt und Frau Dipl.-Math. Andrea Stroux für die Unterstützung und Beratung innerhalb meiner Promotionsarbeit.

14. Bescheinigung des Statistikers



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE)

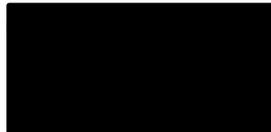
Direktor: Prof. Dr. Geraldine Rauch

Postanschrift:
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin
Besucheranschrift:
Reinhardtstr. 58 | 10117 Berlin

Tel. +49 (0)30 450 562171
geraldine.rauch@charite.de
<https://biometrie.charite.de/>



Kasianov, Borys



Promotionsbetreuer:

PD Dr. med. Sascha Chopra

PD Dr. med. Georg Lurje

Charité - Universitätsmedizin Berlin

Charité Campus Virchow-Klinikum

Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Frau xx innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE) bei mir eine statistische Beratung zu ihrem Promotionsvorhaben „Ergebnisse der chirurgischen Behandlung der Patienten nach Nierentransplantation bei Kolondivertikulitis“ wahrgenommen hat.

Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 28.02.22
- Termin 2: 03.05.22
- Termin 2: 25.05.22

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Empfehlung der Nutzung des Statistik-Programms „IBM SPSS Statistics“ zwecks statistischer Auswertung der erhobenen Daten
 - Weiterhin Instruktion über die adäquate Eingabe der Werte
- Instruktion über die adäquate Deskription der kategorialen und metrischen Variablen
- Empfehlung zur korrekten Anwendung geeigneter statistischer Test in Abhängigkeit von den Fragestellungen
 - Mann-Whitney-U-Test: Paarvergleich zwischen den ENMC-Subklassen und dem EULAR/ACR-Score (post-hoc Signifikanztests)
 - Chi-Quadrat-Test: ob zwei kategoriale Variablen in Relation zu einander stehen.

- Boxplot-Analyse
- Logistische univariate und multiple Regression mit Variablenselektion
- Hinweise zur Erstellung von Kreuztabellen und Grafiken
- Hinweise zur Interpretation der Ergebnisse
- Hinweis auf Erwähnung, dass es sich um eine retrospektive Studie mit explorativem Charakter handle und daher keine Adjustierung bzgl. multiplen Testens (z.B. Bonferroni-Korrektur) vorgenommen werden müsse
- Hinweis auf Erwähnung im Diskussions-Abschnitt der Monographie, dass die in dieser explorativen Arbeit gefundenen Resultate durch weitere unabhängige Studien bestätigt werden müssen

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: 9.6.2027

Name des Beraters/ der Beraterin:

A. Stroux

Unterschrift Beraterin, Institutsstempel


 UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN
 Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie
 Campus Charité Mitte
 Charitéplatz 1 | D-10117 Berlin