

Aus der Klinik für Radiologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Einflussfaktoren auf Auswertbarkeit und Komplikationen bei CT-  
gestützten Pankreastreansplantatpunktionen

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Patricia Désirée Bady

aus Berlin

Datum der Promotion: 17.09.2021



## Inhaltsverzeichnis:

1	Abstrakt.....	1
1.1	Deutsch	1
1.2	English	3
2	Einleitung/Fragestellung.....	5
2.1	Pankreastransplantationen	5
2.1.1	Komplikationen nach Pankreastransplantatpunktionen	8
2.2	Diagnostik bei Verdacht auf Pankreastransplantatrejektion	11
2.2.1	Die Punktion zur Pankreastransplantatrejektionsdiagnostik	12
2.2.2	Erfolg der Pankreastransplantatpunktion	14
2.3	Fragestellung dieser Arbeit	16
3	Material und Methodik.....	17
3.1	Methoden zur Generierung der Studiendaten	17
3.2	Methoden der Erhebung der Studiendaten	21
3.2.1	Erhebung des Studienkollektivs	21
3.2.2	Erhebung des primäres Analysekollektivs	24
3.2.3	Erhebung des Hauptanalysekollektivs	33
3.3	Methoden der Analyse der Studiendaten	34
4	Ergebnisse .....	35
4.1	Untersuchung des Studienkollektivs	36
4.2	Untersuchung des Primären Analysekollektivs	37
4.2.1	Beschreibung der Patientenfaktoren	37
4.2.2	Beschreibung der Punktionsfaktoren	40
4.2.3	Beschreibung der Zielfaktoren	42

4.3	Untersuchung des Hauptanalysekollektivs	45
4.3.1	Beschreibung der Patientenfaktoren	46
4.3.2	Beschreibung der Punktionsfaktoren	46
4.3.3	Beschreibung der Zielfaktoren	48
4.3.4	Untersuchung der potenziellen Einflussfaktoren	48
5	Diskussion .....	61
5.1	Zusammenfassung der Ergebnisse	62
5.2	Diskussion der Gesamtstudie	62
5.3	Diskussion der einzelnen Faktoren	63
5.3.1	Diskussion der Patientenfaktoren	63
5.3.2	Diskussion der Punktionsfaktoren	66
5.3.3	Diskussion der Zielfaktoren	71
5.4	Conclusio	73
	Literaturverzeichnis .....	75
	Eidesstattliche Versicherung .....	79
	Anteilerklärung an erfolgten Publikationen .....	80
	Lebenslauf.....	81
	Vollständige Publikationsliste .....	86
	Danksagung .....	87

# Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erklärung
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
BMI	Body Mass Index
bzw.	beziehungsweise
CT	Computertomographie
CVK	Campus Virchow Klinikum
DD	Differentialdiagnose
Ggf.	gegebenenfalls
i. d. R.	in der Regel
i. S.	im Serum
M	Mittelwert
Max.	Maximum
Min.	Minimum
PTLD	posttransplantationale lymphoproliferative Erkrankungen
PTX	Pankreastransplantat
RIS	Radiologieinformationssystem
KIS	Krankenhausinformationssystem

<b>Abkürzung</b>	<b>Erklärung</b>
SD	Standardabweichung
u. A.	unter anderem
vgl.	vergleiche
z. B.	zum Beispiel

## **Begriffserklärungen**

<b>Begriff</b>	<b>Erklärung</b>
Alter	Alter des Patienten am Punctionstag (in Jahren)
Arzterfahrung	Punctionserfahrung des punktierenden Arztes (erfahren/unerfahren)
Ausprägung (des Faktors)	Individueller Wert eines Faktors
Auswertbarkeit	histopathologische Aussagekraft der gewonnenen Proben bezüglich Rejektionsdiagnostik
BMI	Body Mass Index des Patienten am Punctionstag, Quotient aus Körpermasse und Körpergröße zum Quadrat (in kg/m <sup>2</sup> )
Eindringtiefe	Eindringtiefe der Nadel in den Patientenkörper, Maximale Distanz Spitze der Punctionsnadel / Hautoberfläche (in cm)
Einflussfaktor, potentieller	Beobachtete Variable deren Einfluss auf die Zielfaktoren geprüft wird

Begriff	Erklärung
Entlassungsbrief	Digitale Dokumentation der Maßnahmen am Patienten aus Sicht der behandelnden Ärzte, in gedruckter Form in der Patientenakte
Faktor	Synonym für „Merkmal“ oder „Variable“
Faktor, zu untersuchender	Faktor, der im Rahmen dieser Studie betrachtet wird
Fall	<p>Patientenvorgang, bei dem</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• die Punktion zur Rejektionsdiagnostik zu einem angegebenen Datum mindestens geplant wurde</li> <li>• und bei dem eine präpunktionale Bildgebung erfolgt ist</li> </ul> <p>(Unabhängig von der tatsächlichen Durchführung einer Punktion)</p>
Geschlecht	Geschlecht des Patienten (männlich/weiblich)
Hauptanalysekollektiv	Auswertungskollektiv mit validen Werten für alle Merkmalsausprägungen
Komplikation	unerwünschtes klinisches Ereignis, dass eindeutig mit dem Punktionsprocedere assoziiert ist
Komplikation; schwere	unerwünschtes klinisches Ereignis, dass eindeutig mit dem Punktionsprocedere assoziiert ist und die Kriterien einer schweren Komplikation nach Gupta et al. (2) erfüllt
Komplikation, leichte	unerwünschtes klinisches Ereignis, dass eindeutig mit dem Punktionsprocedere assoziiert ist und <b>nicht</b> die Kriterien einer schweren Komplikation nach Gupta et al. (2) erfüllt

<b>Begriff</b>	<b>Erklärung</b>
Nadelstärke	Durchmesser des schneidenden Anteils der Punktionsnadel (18G/20G)
PACS	„Picture Archiving and Communication System“, digitales Archiv u.A. für radiologische Bilddaten, erlaubt den Zugriff auf fallspezifische Aufnahmen
Patientenakte	archivierte Dokumentation des Falls in Papierform, beinhaltet unter anderem den gedruckten Entlassungsbrief und das Schwersternprotokoll
Patientenkollektiv	Auswertungskollektiv, das alle einschlusskriterienkonformen Fälle enthält
primäres Analysekollektiv	Auswertungskollektiv, das alle tatsächlich durchgeführten Punktionen enthält
Proben, viele	Mögliche Ausprägung des potenziellen Einflussfaktors „Probenzahl“, umfasst 3-4 Proben
Proben, wenige	Mögliche Ausprägung des potenziellen Einflussfaktors „Probenzahl“, umfasst 0-2 Proben
Probenzahl	Anzahl des Vorschubens des Gewebeentnahmeschlittens der Punktionsnadel (0/1/2/3/4 Proben)
Punktion	Einbringen einer Biopsienadel mit oder ohne Gewebegewinnung
Punktion, relevante	Einbringen einer Punktionsnadel mit oder ohne Gewebegewinnung für die alle zu untersuchenden Merkmalsausprägungen erhoben wurden



<b>Begriff</b>	<b>Erklärung</b>
RIS 1.0	radiologisches Dokumentationsprogramm, für diese Arbeit zur Recherchen nach Punktionsberichten genutzt
KIS	Klinikinformationssystem, hier SAP Health, SAP, Wolldorf, Deutschland; Software mit elektronischer Patientenakte, für diese Arbeit zur Recherche nach den histologischen Berichten und digitalen Entlassungsbriefen genutzt
Schwesternprotokoll	handschriftliche Dokumentation der Maßnahmen am Patienten aus Sicht der Pflege
Transplantatalter	Standzeit des Transplantates am Punktionstag, Zeitdifferenz zwischen Pankreastransplantation und Pankreaspunktion (in Monaten)
Zielfaktor	Variable, die den Erfolg der Pankreastransplantatpunktion beschreibt
Zugangsweg	Einstichposition der Punktionsnadel in Bezug auf die Koronarebene durch das Zentrum des Patientenkörpers (ventral/dorsal-lateral)

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1:	Definition und Analysebegründung der Patientenfaktoren.....	26
Tabelle 2:	Definition und Analysebegründung Punktionsfaktoren .....	28
Tabelle 3:	Quellen der Primärdaten.....	29
Tabelle 4:	Häufigkeit der Ausprägungen der qualitativen Punktionsfaktoren im Primären Analysekollektiv.....	42
Tabelle 5:	Häufigkeit der Ausprägungen der Zielfaktoren im Primären Analysekollektiv .....	42
Tabelle 6:	Charakteristika der Punktionen mit schweren Komplikationen .....	45

Tabelle 7:	Häufigkeit der Ausprägungen der qualitativen Punktionsfaktoren im Hauptanalysekollektiv .....	47
Tabelle 8:	Häufigkeit der Ausprägungen der Zielfaktoren im Hauptanalysekollektiv 48	
Tabelle 9:	Kontingenztafel: Geschlecht vs. Auswertbarkeit .....	49
Tabelle 10:	Kontingenztafel: Probenzahl vs. Komplikationen .....	56
Tabelle 11:	Kontingenztafel: Arzterfahrung vs. Auswertbarkeit .....	56
Tabelle 12:	Zusammenhänge zwischen potenziellen Einflussfaktoren und Zielfaktoren	61

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Festlegung des Studienkollektivs dieser Studie .....	22
Abbildung 2:	Volltextsuchmaske des Centricity RIS-i 1.0 .....	23
Abbildung 3:	Quellen zur fallbezogenen Erhebung der Faktorausprägungen .....	30
Abbildung 4:	Schematische Darstellung der Bestimmung des Zugangswegs.....	32
Abbildung 5:	Zusammensetzungen der in dieser Studie betrachteten Kollektive ...	36
Abbildung 6:	Alters- und Geschlechtsverteilung im Studienkollektiv .....	37
Abbildung 7:	Alters- und Geschlechtsverteilung im Primären Analysekollektiv .....	38
Abbildung 8:	Verteilung des BMI im Primären Analysekollektiv .....	39
Abbildung 9:	Häufigkeit von Punktions je BMI-Kategorie im Primären Analysekollektiv	39
Abbildung 10:	Verteilung des Transplantalters im Primären Analysekollektiv .....	40
Abbildung 11:	Verteilung der Eindringtiefe im Primären Analysekollektiv .....	41
Abbildung 12:	Alters- und Geschlechtsverteilung im Hauptanalysekollektiv.....	46
Abbildung 13:	BMI-Verteilung bei den Punktions mit auswertbarem und nicht auswertbarem Gewebe .....	51
Abbildung 14:	BMI-Verteilung bei den Punktions mit und ohne Komplikationen (in toto)	52
Abbildung 15:	Transplantalter-Verteilung bei den Punktions mit auswertbarem und nicht auswertbarem Gewebe .....	52
Abbildung 16:	Transplantalter-Verteilung bei den Punktions mit und ohne Komplikationen (in toto).....	53
Abbildung 17:	Alter und BMI der Patienten bei Punktions .....	58
Abbildung 18:	BMI-Verteilung bei männlichen und weiblichen Patienten .....	59
Abbildung 19:	BMI und Eindringtiefe bei der Punktions.....	60

# 1 Abstrakt

## 1.1 Deutsch

Die bildgebungsgestützte Punktion ist ein anerkanntes Verfahren zur Diagnosesicherung bei Verdacht auf eine Pankreastransplantatrejektion. Die CT-gestützte Pankreastransplantatpunktion ist aussagekräftig und sicher, dennoch bestehen das Risiko histologisch nicht auswertbare Proben zu gewinnen und Komplikationen zu verursachen. Bisher haben sich nur wenige Untersuchungen mit Einflussfaktoren auf den Erfolg, definiert durch Auswertbarkeit, und Komplikationen von CT-gestützten Pankreastransplantatpunktionen beschäftigt.

Das Ziel dieser retrospektiven klinischen Studie ist die Identifikation von Einflussfaktoren auf den Erfolg von CT-gestützten Pankreastransplantatpunktionen.

Eingeschlossen wurden die Fälle von volljährigen Patienten der Charité – Universitätsmedizin Berlin (im Folgenden Charité) am Campus Virchow Klinikum, bei denen der Verdacht auf eine Pankreastransplantatrejektion bestand, die Indikation zur Pankreastransplantatpunktion gestellt wurde und die Biopsie zwischen dem 01.01.2000 und dem 01.10.2016 stattfinden sollte. Für die Fälle, bei denen die geplante Punktion durchgeführt wurde, wurden die Ausprägungen der potenziellen Einflussfaktoren Geschlecht, Alter, BMI, Transplantatalter (Standzeit des Transplantates), Eindringtiefe (der Punktionsnadel), Nadelstärke, Zugangsweg (zum Transplantat), Probenzahl und Arzterfahrung (Punktionserfahrung des Punktierenden für Abdominalpunktionen) sowie die Zielfaktoren Auswertbarkeit (der gewonnenen Proben für die Rejektionsdiagnostik) und Komplikationen erhoben. Anhand der Punktionen, für die die Ausprägung aller Faktoren erhoben werden konnten, wurde die Assoziation zwischen den potenziellen Einfluss- und den Zielfaktoren mit standardisierten biometrischen Tests untersucht.

259 Fälle erfüllten die Einschlusskriterien. 227 Punktionen wurden durchgeführt. Bei 157 Punktionen (69,16%) wurde auswertbares Gewebe gewonnen, bei/nach 12 Punktionen (5,29%) traten Komplikationen auf (8 leichte, 4 schwere). Für 188 Punktionen (davon 135 auswertbar und 5,85% mit Komplikationen, 7 leichte, 4 schwere) konnte die Ausprägung aller Faktoren bestimmt werden.

Assoziationen mit der Auswertbarkeit wurden für die Faktoren Geschlecht ( $p < 0,001$ ) und Arzterfahrung ( $p = 0,002$ ) gezeigt: Bei Männern und Punktionsdurchführung durch einen erfahrenen Arzt wurden jeweils mehr auswertbare Proben gewonnen. Die Unabhängigkeit von der Auswertbarkeit wurde für die Faktoren Alter ( $p = 0,159$ ), BMI ( $p = 0,055$ ), Transplantatalter ( $p = 0,310$ ), Eindringtiefe ( $p = 0,554$ ), Nadelstärke ( $p = 0,820$ ), Zugangsweg ( $p = 0,085$ ) und Probenzahl ( $p = 0,998$ ) gezeigt.

Assoziationen mit den Komplikationen wurden für die Faktoren BMI ( $p = 0,012$ ), Transplantatalter ( $p = 0,015$ ) und Probenzahl ( $p = 0,037$ ) gezeigt. Bei höherem BMI, höherem Transplantatalter und dem Gewinn von vielen (3-4) Proben traten jeweils mehr Komplikationen auf. Die Unabhängigkeit von Komplikationen wurde für die Faktoren Geschlecht ( $p = 0,094$ ), Alter ( $p = 0,268$ ), Eindringtiefe ( $p = 0,070$ ), Nadelstärke ( $p = 0,295$ ), Zugangsweg ( $p = 0,970$ ) und Arzterfahrung ( $p = 0,321$ ) gezeigt.

Die CT-gestützte Pankreastransplantatpunktion zur Pankreastransplantatrejektionsdiagnostik ist aussagekräftig und sicher. Zur Gewährleistung einer erfolgreichen Punktion empfiehlt sich die Entnahme von 1 bis maximal 2 Proben sowie die Durchführung der Punktion durch einen punktionserfahrenen Arzt.

## 1.2 English

Imaging controlled pancreas transplant biopsy is a reliable procedure to verify suspected pancreas transplant rejections. CT-guided pancreas transplant biopsy is diagnostically conclusive and safe. Nevertheless, there is small but existing risk of obtaining non-evaluable tissue and causing periprocedural complications. There are only few studies focused on factors influencing the biopsy success, defined by evaluability of obtained tissue and absence of complications.

The aim of this retrospective clinical trial is to identify influences on the success of CT-guided pancreas transplant biopsies.

The patients whose cases were examined had to be of age and patients of the Charité – Universitätsmedizin Berlin (hereafter Charité) Campus Virchow Klinikum; inclusion criteria were suspected pancreas transplant rejection, indication for pancreas transplant biopsy and scheduling of the biopsy between January 1<sup>st</sup> 2000 and October 1<sup>st</sup> 2016. For the punctures (cases in which the scheduled biopsy was performed), the particular values of the possible influencing factors sex, age, BMI, transplant age, penetration depth (of the biopsy needle), needle size, access pathway, number of tissue samples, and physician's experience (in performing abdominal biopsies) and the target factors evaluability (of the tissue samples) and complications were determined. Possible correlations between the influencing and target factors were analyzed by standardized biometrical testing on the data of the punctures with all values of the defined factors known.

259 cases met the inclusion criteria. 227 punctures were performed. Evaluable tissue was obtained in 157 punctures (69.16%). Complications occurred during / after 12 punctures (5.29%, 8 non-severe, 4 severe). For 188 punctures (135 punctures with evaluable tissue, complication rate of 5.85%, 7 non-severe, 4 severe) values of all defined factors could be determined.

Evaluable tissue was more likely to be obtained in male patients ( $p < 0,001$ ) and biopsies performed by experienced doctors ( $p = 0,002$ ). The evaluability was independent from age ( $p = 0,159$ ), BMI ( $p = 0,055$ ), transplant age ( $p = 0,310$ ), penetration depth ( $p = 0,554$ ), needle size ( $p = 0,820$ ), access pathway ( $p = 0,085$ ) and tissue sample number ( $p = 0,998$ ).

Complications were more likely to occur in patients with higher BMI ( $p=0,012$ ), patients with higher transplant age ( $p=0,015$ ) and after obtaining many (3-4) tissue samples ( $p=0,037$ ). The complication rate was independent from sex ( $p=0,094$ ), age ( $p=0,268$ ), penetration depth ( $p=0,070$ ), needle size ( $p=0,295$ ), access pathway ( $p=0,970$ ) und doctor's experience ( $p=0,321$ ).

CT-guided pancreas transplant biopsy is safe procedure to diagnose pancreas transplant rejections. For biopsy success it is recommended to obtain 1 to a maximum of 2 samples and that the biopsy is performed by an experienced doctor.

## 2 Einleitung/Fragestellung

### 2.1 Pankreastransplantationen

Im Rahmen einer kombinierten Transplantation von Pankreas, Niere und Duodenum wurde im **Jahr 1966 erstmals eine erfolgreiche Pankreastransplantation** bei einem Menschen durchgeführt: Der 28-jährige Patient konnte von einem insulinindependenten Diabetes mellitus geheilt werden (3). Von diesem Zeitpunkt an wurden bis zum Jahr 2016 weltweit bereits über 50.000 Pankreastransplantationen durchgeführt (4):

Die häufigste **Indikation für eine Pankreastransplantation** ist der komplette Pankreasverlust (z. B. Zustand nach Pankreasresektion) oder der Ausfall seiner endokrinen Funktionen (insulinindependenter Diabetes mellitus). Die meisten Patienten mit Indikation zur Pankreastransplantation sind per se insulinbedürftige Typ-I-Diabetiker (5) (6) und auf exogen zugeführtes Insulin angewiesene Typ-II-Diabetiker. Bei letzteren hat sich die Pankreastransplantation ins Besondere beim Bestehen von Folgeschäden wie Retinopathie, Neuropathie (7) und terminale Niereninsuffizienz (8) mit Urämie (9) bewährt. Darüber hinaus kann ein Pankreas, das aufgrund von benignen Tumoren oder Borderlinetumoren entfernt wurde oder nach schweren Pankreatitiden seine Funktion verloren hat, durch ein Transplantat ersetzt werden (10).

Die Pankreastransplantation stellt nicht nur für junge immunkompetente Patienten eine therapeutische Option dar sondern ist in bestimmten Fällen auch für über 50-jährige Patienten oder ggf. Patienten mit HIV- oder Hepatitis-C-Infektion geeignet (11).

**Ziel der Pankreastransplantation** ist die (Wieder-)herstellung einer physiologischen Pankreasfunktion; die Substitution von Hormonen oder digestiven Enzymen entfällt. Zudem werden Komplikationen und Folgeschäden eines pathologischen Glukosestoffwechsels wie Niereninsuffizienz und Dialysepflicht verringert bzw. verhindert, was langfristig die Lebensqualität der Patienten verbessert (7).

Bei vielen Patienten besteht neben der Indikation zur Pankreastransplantation auch die **Indikation zur Nierentransplantation**, z.B. bei simultanem Bestehen von Typ-I-Diabetes und renalen Defekten (8). Daher werden Pankreastransplantationen häufig in Verbindung mit Nierentransplantationen durchgeführt. Die Kombinationen der beiden

Transplantationen unterscheiden sich im **Transplantationsmodus** (Ursprung und Zeitdifferenz zwischen den Transplantationen der Spenderorgane):

- Bei der simultanen Pankreas-Nieren-Transplantation werden beide Organe zeitgleich einem verstorbenen Donor entnommen und transplantiert. Diese Form wird in 80 % der Pankreastransplantationen genutzt (12).
- Eine Alternative stellt die zeitgleiche Transplantation einer Niere von einem lebenden sowie das Pankreas von einem separaten, verstorbenen Donor dar (7).
- Bei der „Pancreas-after-kidney“-Technik (Sequenztransplantation) wird zunächst eine Niere und zu einem späteren Zeitpunkt ein Pankreas von einem anderen Donor transplantiert. Diese Technik zeigt im Vergleich zu der Simultantransplantation ein äquivalentes Ergebnis (13). Vorteile bestehen in der Verringerung chirurgischer Komplikationen, einem besseren Langzeitüberleben der Nierengrafts sowie einem größeren Donor-Pool (14).

Den Kombinationen aus Nieren- und Pankreastransplantation steht die alleinige Transplantation eines Pankreas (solitäre Pankreastransplantation) gegenüber. Sie wird zur Therapie von Typ-I-Diabetikern ohne Nierenschäden mit verminderter Hypoglykämiewahrnehmung oder mit stark undulierenden Blutglukosewerten genutzt. Nur 8 % des für die Pankreastransplantation geeigneten Patientenkollektivs fallen unter diese Kategorie (15).

Die eigentliche **Transplantation** besteht darin, das Spenderpankreas so mit den Strukturen des Empfängers zu konnektieren, dass das Organ seine physiologische Funktion erfüllen kann und regelhaft perfundiert wird. Das Spenderorgan wird inklusive des Ductus pancreaticus und dem daran anschließenden Teil des Duodenums übertragen und üblicherweise in die rechte Fossa iliaca eingebracht. Für den Anschluss zur **Drainage von Pankreassekreten und den vaskulären Anschluss** und stehen unterschiedliche Optionen zur Verfügung.

Die Pankreassekrete können über eine vesikalen oder einer intestinalen Drainage abgeleitet werden (16).



Für die Etablierung einer vesikalen Drainage wird das Spenderduodenum oral und aboral legiert und Seit-zu-Seit mit der Vesica urinaria anastomosiert. Die arteriellen Gefäße des Transplantats werden End-zu-Seit mit der A. iliaca communis (dextra) des Empfängers und die venösen Gefäße des Transplantates werden End-zu-seit an die V. iliaca communis (dextra) des Empfängers anastomosiert (17). Ein Vorteil der vesikalen Drainage besteht in der wenig invasiven Monitorisierung des Transplantatorgans: Die Menge der sezernierten Amylase kann als Funktionsparameter direkt aus dem Urin bestimmt werden, mittels Cystoskopie besteht die Möglichkeit eines direkten Zugangs zum Organ (17). Zu den Nachteilen zählen die aufgrund der Aggressivität der Pankreassekrete gehäuft auftretenden Cystitiden, Harnwegsinfekte, Anastomoseninsuffizienzen, Urethritiden und Urethrastrikturen (12).

Die enterische Drainage wird heutzutage gegenüber der vesikalen bevorzugt (12) (18). Die Ableitung des Pankreassekrets erfolgt über eine Seit-zu-Seit-Anastomose zwischen dem oral und aboral legierten Duodenum des Spenders und dem Intestinum tenue (üblicherweise Jejunum oder Ileum) des Empfängers. Die arterielle Perfusion wird über eine Anastomose zur der Arteria iliaca dextra des Empfängers gesichert. Die venöse Ableitung erfolgt über die Vena iliaca dextra (systemisch-enterisch) oder die V. portae (portal-enterisch) (17). Die portal-enterische Drainage bietet gegenüber der systemisch-enterischen den Vorteil eines physiologischeren Insulinmetabolismus: Die systemisch wirksame Insulinmenge wie bei funktionsfähigen Nativpankreatia im Rahmen des hepatischen First-Pass-Metabolismus reduziert (17).

Charité-Standard: An der Charité werden Pankreastransplantationen seit 1995 durchgeführt. Seit Ende der 90er Jahre wird für die exokrine Sekret Drainage die enterische Ableitung bevorzugt.

Eine umfangreiche und standardisierte **peri- bzw. postoperative Versorgung** begünstigt langfristiges Überleben von Patient und Transplantat. Zur Prophylaxe von Infekten nach intraoperativer Eröffnung des Darms erhalten die Patienten gegen intestinale Keime wirksame Breitbandantibiotika. Patienten, die durch orale Antikoagulantien therapeutisch antikoaguliert werden, erhalten eine Bridging-Therapie mit Heparin. Bei Patienten, die präoperativ keine Antikoagulation erhalten haben, wird postoperativ niedermolekulares Heparin (bzw. z.B. Danaparoid bei heparininduzierter Thrombopenie) zur Thromboseprophylaxe appliziert. Über eine konsequente

Frühmobilisation werden Thrombosen und inaktivitätsbedingten Pneumonien vorgebeugt. Im Rahmen von täglichen Verbandwechseln werden die OP-Wunden auf klinische Hinweise auf Komplikationen (z.B. Entzündungszeichen bei Wundinfekten) inspiziert. Die Transplantatfunktion wird initial engmaschig, später in größeren Intervallen laborchemisch überprüft: Die exokrine Funktion wird in erster Linie über Lipase i. S. monitorisiert (nachrangige Bedeutung der Amylase i.S.). Funktionstests, die die endokrine Funktion untersuchen, sind die spontane Blutglukosemessung, die Nüchternblutglukosemessung, der orale Glukosetoleranztest, das Blutglukosetagesprofil und der HbA1c i.S. Die Dosierung der Immunsuppressiva (z.B. von Tacrolimus) wird auf Basis von Blutspiegelmessungen individuell angepasst. Darüber hinaus wird auf das Vorhandensein von Antikörpern gegen das Transplantat getestet. Nach dem stationären Aufenthalt für die Transplantation werden die Patienten in ambulanten Zentren in Kooperation mit dem Transplantationszentrum betreut.

Charité-Standard: An der Charité verbleiben die Patienten nach Pankreastransplantation i. d. R. 3 bis 5 Tage auf der Intensivstation und werden im Anschluss für i. d. R. weitere 14 Tage auf der Normalstation überwacht. Nach der Entlassung erfolgt die ambulante Weiterbetreuung (unabhängig davon ob die Pankreastransplantation mit einer Nierentransplantation kombiniert wurde oder nicht) über die Nierentransplantatambulanz. Im ersten Monat post transplantationem werden die oben genannten Funktionsparameter wöchentlich, im zweiten 14-tägig gemessen. Für weitere 10 Monate werden monatliche Kontrollen durchgeführt, danach wird das Kontrollintervall auf 3 Monate ausgedehnt. Bei Auffälligkeiten in klinischen oder laborchemischen Untersuchungen werden individuell kürzere Kontrollintervalle gewählt.

### **2.1.1 Komplikationen nach Pankreastransplantatpunktionen**

Der medizinisch-technische Fortschritt hat dazu beigetragen, dass ein großer Anteil der **Transplantate funktionsfähig** bleibt und pankreastransplantierte Patienten langfristig überleben. Es bestehen jedoch Unterschiede in Abhängigkeit vom Transplantationsmodus: Gruessner berichtete 2011 bei pankreastransplantierten Patienten über ein 5-Jahres-Patientenüberleben von 87 % nach simultaner Pankreas-

Nieren-Transplantation, 83 % nach Sequenztransplantation und 89 % nach solitärer Pankreastransplantation (19). 10 Jahre nach Transplantation lebten noch über 70 % der Patienten, wobei der Anteil noch lebender Patienten nach solitärer Pankreastransplantation bei 82 % lag (19). Bei einer Untersuchung im Zeitraum von 2006 bis 2010 lag der Anteil von Pankreasgrafts, die ein Jahr nach simultaner Pankreas-Nieren-Transplantation funktionsfähig waren, bei 85,5 %, nach Sequenztransplantation bei 79,9 % und nach solitärer Pankreastransplantation bei 77,8 % (19). Dean et al. berichteten 2017, dass in den USA das 5-Jahres-Patientenüberleben bei 93 % für simultane Pankreas-Nieren-Transplantation, bei 91 % für Sequenztransplantation und bei 78 % für solitäre Pankreastransplantation und die 5-Jahres-Pankreastransplantatfunktionsrate bei 73 % für simultane Pankreas-Nieren-Transplantation, bei 65 % für Sequenztransplantation und bei 53 % für solitäre Pankreastransplantation lag (20).

Nichtsdestotrotz besteht bei Trägern von Pankreastransplantaten nach wie vor ein hohes Risiko für frühe sowie späte transplantat- und transplantationsassoziierte **Komplikationen**. Eine Auswahl klinisch relevanter Komplikationen nach Pankreastransplantation sowie das zugehörige Management sind im Folgenden zusammengestellt:

Eine Pankreastransplantation ist (unabhängig von einer Kombination mit einer Nierentransplantation) ein großer chirurgischer Eingriff mit einem entsprechenden Risiko **perioperativer Komplikationen**. Bei 5% der Patienten kommt es zu Blutungen (21), vor allem in der frühen postoperativen Phase. In der klinischen Untersuchung können sich dann neu aufgetretene Blässe, Dyspnoe und hämodynamische Instabilität zeigen, bildgebende Verfahren wie die Abdominalsonographie oder die CT stellen freie intraabdominale Flüssigkeit dar. Die Therapie besteht je nach Ausmaß und Lokalisation der Blutung in Verlaufskontrollen, ggf. nach Reduktion antikoagulatorischer Medikation, der Einlage von Drainagen oder der operativen Revision. Daneben kann es zu sämtlichen bekannten Komplikationen offener (Abdominal-)Chirurgie kommen wie beispielsweise Wundinfektionen, -dehiszenz und -heilungsstörungen. kommen.

Für **Transplantatpankreatitiden** nach Pankreastransplantation sind unterschiedliche Manifestationszeitpunkte und Schweregrade bekannt (22): Eine meist subklinisch verlaufende Form ist die physiologische akute Pankreatitis direkt nach der

Transplantation, die sich auf Basis von Reperfusionsschäden nach langer kalter Ischämiezeit entwickelt. Die frühe akute Post-Transplantations-Pankreatitis (unter drei Monate post transplantationem) zeigt sich klinisch i. d. R. durch ein systemisches inflammatorisches Response Syndrom, Schmerzen und Hämaturie und wird konservativ (mit Analgesie, Antibiose, Volumenapplikation und weiteren Kreislaufstabilisationsmaßnahmen), interventionell (z.B. durch Einlage von Drainagen) oder chirurgische behandelt. Die späte akute Post-Transplantations-Pankreatitis (über drei Monate), die sich häufig mit abdominellem Schmerz und Fieber sowie Anstieg von Amylase, Kreatinin und Blutglukose präsentiert, wird konservativ behandelt. Den akuten Formen steht die chronische Post-Transplantations-Pankreatitis gegenüber, die meist durch ascendierende bakterielle Infekte entsteht, sich mit digestiven Beschwerden und Hyperglykämie präsentiert und ebenfalls konservativ behandelt wird.

Ausgeprägte **Thrombosen** zählen zu den Hauptursachen für den früh postoperativen transplantationstechnikbedingten Funktionsverlust des Pankreastransplantates (23). Daher ist eine adäquate Antikoagulation, z.B. mit Heparin, essentiell. Kommt es dennoch zu einer Thrombose, so besteht die Diagnostik in der Darstellung des Thrombus durch beispielsweise kontrastmittelgestützte CT. Die Therapie besteht in lokaler Thrombektomie oder systemischer Lyse mit anschließender Überwachung von Gerinnungsstatus und Transplantatfunktion unter besonderer Beachtung des Blutungsrisikos.

Ebenso wie nach Transplantation anderer solider Organe können nach einer Pankreastransplantation **posttransplantationale lymphoproliferative Erkrankungen** (PTLD) unterschiedlicher Dignität auftreten. Unter den PTLD nach Pankreastransplantation sind hoch malignen beta-Zell Lymphome häufig (24). PTLD treten (nicht signifikant) seltener nach simultaner Pankreas-Nieren-Transplantation als nach Sequenztransplantation oder solitärer Pankreastransplantation auf (24). Die Diagnostik erfolgt mittels Ganzkörper-CT und Knochenmarkbiopsie; die therapeutischen Optionen umfassen u.A. die Reduktion der Immunsuppression, die Applikation von monoklonalen CD-20-Antikörpern sowie klassischer chirurgischer, Chemo- und Radiotherapie (24).

Die **Rejektion** stellt die häufigste Ursache für einen Pankreastransplantatverlust dar (16). Sie ist als immunologische Reaktion mit sowohl zellulärer als auch humoraler

Komponente gegen das Transplantat, dessen Gewebsantigene nicht mit denen des Rezipienten kompatibel sind, definiert (25). Verglichen zu anderen soliden Transplantatorganen ist die Rejektionsrate des Pankreas häufiger und liegt bei 70-80% (26). Zur Vermeidung der Abstoßung des Transplantats wird eine immunsuppressive Therapie durchgeführt. Sie umfasst üblicherweise die Induktionstherapie mit polyclonalen Anti-T-Zell-Antikörpern oder monoklonalen Anti-IL-2-Antikörpern wie Basiliximab oder Daclizumab und die Erhaltungstherapie mit der Kombination aus dem Calcineurininhibitor Tacrolimus, dem Antimetabolit Mycophenolatmofetil und einem Corticoid, i. d. R. einem Glucocorticoid (27). Bei unzureichender Immunsuppression kann es zur Rejektion kommen. Die mögliche Symptomatik reicht von leichtem Fieber oder geringer Druckempfindlichkeit im Bereich des Transplantates (28) bis zu stärkstem Druckschmerz und abdomineller Distension (29). Die Pankreastransplantatrejektion ist bei Nachweis umgehend zu therapieren, beispielsweise mit hoch dosierten Corticoiden, anti-Thymocyten-Globulin, Immunglobulinen und Plasmapherese (28). Umgekehrt gilt es, diese aggressive Therapie mit der assoziierten akuten und chronischen Toxizitäten (26) beim Nicht-Bestehen einer Rejektion zu vermeiden. Daraus resultiert die große Bedeutung der definitiven Diagnostik der Rejektion.

## 2.2 Diagnostik bei Verdacht auf Pankreastransplantatrejektion

Bei Verdacht auf eine Pankreastransplantatrejektion stehen zur Diagnostik **verschiedene Verfahren** mit unterschiedlicher Sensitivität und Spezifität zur Verfügung:

- **Paraklinische Diagnostik:** Urinamylase, Serumamylase, Serumlipase (26) (cave: die Serumamylase oder -lipase sind weder spezifisch noch sensitiv für eine Pankreastransplantatrejektion, da sie ebenfalls bei einer Pankreatitis erhöht sein können (30)).
- **Abdominalsonographie:** zum Ausschluss von Thrombosen oder zur Darstellung einer Graft-Vergrößerung. Die Sensitivität liegt bei 100%, die Spezifität jedoch nur bei 58% (12) (29).
- **Kontrastmittelgestützte CT:** bei akuter Rejektion vergrößertes, inhomogenes Transplantat mit umgebendem Flüssigkeitssaum (geringe Spezifität) bei chronischer Rejektion Atrophie und Fibrose (12).

- **Magnetresonanztomographie:** primäre Diagnostik bei CT-Kontrastmittelunverträglichkeit, bei akuter Rejektion inhomogen gesteigertes T2-Signal (hohe Sensitivität, geringe Spezifität), bei chronischer Rejektion verminderte Signalintensität in T1- und in der T2-Wichtung (12).
- Spezifische **Immunstatusmarker** (z.B. Granzym B oder Perforin): befinden sich derzeit noch im Forschungsstatus.
- **Histologie:** hoch spezifisch für Rejektion; ist der Sonographie (29) und der Computertomographie (31) überlegen. Pankreastransplantatpunktion und deren standardisierte histologische Auswertung tragen maßgeblich zur eindeutigen Diagnostik und damit zum klinischen Benefit des Patienten sowie zum 1-Jahres-Überlebens des Transplantates (32) bei.

Charité-Standard: An der Charité beinhaltet das diagnostische Basisprozedere bei Verdacht auf eine Transplantatrejektion die klinische Untersuchung, die paraklinische Diagnostik und die Abdominalsonographie. Erhärtet sich hierbei der Verdacht auf eine Pankreastransplantatrejektion, so wird die Indikation zur Punktion gestellt.

### 2.2.1 Die Punktion zur Pankreastransplantatrejektionsdiagnostik

Die **Punktionsverfahren** zur Gewinnung von Pankreastransplantatgewebe unterscheiden sich in Bezug auf die Art der Bildgebung zur Kontrolle des Zugangsweges, den Zugang zum Transplantat und die Technik der Gewebegewinnung.

Die intraperitoneale Lage, die schlechte Tastbarkeit, die engen Lagebeziehungen zu anderen Bauchorganen, der komplizierte vaskuläre Anschluss und die verschiedenen möglichen Positionierungen des Transplantates im Unterbauch (12) stellen Risiken für Fehlpunktionen dar. Um diese zu minimieren ist eine **Bildgebung in Echtzeit** zur Darstellung des Organs und seiner Umgebung indiziert. Hierzu stehen die Sonographie und die CT-Fluoroskopie zur Verfügung (33). Die in der klinischen Praxis häufiger verwendete Sonographie ist kostengünstig, gut verfügbar und frei von Strahlenbelastung. Eine sichere Darstellung des Punktionsweges ist jedoch nur bei schlanken Patienten und nicht geblähtem Intestinum möglich. Obwohl die Computertomographie heutzutage gut verfügbar und kostengünstig ist, ist sie im

Vergleich zur Sonographie relativ gesehen teurer und schlechter verfügbar. Der medizinische Nachteil besteht in der Strahlenbelastung, der Vorteil der CT-Fluoroskopie liegt jedoch in der präzisen Darstellung des Transplantats, seiner Umgebung und der eingebrachten Punktionsnadel.

Charité-Standard: An der Charité werden Pankreastransplantatpunktionen aufgrund der qualitativ hochwertigen Darstellung ausschließlich unter CT-Kontrolle durchgeführt. Voraufnahmen werden vor Untersuchungsbeginn gesichtet um das Zielgebiet einzugrenzen und damit die Strahlenexposition zu reduzieren. Nach Topogramm und Spiral-CT der Zielregion erfolgt die visuelle Kontrolle des Punktionsweges und -vorgangs mit einzeln oder im Fluoroskopiemodus aufgenommenen CT-Bildern.

Der **Zugang** zum Transplantat wird häufig durch die transkutane Punktion unter Lokalanästhesie geschaffen. Der Vorteil dieses Verfahrens besteht darin, dass hierbei prinzipiell jeder Organabschnitt erreichbar ist (34), die Narkosebelastung sowie die Invasivität jedoch gering bleiben. Aufgrund der geringen Läsionsgröße wird die Punktion teilweise auch transintestinal, also unter Durchstechung von (das Transplantat überlagernden) Darmschlingen, durchgeführt.

Die vesikale Drainage ist heutzutage selten. Damit gibt es nur noch wenige Pankreastransplantate, die via Cystoskopie erreichbar sind. Bei der Probengewinnung im Rahmen einer Cystoskopie eine Vollanrkose notwendig. Zudem ist hierbei die Cauda pancreatis für die Probengewinnung nicht zugänglich.

Sollten sich die beiden zuvor genannten Zugangsarten als nicht anwendbar erweisen, steht der laparoskopische oder offene Zugang zum Transplantat zur Verfügung. Dieser ist jedoch deutlich invasiver (35).

Charité-Standard: An der Charité erfolgt die Gewinnung histologischer Proben zur Pankreastransplantatrejektionsdiagnostik über die transkutane Punktion. Die Punktion wird ausschließlich von Radiologen durchgeführt. Noch unerfahrene punktierende Ärzte werden langfristig von erfahrenen Kollegen angeleitet und supervidiert. Die Interventionen werden in eingespielten Teams aus punktierendem

Arzt und radiologisch-technischen Assistenten durchgeführt. Eine Besonderheit besteht in den strengen Richtlinien zur Wahl des Punktionsweges: Sofern weder in Rückenlage noch nach Umlagerung des Patienten und Kompression des Abdomens die Durchstechung von Darmschlingen ausgeschlossen werden kann wird die Punktion abgebrochen und ggf. nach entblähenden/abführenden Maßnahmen erneut angesetzt. Hierdurch wird ein hoher Sicherheitsstandard für den Patienten gewährleistet.

Den Goldstandard zur **Technik der Gewebegewinnung** stellt die Stanzbiopsie mit Entnahme eines Gewebezylinders dar. Eine Alternative ist Feinnadelaspiration, die aufgrund geringerer Punktionsnadeldiameter weniger invasiv ist, jedoch nur in 70% der Fälle auswertbares Material erbringt (36). Eine Sonderstellung nimmt die Pankreassaft-Zytologie ein, die jedoch lediglich für die Bestätigung oder den Ausschluss die „ja/nein“-Diagnose einer akuten Rejektion geeignet ist, aber keine Aussagen über den Grad der Rejektion zulässt (33).

Charité Standard: In der Charité wird das Gewebe zur Pankreasrejektionsdiagnostik mittels Stanzbiopsie gewonnen. Das gewonnen Biopat wird standardmäßig vor der Asservierung visuell makroskopisch durch den punktierenden Arzt kontrolliert. Bei Bedarf wird innerhalb der gleichen Sitzung weiteres Gewebe gewonnen. „Leerpunktionen“ werden somit möglichst vermieden.

### **2.2.2 Erfolg der Pankreastransplantatpunktion**

Eine Pankreastransplantatpunktion wird als erfolgreich betrachtet, wenn histopathologisch auswertbares Gewebe gewonnen wurde und keine periinterventionelle Komplikation aufgetreten ist.

**Auswertbarkeit** besteht, wenn auf Basis des gewonnen Gewebes in der histologischen Betrachtung der Rejektionsstatus (Rejektion ja/nein) und der Rejektionsgrad eindeutig bestimmt werden können. Dazu müssen folgende Kriterien erfüllt sein:

- Mindestens eine Gewebeprobe
- Geschlossene Gewebsfläche von mindestens 2 mm<sup>2</sup>
- Zellen und Zellgefüge eindeutig dem Organ Pankreas zuzuordnen



- Miterfassung vaskulärer Strukturen (essentiell zur Rejektionsdiagnostik)

Ob auswertbares Gewebe gewonnen wurde zeigt sich erst nach umfangreicher Aufarbeitung und Analyse der gewonnenen Probe(n). Sollte mit der Punktion ein bestehender Verdacht auf eine Transplantatrejektion und damit die Indikation zur antirejektiven Therapie bestätigt werden, so ist bei einer Fehlpunktion eine erneute Punktion nötig. Diese kann den Patienten sowohl objektiv durch potentielle Komplikationen als auch subjektiv in seinem Wohlbefinden beeinträchtigen. Daher ist es von großem Interesse, Einflüsse auf den Gewinn von auswertbarem Gewebe zu identifizieren.

Die bildgebungsgestützte Punktion des Transplantatpankreas zur Rejektionsdiagnostik hat sich als sicheres Verfahren bewährt (37) (38) (39) (40) (36). Nichtsdestotrotz wird in der Literatur über periinterventionelle **Komplikationen** verschiedener Schweregrade berichtet.

Eine Komplikation liegt vor, wenn es während oder nach der Pankreastransplantatpunktion zu einem unerwünschten, von der Punktionsroutine abweichenden klinischen Ereignis kommt, das sich eindeutig auf die Punktion zurückführen lässt. Eine allgemein gültige, im klinischen Gebrauch etablierte Graduierung der Schweregrade von periinterventionellen Komplikationen bei Pankreastransplantatpunktionen besteht noch nicht. In dieser Arbeit wird zwischen leichten und schweren Komplikationen unterschieden.

Zu den möglichen leichten periinterventionellen Komplikationen zählen leichte periinterventionelle Schmerzen ohne vasovagale Mitreaktionen, Ausbildung nicht großenprogredienter Hämatome, milde Blutungen im Bereich der Einstichstelle (37), selbstlimitierende Hämaturie bei Transplantaten mit Blasendrainage (38) und milde, nur laborchemisch nachweisbare Pankreatitiden (39). Sie erfordern bis zu ihrem Abklingen Beobachtung, aber keine invasive oder intensivmedizinische Behandlung.

Zur Identifikation einer schweren periinterventionellen Komplikation unter den unerwünschten Ereignissen wird die Definition nach Gupta et al. (2) herangezogen. Eine solche Komplikation liegt vor, wenn mindestens eine der folgenden Bedingungen erfüllt ist:

- Erfordernis zusätzlicher Hospitalisation (<48h) und Therapie
- Erfordernis zusätzlicher Hospitalisation (>48h) und intensiver Therapie, ungeplante Intensivierung der Therapie,
- dauerhafte Folgeschäden
- Tod

Zu den Ereignissen, die zur Erfüllung mindestens eines der genannten Kriterien führen, zählen arteriovenöse Fisteln, Pankreasfisteln (40), starker postinterventioneller Schmerz mit vasovagaler Reaktion (40), Blutungen oder (Pankreas-)Hämatome mit Transfusions- oder chirurgischem Interventionsbedarf (38) (39) sowie Verletzungen von Nachbarorganen, z. B. von Niere oder Leber (38). Infolge dieser Ereignisse kann es zum endgültigen Funktionsverlust des Transplantates, zu Pankreatitiden, Pankreasfisteln mit Folgekomplikationen sowie weiteren Schäden bis hin zum Tod kommen. Schwere Komplikationen erfordern Notfallprozeduren wie die Notfall-Transplantatpankreatektomie, Revisionsoperationen zur Übernähung bestehender Wunden oder die Einlage von Drainagen bei intraabdominellem Flüssigkeitsverhalten mit additiver konservativer Behandlung. Diese beinhalten exemplarisch die Applikation von Breitbandantibiotika und die engmaschige Monitorisierung der Vitalfunktionen, z.B. auf der Intensivstation. Die Dauer der Hospitalisation steigt. Patientenphysis und – psychie werden strapaziert. Darüber hinaus führt die Bindung der für das Komplikationsmanagement erforderlichen medizinischen Ressourcen wie Personal, Material und hospitaler Infrastruktur zu einer ökonomischen Mehrbelastung

Daher gilt es, potentielle Einflüsse auf ihr Auftreten von Komplikationen zu identifizieren um diesen soweit möglich vorbeugen zu können.

### **2.3 Fragestellung dieser Arbeit**

Bei dieser Arbeit handelt es sich um **eine retrospektive klinische Analyse**, in der für alle Patienten, die zwischen dem 01.01.2000 und dem 01.10.2016 an der Charité - Universitätsmedizin Berlin (Charité), Campus Virchow Klinikum, eine Pankreastransplantatpunktion zur Abklärung eines bestehenden Verdachtes auf Pankreastransplantatrejektion erhalten haben, der Erfolg dieser Punktion sowie mögliche Einflussfaktoren auf den Erfolg untersucht wurden. Der Erfolg wird hierbei über die folgenden Zielfaktoren definiert:

- **„Auswertbarkeit“**: Die Punktion galt auf der Ebene der Auswertbarkeit als erfolgreich, wenn für die Rejektionsdiagnostik histologisch aussagekräftiges Gewebe gewonnen wurde. Für den Faktor „Auswertbarkeit“ wurde zwischen den möglichen Ausprägungen „ja“ (für die Rejektionsdiagnostik histologisch aussagekräftiges Gewebe gewonnen) und „nein“ (kein für die Rejektionsdiagnostik histologisch aussagekräftiges Gewebe gewonnen) unterschieden.
- **„Komplikationen“**: Die Punktion gilt auf der Ebene der Komplikationen als erfolgreich, wenn keine interventionsassoziierten Komplikationen auftraten. Für den Faktor „Komplikationen“ (in toto) wurde zwischen den möglichen Ausprägungen „nein“ (keine periinterventionellen Komplikationen aufgetreten) und „ja“ (mindestens eine periinterventionelle Komplikation aufgetreten) unterschieden. Bei der Ausprägung „Komplikationen ja“ wurde zwischen „schweren Komplikationen“ (erfüllen die Definition nach Gupta et al. (2)) und „leichten Komplikationen“ (erfüllen die Definition nach Gupta et al. (2) nicht) unterschieden.

### 3 Material und Methodik

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive klinische Fall-Kontroll-Studie.

Die gesamte Studie erfolgte unter Beachtung der Satzung der Grundsätze der Charité zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis (41). Das Studienvorhaben wurde vor Beginn der Datenerhebung am 18.02.2016 unter der Antragsnummer EA1/311/16 dem Ethikausschuss 1 der Ethikkommission der Charité unter Leitung von Prof. Dr. med. R. Uebelhack vorgelegt und von diesem genehmigt. Die Ethikkommission 1 erteilte die Erlaubnis zur Erhebung patientenbezogener Daten ohne Einholung von Patienteneinwilligungserklärungen. Die Datenerhebung erfolgte unter Auflage der zu Beginn der Datenerhebung (19.02.2016) gültigen datenschutzrechtlichen Grundlagen. Die Dokumentation und Analyse der erhobenen Daten erfolgten vollständig an der Charité und in anonymisierter Form.

#### 3.1 Methoden zur Generierung der Studiendaten

Der folgende Abschnitt stellt die Durchführung, die Analyse und die Dokumentation der dabei gewonnenen Ergebnisse der Pankreastransplantatpunktionen, die Gegenstand dieser Studie sind, dar.

Nachdem bei einem Patienten zur Abklärung eines Verdachts auf Pankreastransplantatrejektion die Indikation zur Pankreastransplantatpunktion gestellt worden war, wurde in **Vorbereitung** auf die Punktion der Gerinnungsstatus überprüft. Die Punktion wurde nur bei einem Quick-Wert >50%, einer aPTT von  $\leq 50$  s und einer Thrombozytenkonzentration von  $\geq 50.000/\mu\text{l}$  freigegeben. Bei insuffizienter humoraler Gerinnung wurden Fresh Frozen Plasma, bei Mangel an Thrombozyten Thrombozytenkonzentrate appliziert. Bei alleiniger Einnahme von ASS als Thrombozytenaggregationshemmer erfolgte keine präinterventionelle Pausierung. Für eine duale Thrombozytenaggregationsinhibition bestand eine relative Kontraindikation. Bei absoluter Indikation zur dualen Plättchenhemmung (z.B. Implantation eines Koronarstents vor weniger als vier Wochen) wurde das zweite Pharmakon neben ASS abgesetzt. Bei der Einnahme von Curmarinderivaten erfolgte ein Bridging mit Heparin, bei dem die Heparinapplikation nach Möglichkeiten am Morgen des Punktionstages, spätestens aber 2h vor Punktion beendet wurde. Zur Prophylaxe von Sekundärinfektionen wurde der Patient mindestens 4 Stunden vor dem Eingriff nüchtern belassen. Für den Fall periinterventioneller Komplikationen mit dem Bedarf der raschen Applikation von Volumen, Pharmaka oder Blutprodukten erfolgte vor Punktionsbeginn die Etablierung mindestens eines sicher durchgängigen periphervenösen Katheters mit einem Lumen von mindestens 20G. Bei explizitem Patientenwunsch wurde zur Anxiolyse eine Prämedikation mit 1mg Lorazepam p.o. (Tavor ®) oder 1-2 mg Midazolam i.v. (Dormicum ®) durchgeführt.

Die Untersuchung sowie die Punktion wurden durch Radiologen der Charité durchgeführt.

Die **Bildgebung** im Rahmen der Punktion erfolgte unter Verwendung eines CT-Fluoroskopie-fähigen 64-Zeilen-Detektor Computertomographen (Somatom Definition AS, Siemens, Erlangen) mit deckenmontiertem Doppelmonitor für Vorbilder und aktuelle Bilder im Untersuchungsraum. Für die gesamte Untersuchung wurde eine Spannung von 120 kV voreingestellt. Die Stromstärke für die Voraufnahmen wurde jeweils gemäß der Dosisautomatik (CARE Dose 4D, Siemens) individuell angepasst. Initial wurde der

Patient zur Anfertigung einer abdominalen Übersichtsaufnahme zur Verortung des Pankreastransplantates in Rückenlage auf dem Untersuchungstisch positioniert. Lag bereits Voraufnahmen vor, wurden diese zur optischen Eingrenzung des Scanbereichs gesichtet. Dann folgte die Aufnahme eines a.p. Abdomenübersichtsröntgenbildes als Topogramm/Localizer. Anhand des Topogramms wurden die Grenzen für eine native Spiral-CT-Aufnahme des Beckens (Schichtdicke 5 mm) festgelegt. Danach erfolgte die Festlegung des Punktionsbereichs anhand der CT-Aufnahmen. Sofern kein sicherer Punktionsweg ohne Vermeidung der Durchstechung von Darmschlingen dargestellt werden konnte, wurde die Lagerung des Patienten verändert und die Punktionswegbestimmung bis zur Etablierung eines sicheren Zugangsweges wiederholt. Konnte trotz dieser Maßnahmen kein sicherer Punktionsweg etabliert werden, so wurde die Intervention nicht durchgeführt. Der Patient wurde, ggf. unter Anordnung einer antimeteoristischen/laxierenden Therapie, zurück auf Station verbracht, um die Punktion zu einem späteren Zeitpunkt unter verbesserten Bedingungen durchführen zu können. Der zuvor festgelegte Punktionsbereich wurde mittels Lasermarkierungen und desinfektionsmittelfester Anzeichnung visuell auf der Körperoberfläche dargestellt. Die Haut im Punktionsgebiet wurde durch mehrfaches Besprühen mit antiseptischer Alkohollösung und Lufttrocknung im Wechsel desinfiziert. Zur Sicherstellung steriler Kautele erfolgte die Abdeckung der Umgebung erfolgte mit einem sterilen Lochtuch. Daran schloss sich eine einmalige Sprühdesinfektion des offen liegenden Hautareals an. Der Punktionsbereich wurde mittels subkutaner Applikation von Lidocain (1%-Lösung, Volumen patientenadaptiert) anästhesiert. Das Risiko einer potenziellen Kontamination des Interventionsgebietes von Seite des Punktierenden wurde durch das Tragen eines sterilen Kittels, steriler Handschuhe, eines Mundschutzes mit sicherem Nasenrücken- und Kinn-Abschluss sowie eines OP-Haarnetzes bzw. einer OP-Haube reduziert.

Als **Punktionsnadeln** wurden Modelle mit manueller Auslösung und entnehmbarem Stylett (Tru-Cut Biopsy Needle, Becton Dickinson, Franklin Lakes, New Jersey oder Quick-Core Biopsy Needle, Cook Medical, Bloomington, Indiana), verwendet. Die Auswahl der Stärke von 18 G oder 20 G erfolgte durch den punktierenden Arzt unmittelbar vor Beginn der Punktion nach klinischem Ermessen.

Der gesamte Punktionsablauf wurde durch die Aufnahme von **CT-Bildern** im Einzelbild- oder Fluoroskopie-Modus mit 5 mm Schichtdicke in Echtzeit überwacht. Die Spannung von 120 kV wurde beibehalten und die Stromstärke auf 60 mAs voreingestellt. Bei subjektiv schlechter Bildqualität (i. d. R. bedingt durch Adipositas des Patienten) wurde die Stromstärke auf 80-100 mAs erhöht.

Die eigentliche **Intervention** begann mit der Markierung des Zugangsweges. Bei Bedarf und Möglichkeit wurde das Abdomen in der Umgebung des Punktionsbereichs komprimiert um die Distanz zwischen Hautoberfläche und Transplantat zu verringern. Die Haut über dem Punktionsbereich wurde zum Einbringen der Nadeln stichinzidiert. Die Entscheidung zwischen einer Punktion mit oder ohne Zuhilfenahme einer Coaxialnadel oblag dem Punktierenden. Bei einer Punktion ohne Coaxialnadel wurde die Punktionsnadel direkt ins Transplantat vorgeschoben. Nach Auslösung des Schnittmechanismus wurde die Punktionsnadel zurückgezogen, das gewonnene Punktat makroskopisch auf seine Qualität geprüft und ggf. eine weitere Gewebeentnahme durchgeführt. Bei einer Punktion mit Coaxialnadel wurde diese in ihrer Stärke um 1 G größer im Vergleich zur ausgewählten Punktionsnadel gewählt und bis knapp vor das Transplantat vorgeschoben. Im Anschluss erfolgte die eigentliche Punktion des Organs mittels Seldingertechnik. Nach Auslösung des Schnittmechanismus wurde die Punktionsnadel unter Verbleib der Coaxialnadel zurückgezogen, das gewonnene Punktat makroskopisch auf seine Qualität geprüft und ggf. eine weitere Gewebeentnahme durchgeführt. Im Anschluss erfolgte der Rückzug der Coaxialnadel und der Verschluss der Hautdurchstichstelle mit sterilem Verbandmaterial und manueller Kompression. Dem Patienten wurde im Anschluss eine mindestens zweistündige Bettruhe verordnet (bei einer Punktion von ventral mit Auflage eines Sandsacks auf die Punktionsstelle, bei einer Punktion von dorsal mit Kompression der Punktionsstelle durch das eigene Körpergewicht durch das Einhalten einer Rückenlage).

Die gewonnenen Punktate wurden in standardisierten Kunststoffcontainern (Fassungsvermögen 9ml, Formaldehyd 4% neutral gepuffert (Hersteller: SAV-LP GmbH, Flinsbach)) bei Raumtemperatur asserviert.

Das Punktat/die Punktate wurde(n) zur **Analyse** an das Institut für Pathologie<sup>1</sup> übersandt. Hier erfolgte zunächst die Aufarbeitung der Proben wie von Drachenberg et al. beschrieben (42): Das gewonnene Gewebe wurde in Paraffin eingebettet. Es wurden drei serielle Dünnschnitte mit je 4 µm aus der Mitte des Präparats hergestellt. Nach Entparaffinierung erfolgte die Färbung mit Hämatoxylin-Eosin.

Die histologische Auswertung begann mit der Überprüfung der diagnostischen Qualität des Präparates. Hierbei galten die in Abschnitt 2.2.2 dargelegten Kriterien. Im Anschluss erfolgte die Untersuchung der Schnitte auf Hinweise auf Rejektion sowie anderweitige behandlungsbedürftige Pathologien, wie beispielsweise maligne Prozesse. Da nur die Verwertbarkeit des gewonnenen Probenmaterials hinsichtlich der Bestätigung oder dem Ausschluss der Rejektion, nicht aber das tatsächliche Ergebnis oder gar die Graduierung einer ggf. vorliegenden Rejektion oder die Diagnostik anderer Pathologien des Transplantatpankreas in der vorliegenden Arbeit betrachtet werden, wird der weitere histologische Auswertungsprozess nicht näher beschrieben.

Die **Dokumentation** erfolgte gemäß klinischer Routine u.a. in:

- klinikeigenen IT-Applikationen
  - PACS (Aufnahmedaten der Patienten)
  - RIS (angeordnete Untersuchungen)
  - RIS (Ablage der Punktionsberichte)
  - KIS (Ablage histologischer Berichte)
- Patientenakten (Papierform)
  - Schwesternprotokoll
  - Entlassungsbrief

### **3.2 Methoden der Erhebung der Studiendaten**

Der folgende Abschnitt stellt die Extraktion der in dieser Studie untersuchten Daten dar, die bei den gemäß Abschnitt 3.1 durchgeführten Punktionsen generiert wurden.

#### **3.2.1 Erhebung des Studienkollektivs**

---

<sup>1</sup> Charité Campus Virchow Klinikum, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin; interne Geländeadresse Mittelallee 10

In dieser Studie wurden Daten von den Patienten analysiert, die die in Abbildung 1 in hellblau hinterlegten Einschlusskriterien erfüllen und damit Bestandteil des Studienkollektivs sind.

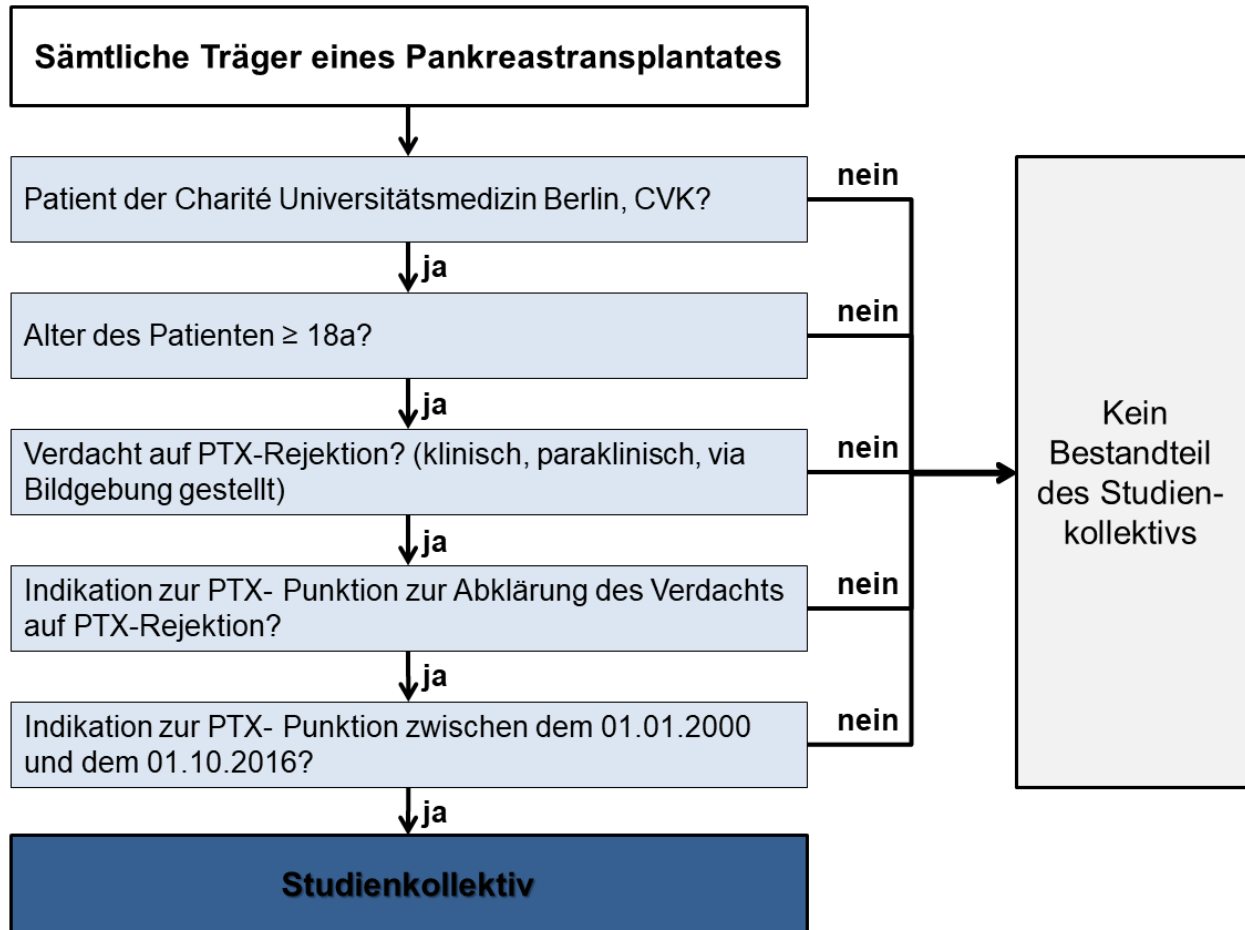


Abbildung 1: Festlegung des Studienkollektivs dieser Studie

Der **Einschlusszeitraum** wurde so gewählt, dass qualitativ hochwertige Daten erhoben werden konnten:

- Die Datenerhebung wurde zu dem Zeitpunkt begonnen ab dem die digitale Speicherung von Bildern und Befunden radiologischer Untersuchungen als klinikinterner Standard etabliert war. Damit wird eine hohe Qualität für die im Studienzeitraum erhobenen Daten in Bezug auf Zugangsweg, Organlage, und dem Abgleich von Bilddokumentation, Befunddokumentation und Materialcodierung sichergestellt.
- Die Datenerhebung wurde einen Tag vor Beginn der Datenanalyse beendet. Das lange Einschlussintervall ist durch die geringe Frequenz von



Pankreastransplantatpunktionen im klinischen Alltag bedingt. Da innerhalb dieses Zeitraums keine klinikinterne relevante Änderung von Bildgebung, verwendeten Materialien und der Punktionstechnik stattfand ist ein Vergleich der in diesem Zeitraum durchgeführten Punktionen zulässig und sinnvoll.

Sofern ein Patient sämtliche Einschlusskriterien erfüllte, wurde er in das Studienkollektiv aufgenommen. Je nach Patient konnten eine oder mehrere Punktionen (zu verschiedenen Zeitpunkten) geplant worden sein. Eine indizierte Punktion (unabhängig von der tatsächlichen Durchführung) eines Patienten wurde als „Fall“ definiert. Die Dokumentation erfolgte auf Fall-Ebene.

Die Identifikation der einzuschließenden Fälle erfolgte in RIS mittels der Volltext-Recherche (Abbildung 2).

Name	Vorname	Geburtsdatum	Alter	Datum	Maßnahm	Arbeitsplat	Geschlecht	Abrechnungsstelle	Maßnahm

Abbildung 2: Volltextsuchmaske des Centricity RIS-i 1.0

Die digitale **Suchanfrage** zur Vorselektion zur Identifikation der Fälle erfolgte gemäß Formel 1 mit folgendem Hintergrund:

- Feld Arbeitsplatz: „WRD-CT5“  
Sämtliche CT-gestützten Abdominalorganpunktionen wurden am CT-Arbeitsplatz 5 (interne Bezeichnung „Punktions-CT“), durchgeführt
- Feld Datum: 01.01.2000 - 01.10.2016
- Feld „Befund“: PTX“, „NPTX“, „PNTX“, „Pankreastransplantation“, „Pankreastransplantat“.

Zur Selektion der Interventionen, die im Zusammenhang mit einem Pankreastransplantat durchgeführt wurden, wurde jeweils eine Suchanfrage mit einem der folgenden Begriffe im Suchfeld „Befund“ gestartet:

```
((01.01.2000-01.10.2016)
UND(WRD_CT5))
UND(„PTX“ODER„NPTX“ODER„Pankreastransplantat“ODER„Pankreastransplantation“))
```

Formel 1: Darstellung der Suchanfrage zur Vorselektion der Stichprobe der Pankreastransplantatpunktionsskasis

Aus den **Ausgabelisten** wurden auf Basis der Codes „ARCXPNK“ sowie „ARCXSP2“ in der Spalte „Maßnahmen“ die Interventionen identifiziert, bei denen es sich um CT-gestützte Punktionen handelte. Bei allen über diese Suchstrategie identifizierten Fällen wurde zur **Überprüfung der Interventionsindikation** über den Button „Befund“ der Punktionsbericht aufgerufen. Nur Fälle die unter der Kategorie „Klinik, Fragestellung, rechtfertigende Indikation“ einen Hinweis auf den Ausschluss oder Nachweis einer Rejektion boten, wurden in die Gruppe der „Fälle“ aufgenommen.

Die **Dokumentation** jedes identifizierten „Falls“ erfolgte mittels eindeutiger fortlaufender Identifikationsnummer („Fall ID“). Zur Charakterisierung jedes Falls wurden jeweils die folgenden Parameter erfasst:

- Name des untersuchten Patienten in anonymisierter Form
- Untersuchungsdatum
- Geschlecht des Patienten
- Geburtsdatum des Patienten
- Alter des Patienten am Punktionsstag

### 3.2.2 Erhebung des primäres Analysekollektivs

Beim primären Analysekollektiv dieser Studie handelt es sich um diejenige Teilgruppe des Studienkollektivs, die in dieser Studie als Grundlage für die Analyse auf potenzielle Einflüsse auf den Erfolg von Pankreastransplantatpunktionen genutzt wurde.

Sofern bei einem Fall die Punktion nach der Indikationsstellung tatsächlich durchgeführt wurde, wurde er ins primäre Analysekollektiv aufgenommen. Eine tatsächlich durchgeführte Pankreastransplantatpunktion wurde als „Punktion“ definiert.

Anhand der Befunde wurde für jeden Fall untersucht, ob die geplante Punktion tatsächlich durchgeführt oder nach Akquise der Voraufnahmen abgebrochen wurde. Nur bei tatsächlicher Punktionsdurchführung wurden die Fälle in die Gruppe der „Punktionen“ aufgenommen.

### **3.2.2.1 Festlegung der zu untersuchenden Faktoren für die Punktionen**

Zur Untersuchung der Punktionen wurden **zu untersuchende Faktoren** ermittelt, die jede einzelne Punktion bezüglich des untersuchten Patienten, des Punktionsablaufes und des Erfolges charakterisierten, für eine Analyse bezüglich potenzieller Einflüsse auf den Erfolg von Pankreastransplantatpunktionen sinnvoll erschienen und für jede Punktion gesondert erhebbare waren. Die Zielfaktoren der Analyse, Auswertbarkeit und Komplikationen, wurden bereits festgelegt und definiert (vgl. Abschnitt 2.2.2 sowie Abschnitt 2.3). Ihnen werden die potenziellen Einflussfaktoren gegenübergestellt. Da sich bis dato nur wenige Arbeiten mit möglichen Einflüssen auf den Erfolg von Pankreastransplantatpunktionen beschäftigt haben wurden sie über wissenschaftliche Literatur sowie den klinischen Diskurs zu ähnlichen Punktionen intraabdomineller Organe, ins Besondere von Nieren und Nierentransplantaten, identifiziert.

Anmerkung: Dieser Abschnitt stellt ein mittels Literaturrecherche erzieltetes Teilergebnis dieser Studie dar. Da die Definitionen der einzelnen Faktoren für die Erläuterungen zur Methodik der Faktorausprägungserhebung essentiell sind, werden sie nicht im Abschnitt 4 (Ergebnisse) sondern hier behandelt.

Bei den potenziellen Einflussfaktoren wurde zwischen patientenassoziierten und punktionsassoziierten Faktoren unterschieden.

Als **patientenassoziierte Faktoren** sind diejenigen zu untersuchenden Faktoren definiert, die im Rahmen des Punktionsprocedures nicht modifiziert werden konnten. Im

Folgenden werden sie als „**Patientenfaktoren**“ bezeichnet. Voraussetzung für die Auswahl eines Parameters als Patientenfaktor waren eine retrospektive Erhebbarkeit und ein vermuteter Zusammenhang mit dem Erfolg von Pankreastransplantatpunktionen. Die Definition und Auswahlbegründungen der für diese Studie festgelegten Patientenfaktoren ist in Tabelle 1 dargestellt.

<b>Patienten- faktor</b>	<b>Definition (Einheit/ Ausprägung)</b>	<b>Begründung für die Analyse des Faktors in dieser Studie</b>
Alter	Alter des Patienten (in Jahren)	Zhu et al. (43): Zusammenhang zwischen Patientenalter und postinterventionelle Blutungen nach Nierenpunktion
Geschlecht	Geschlecht des Patienten (männlich/weiblich)	Analog zu „Alter“
BMI	Body Mass Index des Patienten (in kg/m <sup>2</sup> )	Peters, Andersson et al. (44): mögliche Zusammenhänge zwischen BMI und peripunktionalen Komplikationen bei Nierentransplantatpunktionen
Transplantat- alter	Standzeit des Transplantates zwischen Pankreastransplantation und Pankreaspunktion (in Monaten)	Gallego Ferrero et al. (45): unterschiedliche am Komplikationen bei frischen und älteren Pankreastransplantaten → möglicher Zusammenhang zwischen Physiologie der Pankreata und deren Standzeit → möglicher Zusammenhang zwischen Standzeit der Pankreata und Panktionserfolg

Tabelle 1: Definition und Analysebegründung der Patientenfaktoren

Als **punktionsprozedurassoziierte Faktoren** sind diejenigen zu untersuchenden Faktoren definiert, die im Rahmen des Punktionsprocedures modifiziert werden können. Im Folgenden werden sie als „**Punktionsfaktoren**“ bezeichnet. Voraussetzung für die Auswahl eines Parameters als Punktionsfaktor waren eine retrospektive Erhebbarkeit und ein vermuteter Zusammenhang mit dem Erfolg von Pankreastransplantatpunktionen. Die Definition und Auswahlbegründungen der für diese Studie festgelegten Punktionsfaktoren ist in Tabelle 2 dargestellt.

<b>Punktionsfaktor</b>	<b>Definition (Einheit/ Ausprägung)</b>	<b>Begründung für die Analyse des Faktors in dieser Studie</b>
Eindringtiefe	Eindringtiefe Nadel in Patientenkörper, Maximale Distanz Spitze der Punktionsnadel / Hautoberfläche (in cm)	der Gómez Veiga et al. (46): Zusammenhänge den zwischen tiefen Punktionen und histologischem Ergebnis bzw. Komplikationen
Nadelstärke	Durchmesser des schneidenden Anteils der Punktionsnadel (18G/20G)	des Peters, Mölne et al. (47): klinisch relevanter signifikanter Zusammenhang zwischen Punktionserfolg und der Stärke der Punktionsnadeln bei Nierentransplantatpunktionen
Zugangsweg	Einstichposition Punktionsnadel in Patientenkörper (ventral/dorsal-	der Ventrale Punktionen: große räumliche Nähe von Transplantat → ggf. Beeinträchtigung der Darstellbarkeit des Koronarebene durch Transplantates, zudem Risiko enterischer Verletzungen dorsale/laterale Punktion (v.A. Rückenmuskulatur): transmuskuläre stark

lateral)

vaskularisiert → erhöhte Blutungsempfindlichkeit

---

Probenzahl	Anzahl des Kramer et al. (48): Bei der Entnahme von drei Vorschiebens des Gewebeproben im Vergleich zur Entnahme von Gewebeentnahme- einer Gewebsprobe signifikant höhere Rate schlittens der histologischer Auswertbarkeit bei Punktionsnadel Nierenpunktionen
(0/1/2/3/4 Proben)	Mueller et al. (49).: mögliche Auswirkung der Punktanzahl auf das Auftreten von Komplikationen bei Nativpankreaspunktionen

---

Arzt- erfahrung	Punktionserfahrung des punktierenden Arztes (Erfahren <sup>2</sup> / Unerfahren)	Esposito et al (50): Zusammenhang der Punktionserfahrung des die Untersuchung durchführenden Arztes und der Probenauswertbarkeit sowie dem Auftreten von Komplikationen bei Nierenpunktionen
-----------------	--	--

---

Tabelle 2: Definition und Analysebegründung Punktionsfaktoren

### 3.2.2.2 Erhebung der zu untersuchenden Faktoren für die Punktionen

Für jede identifizierte Punktion wurde, sofern möglich, die Ausprägung der in Tabelle 1 und Tabelle 2 dargestellten potenziellen Einflussfaktoren sowie der in Abschnitt 2.3 beschriebenen Zielfaktoren erhoben. Die dazu genutzten Datenquellen sind in Tabelle 3 aufgelistet.

Medium	Datenquelle
RIS 1.0	Ausgabe der Volltextrecherche
RIS 1.0	Punktionsbericht
PACS	Periprozedurale Aufnahmen

---

<sup>2</sup> Der punktierende Arzt galt als erfahren, wenn er bis zum Punktionszeitpunkt seit mindestens zwei Jahren selbstständig bildgebungsgestützte Punktionen vornahm und zuvor mindestens 100 abdominelle Punktionen selbstständig durchgeführt hatte.

KIS	Histologischer Bericht
KIS	Entlassungsbrief
Patientenakte	Gedruckter Entlassungsbrief
Patientenakte	Schwesternprotokoll

Tabelle 3: Quellen der Primärdaten

Vor Beginn der Erhebung der Ausprägungen wurde(n) für jeden Faktor die zugrunde liegende(n) Datenquelle(n) festgelegt und als basaler Suchalgorithmus definiert (siehe Abbildung 3). Die Quelle, welche die höchste Qualität der Faktorausprägung versprach, wurde als Primärquelle definiert. Für den Fall, dass nur über die Sichtung von mehr als einer Quelle die Faktorausprägung sicher bestimmbar erschien, wurden mehrere Primärquellen definiert, von denen jede gesichtet werden musste. Bei fehlenden Angaben in der Primärquelle bzw. dem Fehlen der Primärquelle selbst, wurden alternative Quellen gesucht. Sofern verfügbar, wurde die Quelle in der der zu bestimmende Faktor auf der nächst höchsten Qualitätsstufe dokumentiert worden war als Sekundärquelle festgesetzt. Konnte die Faktorausprägung aus keiner der definierten Quellen bestimmt werden, wurde sie mit „keine Angaben“ bezeichnet.

Die Ausprägungen der potenziellen Einflussfaktoren Geschlecht und Alter wurden bereits im Rahmen der Erfassung der Fälle erhoben. Die Quelle für ihre Erhebung ist der Vollständigkeit halber in Abbildung 3 inkludiert.

		Volltext-recherche	Punktions-bericht	Periproze-durale Aufnahmen	Histologi-scher Bericht	Digitaler Entlass-ungsbrief	Gedruckter Entlass-ungsbrief	Schwestern-protokoll
Potenzielle Einfluss-faktoren	Geschlecht	■						
	Alter	■						
	BMI							■
	Transplantatalter					■	■	
	Eindringtiefe			■				
	Nadelstärke		■	■				
	Zugangsweg		■	■				
	Probenzahl		■				■	
	Arzterfahrung		■				■	
Ziel-faktoren	Auswertbarkeit				■		■	
	Komplikationen (in toto)		■			■	■	
	Leichte Komplikationen		■			■	■	
	Schwere Komplikationen		■			■	■	

■ = Patientenfaktoren      ■ = Primärquelle  
■ = Punktionsfaktoren      ■ = Sekundärquelle

Abbildung 3: Quellen zur fallbezogenen Erhebung der Faktorausprägungen

Die Ausprägung des Patientenfaktors „**Geschlecht**“ wurde bereits im Rahmen der Identifikation der Fälle erhoben und dokumentiert (vgl. Abschnitt 3.2.1). Daher wurde das hierfür genutzte Volltext-Recherche-Tool des Programms RIS 1.0 als einzige und primäre Quelle festgelegt.

Die Ausprägung des Patientenfaktors „**Alter**“ wurde analog zum Faktor „Geschlecht“ erhoben.

Die Ausprägung des Patientenfaktors „**BMI**“ wurde als Quotient aus der Körpermasse des Patienten am Punctionstag und dem Quadrat seiner Körpergröße errechnet. Zur Erhebung des Faktors wurde als einzige Quelle das handschriftliche Schwesternprotokoll herangezogen. Die Körpergröße wurde auf Basis der Angabe der Körpergröße zu einem beliebigen Zeitpunkt während des Aufenthalts erhoben. Als Körpergewicht wurde das am Morgen des Punctionstages erhobene Gewicht des Patienten festgelegt. War für den Punctionstag kein Gewicht dokumentiert, so wurde das erste nach der Punction bestimmte Gewicht dokumentiert.



Die Ausprägung des Patientenfaktors „**Transplantatalter**“ wurde als Differenz zwischen dem Untersuchungsdatum und dem Transplantationsdatum errechnet. Das Untersuchungsdatum wurde bereits bei der Identifikation der Fälle erfasst (vgl. 3.2.1). Zur Erhebung des Transplantationsdatums stand primär der digitale, sekundär der gedruckte Entlassungsbrief zur Verfügung. Waren bezüglich des Transplantationsdatums nur Monat und Jahr bekannt, so wurde der Tag auf den 15. des Monats festgelegt. Bei Transplantationen bei denen lediglich das Jahr bestimmt werden konnte, wurde der Transplantationszeitpunkt auf den 15.06. datiert.

Die Ausprägung des Punktionsfaktors „**Eindringtiefe**“ wurde auf Basis der periprozeduralen fluoroskopischen Aufnahmen bestimmt. Zunächst erfolgte die Sichtung aller peripunktionalen Fluoroskopiebilder und die Lokalisation der Punktionsnadel. Vier Bilder, auf denen mindestens die Hälfte des Nadelschafts dargestellt war, mit der optisch bestimmten größten Eindringtiefe wurden selektioniert. Auf diesen Bildern wurde die Eindringtiefe in cm mithilfe des linearen Messtools des PACS bestimmt. Die dabei gemessene maximale Eindringtiefe wurde dokumentiert. Beim Fehlen peripunktionaler Aufnahmen stand keine Sekundärquelle zur Bestimmung der Eindringtiefe zur Verfügung.

Die Ausprägung des Punktionsfaktors „**Nadelstärke**“ wurde primär aus dem Punktionsbericht entnommen. Sofern sich hier kein Vermerk über die Stärke der verwendeten Nadel fand standen die periprozeduralen Aufnahmen als Sekundärquelle zur Verfügung. Die Stärke der Punktionsnadel auf fluoroskopischen Aufnahmen - je einer Punktion mit in der Primärquelle gesicherter Nadelstärke von 18G und 20G – wurden optisch mit der Stärke der Punktionsnadel unbekannter Größe verglichen. Bei fehlenden periprozeduralen Aufnahmen wurde der Entlassungsbrief des Krankenhausaufenthalts, in dem die Punktion durchgeführt wurde auf Angaben zu der Stärke der verwendeten Punktionsnadel überprüft. Je Punktion wurde neben der Nadelstärke auch die Art der Bestimmung der Nadelstärke (Nutzung der Primär- oder Sekundärquelle) dokumentiert.

Die Ausprägung des Punktionsfaktors „**Zugangsweg**“ wurde primär anhand der periprozeduralen Aufnahmen erhoben. Der Zugangsweg wurde auf Basis einer Verbindungslinie zwischen der Lokalisation des kutanen Durchstichs auf der Rumpfoberfläche und dem fiktiven Zentrum der Bauchhöhle beschrieben. Die relative

Lage dieser Linien im Vergleich einer fiktiven horizontalen Teilungslinie durch das Zentrum der Abdominalkavität erlaubt die Differenzierung zwischen einem ventralen und dorsalen Zugangsweg (Abbildung 4). Beim Fehlen peripunktionaler Aufnahmen wurde der Punktionsbericht als Sekundärquelle herangezogen und auf Aussagen bezüglich des Zugangsweges überprüft.

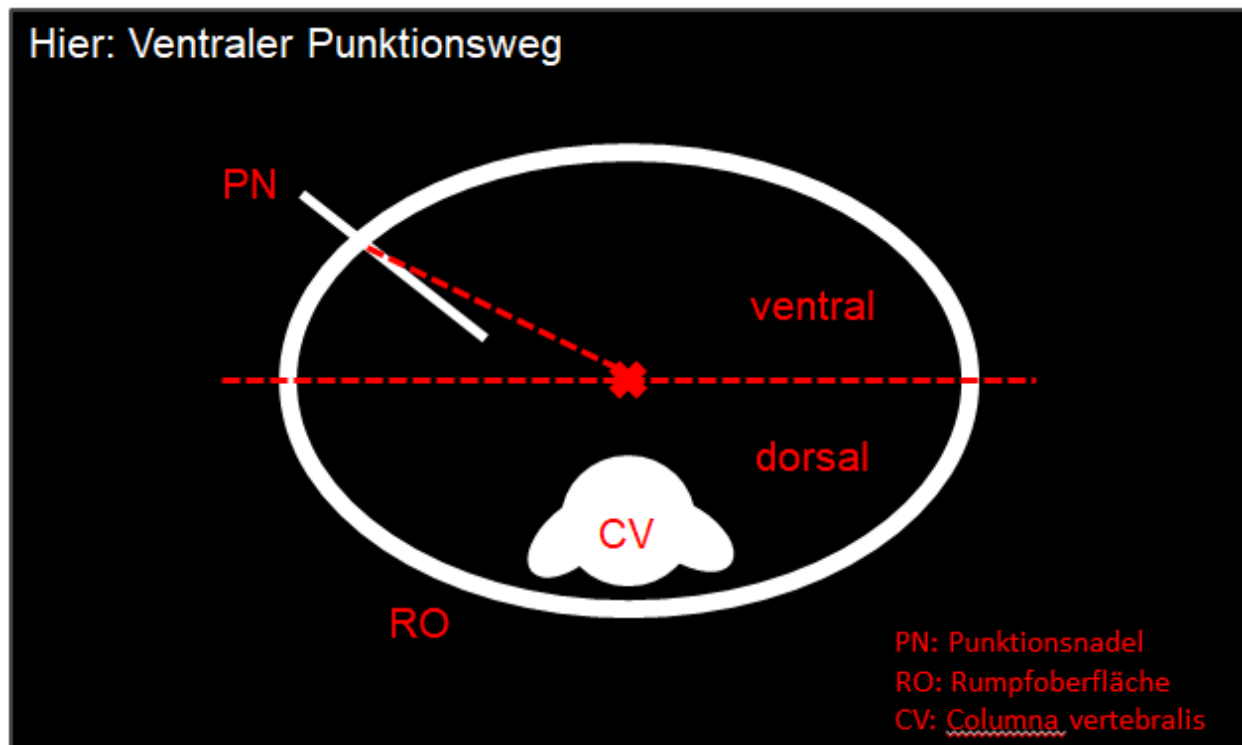


Abbildung 4: Schematische Darstellung der Bestimmung des Zugangsweges

Die Ausprägung des Patientenfaktors „**Probenzahl**“ erfolgte primär aus dem Punktionsbericht. Bei seinem Fehlen oder fehlenden Aussagen bezüglich der Anzahl der gewonnenen Proben erfolgte die Überprüfung des gedruckten Entlassungsbriefes auf entsprechende Angaben. Der histologische Bericht wurde aufgrund des Risikos des Zerfalls der Punktate in mehrere Fragmente während des Transportes nicht als Quelle zur Bestimmung der Probenzahl herangezogen.

Die Ausprägung des Punktionsfaktors „**Arzterfahrung**“ erfolgte in zwei Schritten. Zunächst wurde der Name des Punktierenden anhand des Punktionsberichtes bestimmt, bei fehlendem Punktionsbericht wurde der gedruckte Entlassungsbrief bezüglich einer Angabe zum Punktierenden überprüft. Im zweiten Schritt wurde dokumentiert ob der punktierende Arzt zum Zeitpunkt der Punktion „erfahren“ oder

„unerfahren“ war. Der punktierende Arzt galt als erfahren, wenn er bis zum Punktionszeitpunkt seit mindestens zwei Jahren selbstständig bildgebungsgestützte Punktionen vornahm und zuvor mindestens 100 abdominelle Punktionen selbstständig durchgeführt hatte. Bei Nichtzutreffen von einem dieser Kriterien wurde die Arzterfahrung als „unerfahren“ dokumentiert.

Die Ausprägung des Zielfaktors „**Auswertbarkeit**“ wurde dem histologischen Bericht über das im Rahmen der Punktion gewonnene Gewebe entnommen. Sofern kein einzelnes histologisches Berichtsdokument verfügbar war, wurde der gedruckte Entlassungsbrief als Sekundärquelle herangezogen und auf Aussagen bezüglich des histologischen Punktionsergebnisses überprüft. Die Auswertbarkeit wurde als nicht gegeben betrachtet, wenn das gewonnene Gewebe nicht eindeutig dem Organ Pankreas zugeordnet werden konnte, keine pankreatischen Zellen enthielt oder im histologischen Befund als „nicht aussagekräftig/repräsentativ“ beschrieben wurde.

Im besonderen Fall des Zielfaktors „**Komplikationen**“ wurden zur Ermittlung der Ausprägung sowohl der Punktionsbericht als auch der digitale Entlassungsbrief als Primärquellen festgelegt, die beide betrachtet werden mussten. Der Hinweis auf eine Komplikation in bereits einer der beiden Quellen führte zur Erfassung. Um eine bereits während des Punktionsprozesses aufgetretene Komplikation zu detektieren, erfolgte die Überprüfung des Punktionsberichtes. Danach wurde die im Entlassungsbrief enthaltene Darstellung des klinischen Verlaufs im Anschluss an die Punktion überprüft. Beim Fehlen einer der beiden Quellen wurde der gedruckte Entlassungsbrief als Sekundärquelle herangezogen. Bei Identifikation einer Komplikation wurde der Schweregrad (**leichte vs. schwere Komplikation**) gemäß der Definition in Abschnitt 2.2.2 erhoben.

### **3.2.3 Erhebung des Hauptanalysekollektivs**

Beim Hauptanalysekollektiv dieser Studie handelt es sich um diejenige Teilgruppe des primären Analysekollektivs, auf Basis derer die Untersuchungen auf mögliche Zusammenhänge zwischen potenziellen Einflussfaktoren und dem Erfolg von Pankreastransplantatpunktionen durchgeführt werden konnte.

Sofern bei einem Fall die Punktion nach der Indikationsstellung tatsächlich durchgeführt wurde und alle zu untersuchenden Faktoren in ihrer Ausprägung erhoben werden

konnten, wurde er ins Hauptanalysekollektiv aufgenommen. Eine tatsächlich durchgeführte Pankreastransplantatpunktion, für die alle zu analysierenden Faktoren in ihrer Ausprägung bestimmt werden konnten, wurde als „relevante Punktion“ definiert.

Die relevanten Punktionen wurden nach Abschluss der Erhebung der Ausprägung der einzelnen zu untersuchenden Faktoren über die Zusammenschau der dabei gewonnenen Ergebnisse ermittelt. Nur wenn für jeden zu untersuchenden Faktor die Ausprägung bekannt war, wurden die Punktionen in die Gruppe der „relevanten Punktionen“ aufgenommen.

### **3.3 Methoden der Analyse der Studiendaten**

Die Dokumentation der Studiendaten erfolgte mithilfe des Tabellenkalkulationsprogramms Microsoft Excel 2016, Version 18.02, (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA) (51). Die jeweiligen Ausprägungen der Faktoren wurden eindeutig kodiert. Die deskriptive Auswertung der Daten erfolgte ebenfalls in Microsoft Excel 2016, Version 18.02, (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA) (51). Für die deduktiven Analysen wurde das MS Excel Add-in „XLSTAT“ genutzt.

Stetige Faktoren wurden durch Mittelwert, Median, Minimum, Maximum und Standardabweichung beschrieben. Graphische Darstellungen der Verteilung der Ausprägung stetiger Faktoren beinhalten zudem die erste und dritte Quartile. Qualitative Faktoren wurden in Häufigkeitstabellen und Kontingenztafeln dargestellt.

Faktoren, für die eine Assoziation vermutet wurde, wurden mittels standardisierter statistischer Tests auf Unabhängigkeit zwischen den Faktoren untersucht. Ein dabei errechneter p-Wert von  $<0,05$  wurde als geringe Wahrscheinlichkeit für eine Unabhängigkeit der beiden Faktoren voneinander betrachtet und als signifikant für eine Korrelation zwischen den Faktoren definiert. Ein p-Wert  $<0,2$  wurde als Tendenz festgelegt. In der vorliegenden Arbeit wurden keine Anpassungen des Fehlerniveaus für multiples Testen vorgenommen. Alle Tests werden zum zweiseitigen Fehler-Niveau von  $\alpha = 0,05$  vorgenommen.

Für den Vergleich eines quantitativ-stetigen Faktors mit einem nominal skalierten Faktor wird mittels eines „**t-Tests für unabhängige Stichproben**“ darauf untersucht, ob die

Mittelwerte zweier unabhängiger Stichproben verschieden sind (52). Voraussetzungen dafür sind folgende:

- Der abhängige Faktor ist intervallskaliert.
- Es liegt ein unabhängiger Faktor vor, mittels dem die beiden zu vergleichenden Gruppen gebildet werden.
- Das untersuchte Merkmal ist in den Grundgesamtheiten der beiden Gruppen normalverteilt.
- Die Gruppen kommen aus Grundgesamtheiten mit annähernd identischer Varianz.
- Die einzelnen erhobenen Ausprägungen sind voneinander unabhängig.

Aufgrund der rein deskriptiven Natur der Auswertungen wurde auf eine detaillierte Untersuchung der Normalverteilung und Varianzhomogenität als Voraussetzung für die Durchführung des t-Tests verzichtet.

Für die qualitativen Daten findet der „**Chi-Quadrat-Test auf stochastische Unabhängigkeit**“ Anwendung (52). Hierbei werden zwei nominal skalierte qualitative Merkmale auf ihre sogenannte Unabhängigkeit geprüft. In dieser Arbeit wurde ein Fehlerniveau von 5 % bei einem Freiheitsgrad gewählt.

Für den Vergleich von zwei quantitativ-stetigen Faktoren miteinander wird die „**Korrelation nach Pearson**“ angewandt (52). Bei einem p-Wert von  $<0,05$  wird eine Korrelation der Faktoren zueinander angenommen.

## **4 Ergebnisse**

Der folgende Abschnitt stellt die Daten, die gemäß der in den Abschnitten 3.2 und 3.3 dargestellten Methoden gewonnen wurden, dar.

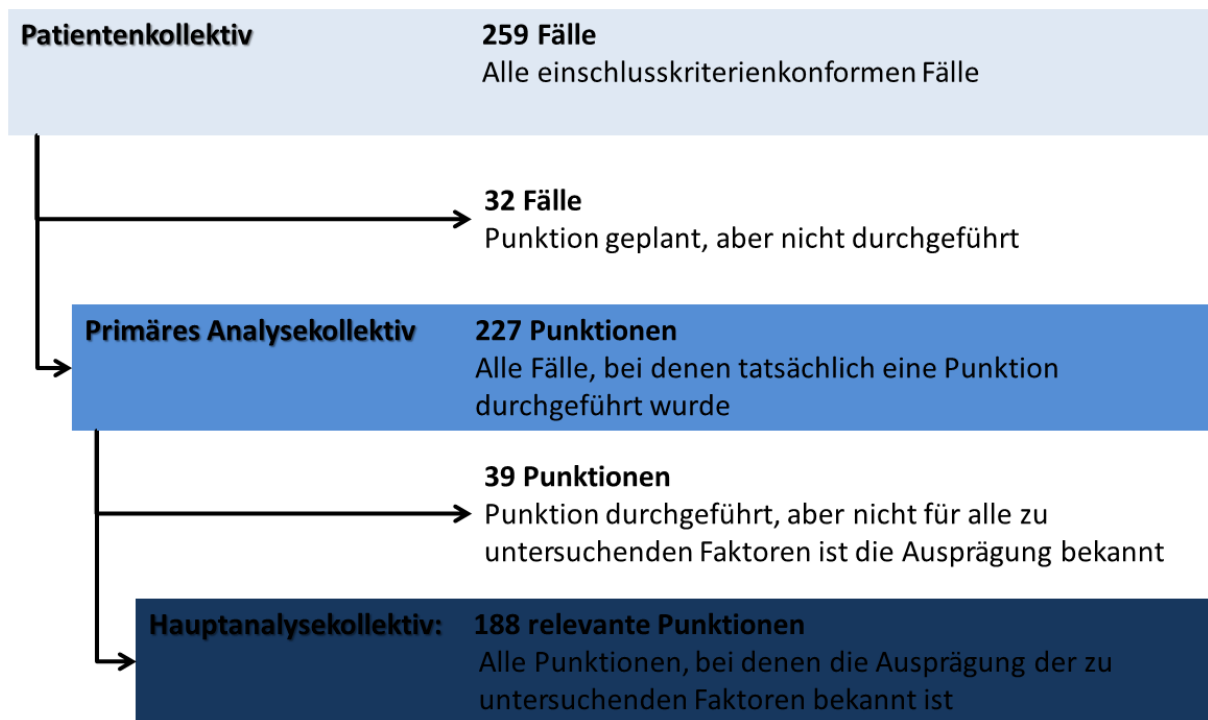


Abbildung 5: Zusammensetzungen der in dieser Studie betrachteten Kollektive

Die in dieser Arbeit betrachteten Kollektive sind in der Übersicht in Abbildung 5 zusammengefasst. Sie werden detailliert in den Abschnitten 3.2.1, 3.2.2 und 3.2.3 mittels der Patientenfaktoren Geschlecht und Alter (da sie für jeden Fall/jede Punktion/jede relevante Punktion sicher erhebbar waren) beschrieben. Die Auswertung der Daten erfolgt im Studienkollektiv sowohl auf der Ebene der Fälle und der Patienten, ansonsten wird die Datenanalyse nur punktionsbezogen durchgeführt.

#### 4.1 Untersuchung des Studienkollektivs

Es entsprachen 259 Fälle den in Abbildung 1 definierten Einschlusskriterien und wurden daher ins Studienkollektiv aufgenommen. Die Untersuchung dieser Fälle erfolgt auf rein deskriptiver Ebene. Das Studienkollektiv wird lediglich zur groben Orientierung und als Vergleichskollektiv genutzt. Daher wurden für die Fälle nur die Ausprägung der zu untersuchenden Faktoren erhoben, die direkt bei der Identifikation der Fälle (im Volltextrecherchetool, vgl. Abschnitt 3.2.1) ermittelt werden konnten: Geschlecht und Alter. Die Ergebnisse dieser Untersuchung sind in Abbildung 6 dargestellt.

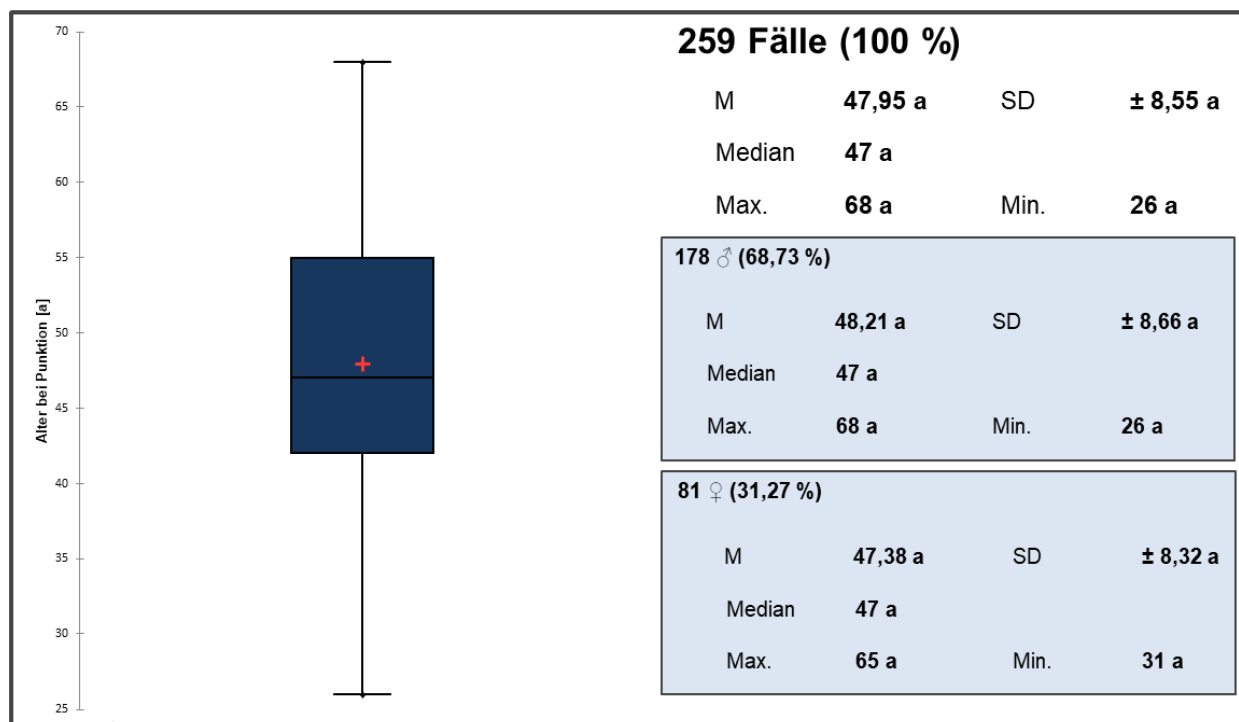


Abbildung 6: Alters- und Geschlechtsverteilung im Studienkollektiv

Der Anteil von Fällen männlicher Patienten ist deutlich höher als der von Fällen weiblicher Patienten. Die männlichen und weiblichen Untergruppen sind jedoch hinsichtlich Altersverteilung untereinander und mit dem gesamten Studienkollektiv vergleichbar.

## 4.2 Untersuchung des Primären Analysekollektivs

Bei 32 Fällen wurde zwar die Indikation zur Rejektionsdiagnostik mittels Punktion gestellt und entsprechende Planungs-CT-Aufnahmen angefertigt, letztendlich konnte jedoch kein sicherer Punktionsweg etabliert werden. In diesen Fällen wurde die Untersuchung vor der eigentlichen Punktion abgebrochen, um größtmögliche Patientensicherheit zu gewährleisten. Die 227 Fälle, bei denen die Punktion tatsächlich durchgeführt wurde, bilden das Primäre Analysekollektiv. Für diese Punktionen wurden, soweit wie möglich, die Ausprägungen der zu untersuchenden Faktoren erhoben.

### 4.2.1 Beschreibung der Patientenfaktoren

Die Ausprägungen der Patientenfaktoren „**Alter**“ und „**Geschlecht**“ im Primären Analysekollektiv wurden für alle 227 Punktionen bereits bei der Erhebung der Fälle ermittelt und sind in Abbildung 7 dargestellt.

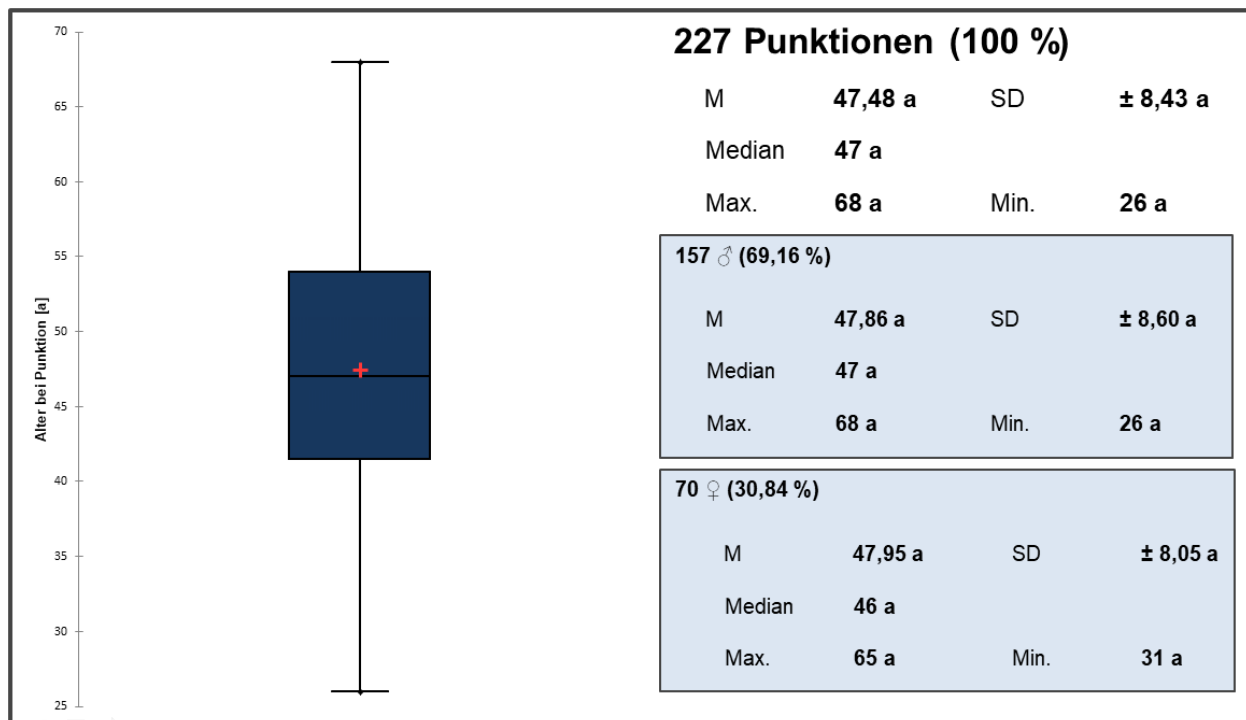


Abbildung 7: Alters- und Geschlechtsverteilung im Primären Analysekollektiv

Die Verteilung zwischen männlichen und weiblichen Patienten ist im Vergleich zum Studienkollektiv annähernd gleich geblieben, ebenso die Altersverteilung im gesamten, männlichen und weiblichen Teilkollektiv. Daher ist (zumindest bezüglich dieser Parameter) davon auszugehen, dass die im Primären Analysekollektiv enthaltenen Punktionen repräsentativ für die im Studienkollektiv enthaltenen Fälle sind.

Die Ausprägung des potenziellen Einflussfaktor „BMI“ konnte für 188 Punktionen erhoben werden. Bei diesen lag der durchschnittliche am Tag der Punktion bestimmte BMI bei 23,71 kg/m<sup>2</sup> (Standardabweichung ±3,65 kg/m<sup>2</sup>). Der Median lag bei 23,59 kg/m<sup>2</sup>. Das Minimum lag bei 17,89 kg/m<sup>2</sup>, das Maximum bei 38,23 kg/m<sup>2</sup> (Abbildung 8). 130 Punktionen (69,15 %) wurden an normalgewichtigen Patienten durchgeführt.



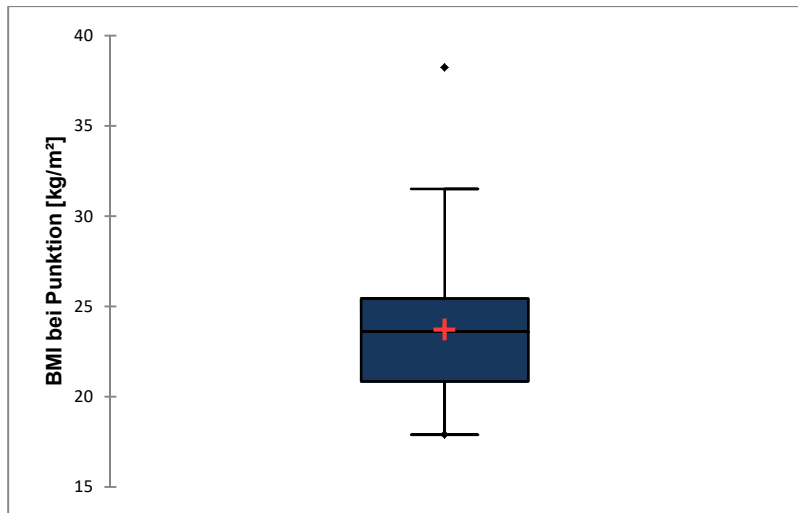


Abbildung 8: Verteilung des BMI im Primären Analysekollektiv

Auf Basis der Höhe des BMIs wurden die Punktionen den vom „Center for Disease Control and Prevention“ festgelegten BMI-Kategorien zugeordnet (53) (54) und in Abbildung 9 graphisch dargestellt. Die Kategorie „Adipositas III (>40 kg/m<sup>2</sup>)“ ist nicht dargestellt, da im Rahmen dieser Studie kein BMI der dieser Kategorie zugehörig wäre erhoben wurde.

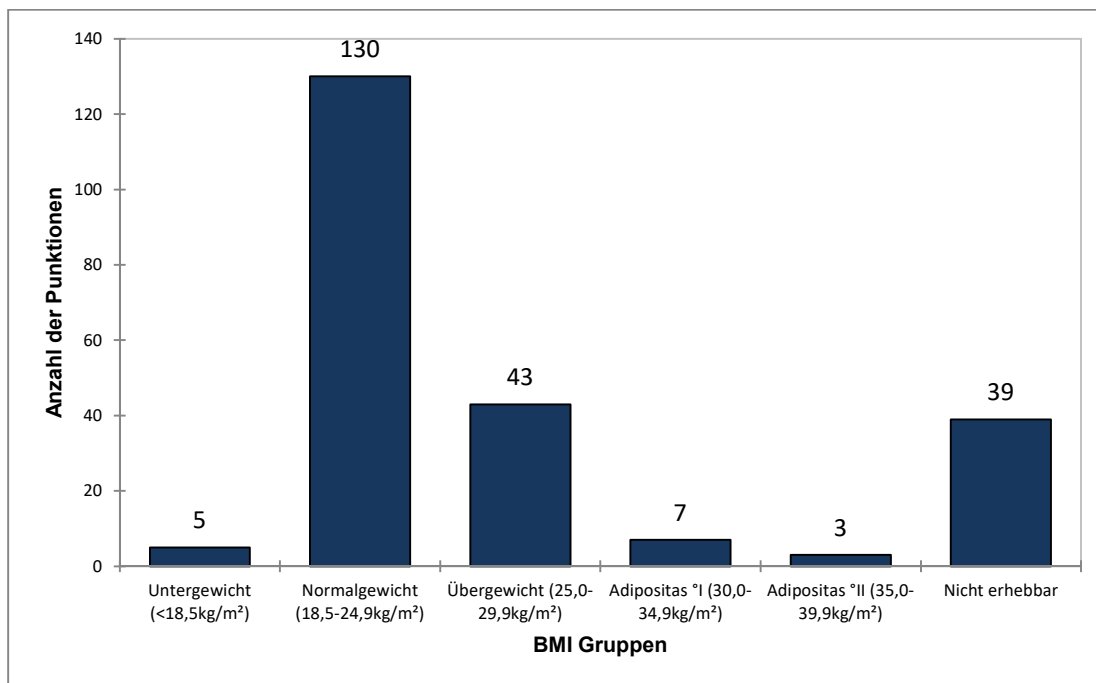


Abbildung 9: Häufigkeit von Punktionen je BMI-Kategorie im Primären Analysekollektiv

Das **Transplantatalter** konnte für 188 Punktionen ermittelt werden. Der zur Errechnung des Transplantatalters nötige Transplantationszeitpunkt konnte bei 126 Punktionen auf

den Tag und bei 56 Punktionen auf den Monat genau bestimmt werden, bei 6 Punktionen war lediglich das Jahr der Transplantation bekannt. Die Transplantatalter betrug im Durchschnitt 61,85 Monate ( $\pm 53,3$  Monate). Der Median wurde auf 52 Monate berechnet. Das minimale Transplantatalter war geringer als einen Monat, das maximale lag bei 199 Monaten. (Abbildung 10).

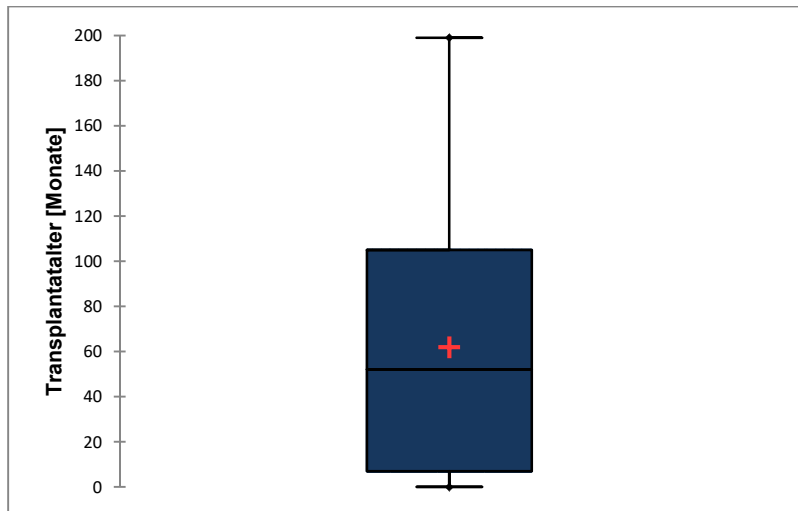


Abbildung 10: Verteilung des Transplantalters im Primären Analysekollektiv

#### 4.2.2 Beschreibung der Punktionsfaktoren

Für den Faktor „**Eindringtiefe**“ konnte die Ausprägung bei 213 Punktionen bestimmt werden. Die mittlere Eindringtiefe lag bei den Punktionen bei 9,72 cm (Standardabweichung  $\pm 3,07$  cm), der Median wurde auf 9,40 cm bestimmt, das Minimum auf 4,00 cm und das Maximum auf 18,20 cm (Abbildung 11).

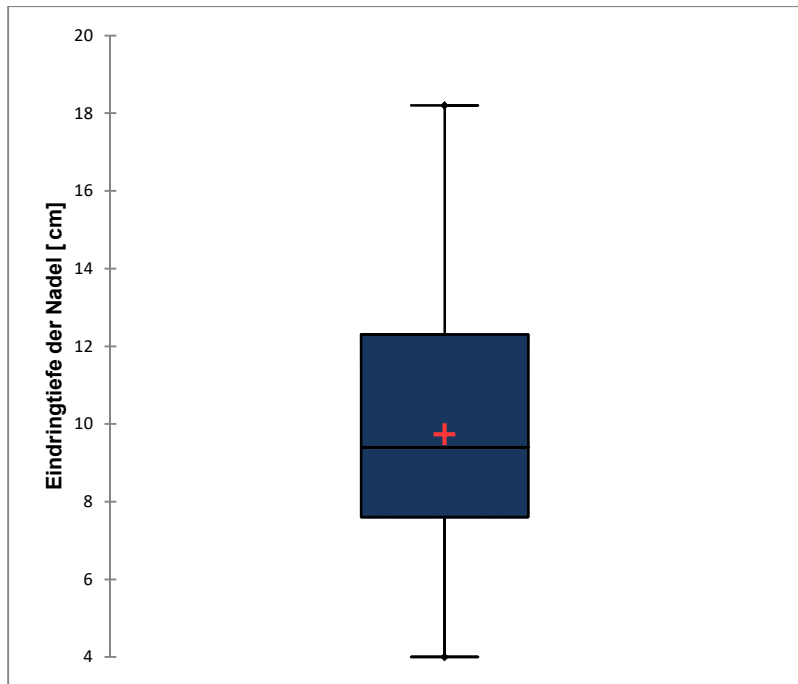


Abbildung 11: Verteilung der Eindringtiefe im Primären Analysekollektiv

Die Ausprägungen der qualitativen Punktionsfaktoren **„Nadelstärke“**, **„Zugangsweg“**, **„Probenzahl“** und **„Arzterfahrung“** sind für die Punktions in Tabelle 4 zusammengefasst.

Qualitativer Punktionsfaktor	Faktor-Ausprägungen	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit [%]
<b>Nadelstärke</b> <sup>3</sup>	18G	55	24,23
	20G	160	70,48
	Nicht erhebbar	12	5,29
<b>Zugangsweg</b>	Ventral	178	78,41
	Dorsal/lateral	39	17,18
	Nicht erhebbar	10	4,41
<b>Probenzahl</b>	0	1	0,44

<sup>3</sup> Die Nadelstärke konnte bei 215 Punktions bestimmt werden. Für 148 Punktions (68,84%) konnte die Ausprägung dem Punktionsbericht (Primärquelle) entnommen werden, für 67 Punktions (31,16 %) mussten Messungen an den periprozeduralen Aufnahmen (Sekundärquelle) erfolgen.

	1	90	39,65
	2	69	30,40
	3	36	15,86
	4	6	2,64
	Nicht erhebbar	25	11,01
<b>Arzterfahrung</b>	Erfahren	49	21,59
	Nicht erfahren	176	77,53
	Nicht erhebbar	2	0,88

Tabelle 4: Häufigkeit der Ausprägungen der qualitativen Punktionsfaktoren im Primären Analysekollektiv

#### 4.2.3 Beschreibung der Zielfaktoren

Die Zielfaktoren „Auswertbarkeit“ und „Komplikationen“ konnten bei allen 227 Punction in ihrer Ausprägung bestimmt werden. Sie sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

<b>Zielfaktor</b>	<b>Faktor- Ausprägungen</b>	<b>Absolute Häufigkeit</b>	<b>Relative Häufigkeit [%]</b>
<b>Auswertbarkeit</b>	Ja	157	69,16
	Nein	70	30,84
<b>Komplikationen</b> in toto	Nein	215	94,71
	Ja	12	5,29
Leichte Komplikationen	Ja	8	3,52
Schwere Komplikationen	Ja	4	1,76

Tabelle 5: Häufigkeit der Ausprägungen der Zielfaktoren im Primären Analysekollektiv

Tabelle 5 zeigt, dass bei knapp 70 % der Punctionen auswertbares Gewebe gewonnen werden konnte. Die Häufigkeit der Komplikationen lag bei insgesamt ca. 5 %, von denen ein Drittel als schwere Komplikationen gewertet wurde.

#### **4.2.3.1 Exkurs: 4 Patienten mit schweren Komplikationen**

Der folgende Abschnitt stellt die Punktionsfälle dar, bei denen es zu schweren Komplikationen kam. Glücklicherweise überlebten alle 4 Patienten den jeweiligen Inzident, in keinem der Fälle kam es in unmittelbarer Folge der Punktionskomplikation zum Verlust des Pankreastransplantates.

Bei **Fall ID 15** kam es zu einer postinterventionellen ödematösen Pankreatitis mit begleitender Einblutung, der Patient war im Anschluss an die Komplikation für 26 Tage hospitalisiert. Unmittelbar im Anschluss an die Punktion erlitt der Patient einen Blutdruckabfall und Erbrechen, woraufhin eine Übernahme auf die Intensivstation erfolgte. Bei laborchemisch ermitteltem starken Lipaseanstieg und bildgebender Darstellung einer inhomogenen Auftreibung des Pankreaskopfes, freier peripankreatischer Flüssigkeit und Einblutungen erfolgte eine Hochdosis-Somatostatin-Therapie (6 mg/d), eine ausschließlich parenterale Ernährung sowie eine Volumentherapie. Nach 5 Tagen zeigte der Patient eine klinische und paraklinische Besserung, sodass die Rückübernahme auf die Peripherie erfolgte. Eine bei erneutem Lipaseanstieg durchgeführte MRT-Untersuchung ergab den Verdacht auf eine Pankreasfistel, bei fehlender passender Klinik und nur mild elevierten Entzündungsparametern wurde von einer chirurgischen Intervention abgesehen. Die Lipase war im weiteren Verlauf regredient, die Somatostatindosis wurde reduziert und der orale Kostaufbau erfolgreich durchgeführt. Eine spätere MRT-Verlaufskontrolle dokumentierte den Rückgang der Pankreaskopfauftreibung und eine zunehmende Organisation der Flüssigkeitsstraße im Punktionskanal.

Bei **Fall ID 88** entwickelte sich eine operativ revisionsbedürftige Transplantatpankreatitis, die gesamte Hospitalisationsdauer post interventionem betrug 44 Tage. Die eigentliche Punktion verlief komplikationsfrei, der Patient entwickelte jedoch am Folgetag ausgeprägte Abdominalschmerzen. Sonographisch zeigte sich eine ödematöse Schwellung des Transplantates sowie freie peripankreatische und intraabdominelle Flüssigkeit. Paraklinisch zeigte sich ein Anstieg von Lipase, C-reaktivem Protein und ein Abfall der C-Peptid-Konzentration. Am Folgetag erfolgte die Laparotomie in der sich das Transplantat ödematös und mit vereinzelt Kalkspritzern, jedoch ohne größere Nekrosen zeigte. Nach der Anlage einer Spül drainage und dem Beginn einer antibiotischen Therapie mit Cefotaxim und Metronidazol wurde der Patient

auf die Überwachungsstation übernommen. Nachdem sich die Konzentration der Lipase im Spülsekret rückläufig zeigte, konnte der Patient zurück auf die Normalstation übernommen werden. Die Drainage konnte im Verlauf entfernt werden. Zur Verbesserung der Wundheilung wurde die immunsuppressive Medikation mit Sirolimus bei fehlendem histologischen Hinweis auf eine Rejektion pausiert. Der weitere stationäre Aufenthalt des Patienten wurde durch eine Katheter-assoziierte Sepsis mit *Staphylococcus epidermidis* verlängert.

Bei **Fall ID 142** entwickelte der Patient eine Pankreatitis DD Pankreasfistel mit Abszedierung, die die Einlage von multiplen Spüldrainagen und eine Revisions-OP mit Abszessausträumung erforderlich machte, die postpunktionelle Hospitalisationsdauer betrug 116 Tage. Die Punktion erfolgte bei klinischem Verdacht auf Rejektion ohne Ansprechen auf Urbason-Stoß-Therapie unter Thymoglobulin-Therapie. Der Patient entwickelte am ersten postinterventionellen Tag starke Abdominalschmerzen, zudem zeigte sich freie retroperitoneale Flüssigkeit. In dieser wurde eine hohe Lipasekonzentration ermittelt. Nach der initialen Einlage einer Spüldrainage zeigte sich eine klinische Verschlechterung. Die Bildgebung gab Hinweise auf Abszedierung im Transplantat. Einzelne Flüssigkeitsverhalte wurden individuell mit Spüldrainagen versorgt, im Sekret konnte *Enterobacter cloacae* nachgewiesen werden, der erfolgreich resistenzgerecht antibiotisch behandelt wurde. Nach initialer Befundbesserung aber dann erneutem Keimnachweis im Drainagesekret erfolgte die offene operative Versorgung mittels Nekrosektomie. Der Operationsbereich wurde neuerlich mit einer Spüldrainage sowie einem Vacuumverband versorgt. Im weiteren Verlauf kam es zu einer Faziendehiszenz und einem erneuten Anstieg der Entzündungsparameter, woraufhin die Re-Operation erfolgte. Im Drainagesekret konnte jetzt neben *Enterobacter cloacae* auch *Pseudomonas putida* nachgewiesen werden, worauf hin eine antibiotische Therapie mit Tigecyclin und Meropenem eingeleitet wurde. Der Patient wurde letztendlich mit in situ befindlichen Spüldrainagen sowie der Weisung zur dreimal täglichen Spülung mit hypertoner Natriumchloridlösung in die engmaschige ambulante Weiterbetreuung entlassen. Hier angefertigte Verlaufs-CT-Bilder dokumentierten eine Befundbesserung.

Bei **Fall ID 186** kam es zu einer Pankreatitis verbunden mit einer Pankreasfistel und freier intraabdomineller Flüssigkeit, die posinterventionelle Hospitalisationsdauer betrug

15 Tage. Der Patient entwickelte postinterventionell ein akutes Abdomen sowie eine Lipasämie, im CT zeigte sich eine Ödematisierung des Pankreastransplantates. Zunächst erfolgte ein konservativer Therapieansatz mit einem Somatostatinperfusor, bei ausbleibender Besserung erfolgte eine chirurgische Therapie mit einer Drainagierung für in toto 7 Tage. Des Weiteren entwickelte der Patient am ehesten im Rahmen des Entzündungsgeschehens eine Thrombozytose. Nach klinischer und paraklinischer Besserung erfolgte die Entlassung unter medikamentöser Therapie mit Tacrolimus, Mycophenolat-Mofetil, Prednison und Octreotid. Eine spätere stationäre MRT-Kontrolle dokumentierte einen Rückgang der Transplantatpankreatitis.

Alle schweren Komplikationen erfüllten die Kriterien der schweren Komplikation sowohl durch ungeplante interventionelle Maßnahmen als auch durch komplikationsbedingte Verlängerung des Aufenthalts. Die Charakteristika der Punktionen mit schweren Komplikationen sind in Tabelle 6 dargestellt.

<b>Faktor</b>	<b>Fall ID 15</b>	<b>Fall ID 88</b>	<b>Fall ID 142</b>	<b>Fall ID 186</b>
<b>Geschlecht</b>	Männlich	Männlich	Männlich	Männlich
<b>Alter [a]</b>	58	40	55	45
<b>BMI [kg/m<sup>2</sup>]</b>	26,38	23,57	24,74	25,63
<b>Transp. [Monate]</b>	Alter 90	14	111	122
<b>Eindringtiefe [ cm]</b>	12,0	9,3	13,4	14,5
<b>Nadelstärke [G]</b>	20	20	18	20
<b>Zugangsweg</b>	Ventral	Ventral	Ventral	Dorsal/Lateral
<b>Probenzahl</b>	3	1	2	1
<b>Arzterfahrung</b>	Erfahren	Nicht erfahren	Nicht erfahren	Erfahren

Tabelle 6: Charakteristika der Punktionen mit schweren Komplikationen

#### 4.3 Untersuchung des Hauptanalysekollektivs

Bei 39 Punktionen wurden zwar Pankreastransplantatpunktionen durchgeführt, es konnte jedoch nicht die Ausprägung aller zu untersuchenden Faktoren bestimmt

werden. Bei insgesamt 188 Punktionen konnte die Ausprägung aller zu untersuchenden Faktoren erhoben werden. Bei ihnen handelt es sich um die „relevanten Punktionen“. Die relevanten Punktionen wurden bei Untersuchungen zu möglichen Assoziationen zwischen potenziellen Einfluss- und Zielfaktoren betrachtet.

### 4.3.1 Beschreibung der Patientenfaktoren

Wie Abbildung 12 zeigt, unterscheidet sich das Hauptanalysekollektiv bezüglich des Alters und der Geschlechterverteilung nicht wesentlich vom Primären Analysekollektiv oder vom Studienkollektiv.

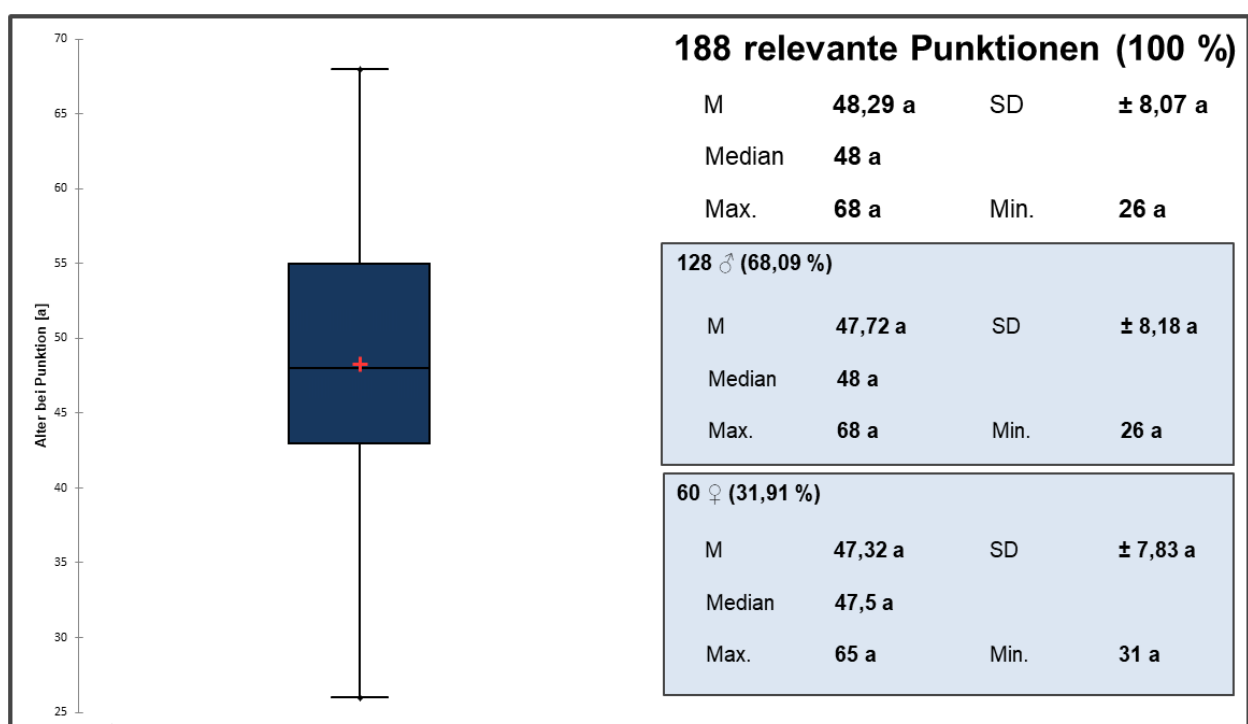


Abbildung 12: Alters- und Geschlechterverteilung im Hauptanalysekollektiv

Bei sämtlichen 188 Punktionen, für die die Ausprägung der Patientenfaktoren „**BMI**“ und „**Transplantatalter**“ bestimmt werden konnte, handelt es sich um relevante Punktionen. Daher sind die Ergebnisse für die Ausprägung der beiden Faktoren im Hauptanalysekollektiv identisch zu denen im Primären Analysekollektiv (siehe Abschnitt 4.2.1).

### 4.3.2 Beschreibung der Punktionsfaktoren

Für den Faktor „**Eindringtiefe**“ wurde in der Gruppe der relevanten Punktionen ein arithmetisches Mittel von 9,72 cm (Standardabweichung ±3,00 cm) und ein Medianwert



von 9,40 cm ermittelt. Der Minimalwert lag bei 4,00 cm, der Maximalwert bei 18,20 cm. Aufgrund der großen Nähe zu den Ergebnissen bei der Betrachtung aller Punktionen, (vgl. Abschnitt 4.2.2) wurde auf eine graphische Darstellung der Werte verzichtet.

Die Ausprägungen der qualitativen Punktionsfaktoren „**Nadelstärke**“, „**Zugangsweg**“, „**Probenzahl**“ und „**Arzterfahrung**“ sind für die relevanten Punktionen in Tabelle 7 zusammengefasst.

<b>Qualitativer Punktionsfaktor</b>	<b>Faktor-Ausprägungen</b>	<b>Absolute Häufigkeit</b>	<b>Relative Häufigkeit [%]</b>
<b>Nadelstärke</b> <sup>4</sup>	18G	44	23,40
	20G	144	76,60
<b>Zugangsweg</b>	Ventral	153	81,38
	Dorsal/lateral	35	18,61
<b>Probenzahl</b>	0 <sup>5</sup>	1	0,53
	1	86	45,74
	2	62	32,98
	3	34	18,09
	4	5	2,66
<b>Arzterfahrung</b>	Erfahren	157	83,51
	Unerfahren	31	16,49

Tabelle 7: Häufigkeit der Ausprägungen der qualitativen Punktionsfaktoren im Hauptanalysekollektiv

Nach dem Ausschluss von 39 Punktionen mit nur unvollständig erhebbaren Untersuchungsfaktoren, hat sich die relative Verteilung der einzelnen quantitativen

<sup>4</sup> Für 143 relevante Punktionen (76,06 %) konnte die Ausprägung dem Punktionsbericht (Primärquelle) entnommen werden, für 45 relevante Punktionen (23,94 %) mussten Messungen an den periprozeduralen Aufnahmen (Sekundärquelle) erfolgen.

<sup>5</sup> Punktion wurde durchgeführt (Biopsienadel wurde in den Körper des Patienten eingebracht) aber keine Probe entnommen

Punktionsfaktorausprägungen im Vergleich zum Primären Analysekollektiv kaum verändert.

### 4.3.3 Beschreibung der Zielfaktoren

Unter Ausschluss aller nicht-relevanten Punctionen ergeben sich für die Zielfaktoren „Auswertbarkeit“ und „Komplikationen“ die in Tabelle 8 zusammengefassten Ergebnisse.

Zielfaktor	Faktor- Ausprägungen	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit [%]
<b>Auswertbarkeit</b>	Ja	135	71,81
	Nein	53	28,19
<b>Komplikationen</b> in toto	Nein	177	94,15
	Ja	11	5,85
Leichte Komplikationen	Ja	7	3,72
Schwere Komplikationen	Ja	4	2,13

Tabelle 8: Häufigkeit der Ausprägungen der Zielfaktoren im Hauptanalysekollektiv

Nach dem Ausschluss von 39 Punctionen mit nur unvollständig erhebbaren zu untersuchenden Faktoren hat sich die relative Verteilung der einzelnen Zielfaktorausprägungen im Vergleich zum Primären Analysekollektiv kaum verändert.

### 4.3.4 Untersuchung der potenziellen Einflussfaktoren

Auf Basis der für die relevanten Punctionen erhobenen Daten wurden Untersuchungen auf Unabhängigkeit zwischen den potenziellen Einfluss- und den Zielfaktoren durchgeführt. Zudem wurde auf mögliche Abhängigkeiten zwischen einzelnen potenziellen Einflussfaktoren zur Detektion möglicher Confounder untereinander getestet. Die dazu angewandten Tests sind in Abschnitt 3.3 dargestellt. Bei einer geringen Wahrscheinlichkeit für Unabhängigkeit wurde von einer Korrelation ausgegangen. Zur Untersuchung einer möglichen Assoziation zwischen den in den potenziellen Einflussfaktoren abgebildeten potenziellen Einflüssen und dem Auftreten von Komplikationen wurden ausschließlich der Faktor „Komplikationen (in

toto)“ herangezogen, da für die Faktoren „leichte Komplikationen“ und „schwere Komplikationen“ zu wenige Stichproben für aussagekräftige statistische Analysen vorlagen.

#### 4.3.4.1 Untersuchung der Patientenfaktoren gegen die Zielfaktoren

Der folgende Abschnitt untersucht mögliche Zusammenhänge zwischen den Patientenfaktoren und den Zielfaktoren.

##### 4.3.4.1.1 Geschlecht

Die Ergebnisse der Unabhängigkeitsuntersuchung zwischen den Faktoren **Geschlecht und Auswertbarkeit** sind in Tabelle 9 dargestellt:

	<b>Geschlecht männlich (n, %)</b>	<b>Geschlecht weiblich (n, %)</b>	<b>Total (n)</b>
Auswertbarkeit Ja (n, %)	102 (79,69 %)	33 (55,00 %)	135
Auswertbarkeit Nein (n, %)	26 (20,31 %)	27 (45,00 %)	53
Total (n, %)	128 (100 %)	60 (100 %)	188
<b>Chi<sup>2</sup>-Test: p &lt; 0,001</b>			

Tabelle 9: Kontingenztafel: Geschlecht vs. Auswertbarkeit

Es ergab sich ein p-Wert von < 0,001. Der hochsignifikante p-Wert lässt auf einen Unterschied zwischen den männlichen und weiblichen Patienten bezüglich der Auswertbarkeit der Proben schließen. Die statistische Untersuchung zeigt eine Assoziation zwischen dem Geschlecht des Patienten und der histologischen Auswertbarkeit in der Richtung, dass sich das männliche Geschlecht positiv auf den Erhalt auswertbarer Proben auswirkt.

Die Unabhängigkeitsuntersuchung zwischen den Faktoren **Geschlecht und Komplikationen (in toto)** ergaben eine Tendenz zum häufigeren Auftreten von Komplikationen in der männlichen Gruppe (7,81 %, 10 von 128 Funktionen) verglichen zur weiblichen (1,67 %, 1 von 60 Funktionen). Der p-Wert wurde auf 0,094 bestimmt.

Obwohl sich keine Assoziation zwischen Geschlecht und Komplikationen belegen lässt, zeigt sich die Tendenz zum häufigeren Auftreten periinterventioneller Komplikationen bei männlichen Patienten.

#### **4.3.4.1.2 Alter**

Im Rahmen der Unabhängigkeitsuntersuchung zwischen den Faktoren **Alter und Auswertbarkeit** wurde in der Gruppe der auswertbaren Proben ein durchschnittliches Patientenalter von 48,81 a (Standardabweichung  $\pm 8,15$  a) und in der der nicht auswertbaren Proben von 46,96 a (Standardabweichung  $\pm 7,78$  a) berechnet. Es wurde ein p-Wert von 0,159 ermittelt. Dies weist auf eine Tendenz zu einer Assoziation zwischen Alter des Patienten und histologischer Auswertbarkeit hin, in der Richtung, dass sich ein höheres Patientenalter positiv auf den Erhalt auswertbarer Proben auswirken.

Im Rahmen der Unabhängigkeitsuntersuchung zwischen den Faktoren **Alter und Komplikationen (in toto)** wurde in der komplikationsfreien Gruppe ein durchschnittliches Alter von 48,12 a (Standardabweichung  $\pm 8,12$  a) und in der komplikationsbehafteten von 50,91 a (Standardabweichung  $\pm 6,98$  a) ermittelt. Der p-Wert beträgt 0,268. Die statistische Untersuchung weist auf eine Unabhängigkeit zwischen dem Alter des Patienten und dem Auftreten von periinterventionellen Komplikationen hin.

#### **4.3.4.1.3 BMI**

Im Rahmen der Unabhängigkeitsuntersuchung zwischen den Faktoren **BMI und Auswertbarkeit** wurde in der Gruppe der auswertbaren Punktionen ein mittlerer BMI von 24,03 kg/m<sup>2</sup> (Standardabweichung  $\pm 3,71$  kg/m<sup>2</sup>) und in der Gruppe der nicht auswertbaren Punktionen einer von 22,90 kg/m<sup>2</sup> (Standardabweichung  $\pm 3,41$  kg/m<sup>2</sup>) bestimmt (vgl. Abbildung 13). Der p-Wert wurde auf 0,055 bestimmt. Obwohl sich keine Assoziation zwischen BMI und Auswertbarkeit belegen lässt, zeigt sich die Tendenz zum häufigeren Gewinn auswertbarer Proben bei Patienten mit höherem BMI.

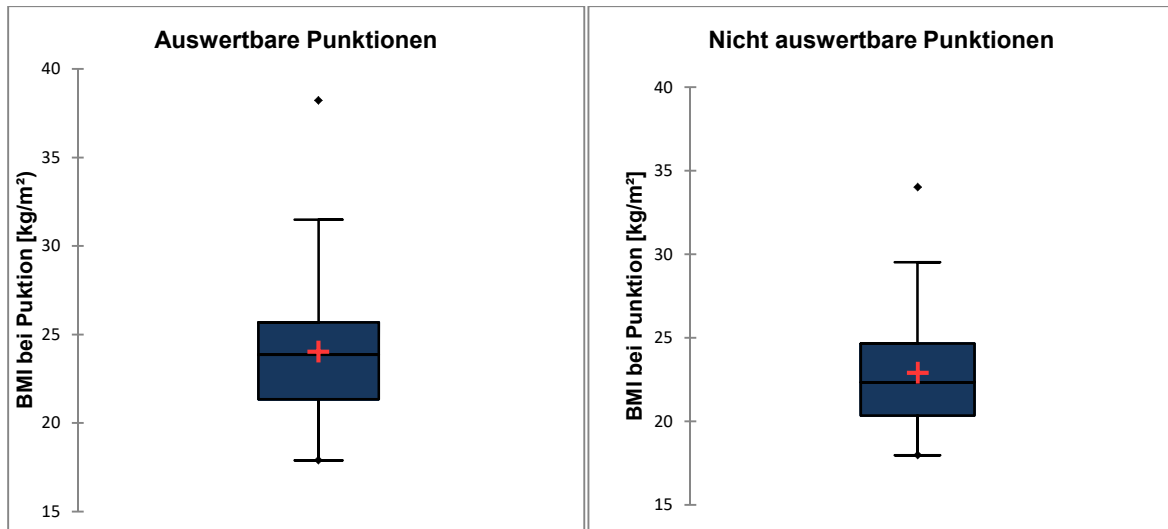


Abbildung 13: BMI-Verteilung bei den Punktionen mit auswertbarem und nicht auswertbarem Gewebe

Im Rahmen der Unabhängigkeitsuntersuchung zwischen den Faktoren **BMI** und **Komplikationen (in toto)** wurde der Durchschnitts-BMI in der komplikationsfreien Gruppe auf 23,55 kg/m<sup>2</sup> (Standardabweichung ±3,58 kg/m<sup>2</sup>) und in der komplikationsbehafteten Gruppe auf 26,39 kg/m<sup>2</sup> (Standardabweichung ±3,97 kg/m<sup>2</sup>) bestimmt (vgl. Abbildung 14). Der p-Wert lag bei 0,012. Die statistische Untersuchung weist auf einen Zusammenhang zwischen dem BMI des Patienten und dem Auftreten periinterventioneller Komplikationen hin, in der Richtung, dass ein höherer BMI das Auftreten der Komplikationen begünstigt.

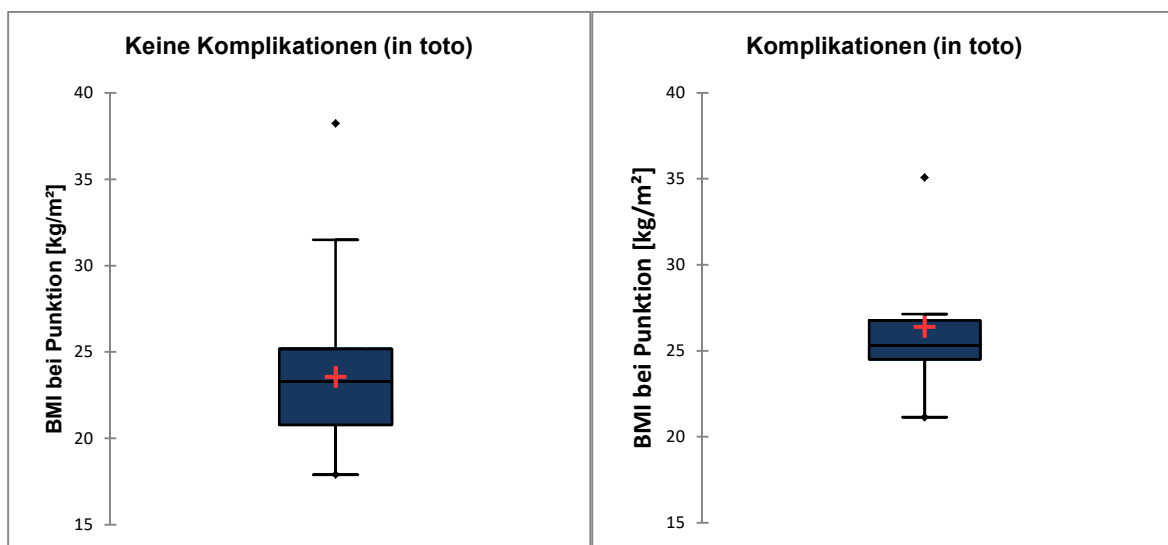


Abbildung 14: BMI-Verteilung bei den Punktionen mit und ohne Komplikationen (in toto)

#### 4.3.4.1.4 Transplantalter

Im Rahmen der Unabhängigkeitsuntersuchung zwischen den Faktoren **Transplantalter** und **Auswertbarkeit** wurde bei den 135 auswertbaren Punktionen das durchschnittliche Transplantalter auf 64,33 Monate (Standardabweichung  $\pm 53,53$  Monate) und bei den 53 nicht auswertbaren Punktionen auf 55,53 Monate (Standardabweichung  $\pm 52,80$  Monate) bestimmt (vgl. Abbildung 15). Der p-Wert war 0,310. Dies weist auf eine Unabhängigkeit zwischen der Verwendung einer 18G oder 20G Punktionsnadel und dem Erhalt histologisch auswertbarer Proben hin.

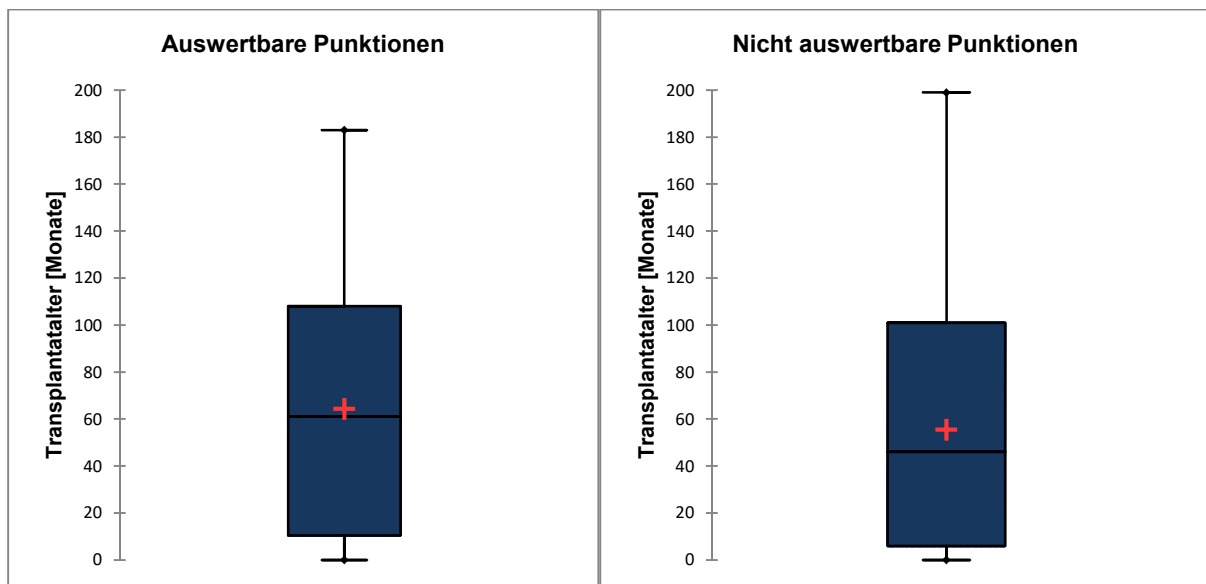


Abbildung 15: Transplantalter-Verteilung bei den Punktionen mit auswertbarem und nicht auswertbarem Gewebe

Im Rahmen der Unabhängigkeitsuntersuchung zwischen den Faktoren **Transplantalter** und **Komplikationen (in toto)** wurde das durchschnittliche Transplantalter in der komplikationsfreien Gruppe auf 59,49 Monate (Standardabweichung  $\pm 51,61$  Monate) und in der Komplikationsgruppe auf 99,82 Monate (Standardabweichung  $\pm 68,07$  Monate) bestimmt (vgl. Abbildung 16). Es wurde ein p-Wert von 0,015 ermittelt. Die statistische Untersuchung weist auf einen Zusammenhang zwischen der Standzeit des Transplantates und dem Auftreten

periinterventioneller Komplikationen hin, in der Richtung, dass eine längere Standzeit das Auftreten von Komplikationen begünstigt.

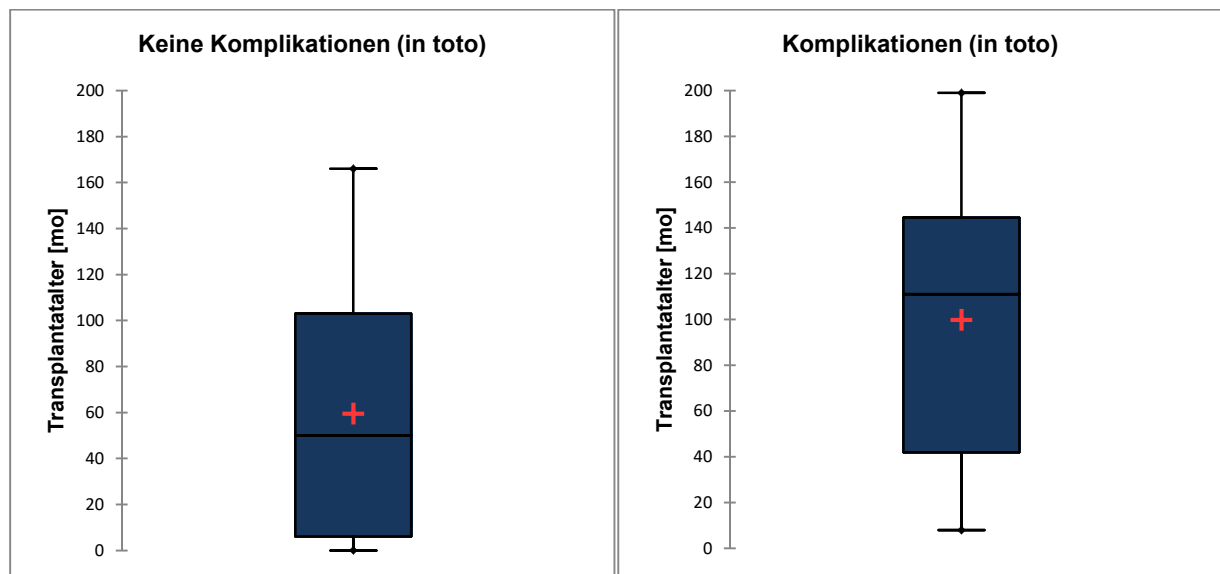


Abbildung 16: Transplantatalter-Verteilung bei den Punktionen mit und ohne Komplikationen (in toto)

#### 4.3.4.1.5 Untersuchung der Punktionsfaktoren gegen die Zielfaktoren

Der folgende Abschnitt untersucht mögliche Zusammenhänge zwischen den **Punktionsfaktoren** und den Zielfaktoren.

#### 4.3.4.1.6 Eindringtiefe

Im Rahmen der Unabhängigkeitsuntersuchung zwischen den Faktoren **Eindringtiefe** und **Auswertbarkeit** lag die durchschnittliche Eindringtiefe in der Gruppe der auswertbaren Proben bei 9,80 cm (Standardabweichung 2,91 cm) und in der nicht auswertbaren Proben bei 9,51 cm (Standardabweichung  $\pm 3,26$  cm). Der p-Wert wurde auf 0,554 bestimmt. Dies weist auf eine Unabhängigkeit zwischen der Eindringtiefe der Punktionsnadel und dem Erhalt histologisch auswertbarer Proben hin.

Im Rahmen der Unabhängigkeitsuntersuchung zwischen den Faktoren **Eindringtiefe** und **Komplikationen (in toto)** wurde für die komplikationsfreien Punktionen eine mittlere Eindringtiefe von 9,62 cm (Standardabweichung  $\pm 2,98$  cm), ein Minimalwert von 4,0 cm und ein Maximalwert von 18,2 cm ermittelt. Bei den Punktionen mit komplikativem Verlauf lag der Mittelwert bei 11,31 cm (Standardabweichung  $\pm 3,04$  cm),

das Minimum bei 5,8 cm und das Maximum bei 14,5 cm. Der p-Wert lag bei 0,070. Dies weist auf eine Tendenz zu einer Assoziation zwischen der Eindringtiefe der Nadel und dem Auftreten periinterventioneller Komplikationen hin, in der Richtung, dass eine größere Punktionstiefe das Auftreten periinterventioneller Komplikationen begünstigt.

#### **4.3.4.1.7 Nadelstärke**

Im Rahmen der Unabhängigkeitsuntersuchung zwischen den Faktoren **Nadelstärke und Auswertbarkeit** wurde ermittelt, dass die Auswertbarkeit der Proben bei 70,45 % (31 von 44 Punktionen) der mit 18G Nadeln und bei 72,22 % (104 von 144 Punktionen) der mit 20G Nadeln durchgeführten Punktionen gegeben war. Der p-Wert lag bei 0,820. Dies weist auf eine Unabhängigkeit zwischen der Verwendung einer 18G oder 20G Punktionsnadel und dem Erhalt histologisch auswertbarer Proben hin.

Im Rahmen der Unabhängigkeitsuntersuchung zwischen den Faktoren **Nadelstärke und Komplikationen (in toto)** wurde ermittelt, dass Komplikationen bei 9,09 % der mit 18G Nadeln (4 von 44 Punktionen) und bei 4,86 % der mit 20G Nadeln (7 von 144 Punktionen) durchgeführten Punktionen auftraten. Der p-Wert lag bei 0,295. Dies weist auf eine Unabhängigkeit zwischen der Verwendung einer 18G oder einer 20G Punktionsnadel und dem Auftreten periinterventioneller Komplikationen hin.

#### **4.3.4.1.8 Zugangsweg**

Im Rahmen der Unabhängigkeitsuntersuchung zwischen den Faktoren **Zugangsweg und Auswertbarkeit** wurde ermittelt, dass bei Punktionen von ventral in 74,51 % (144 von 153 Punktionen) der Fälle diagnostisch aussagekräftiges Material gewonnen wurde, bei einem dorsalen oder lateralen Zugang in 60 % (21 von 35 Punktionen). Der p-Wert lag bei 0,085. Dies weist auf eine Tendenz zu einer Assoziation zwischen dem Nadeleintrittsweg und dem Erhalt histologisch auswertbarer Proben hin, in der Richtung, dass bei einer Punktion von ventral eher histologisch auswertbare Proben gewonnen werden.

Im Rahmen der Unabhängigkeitsuntersuchung zwischen den Faktoren **Nadelstärke und Komplikationen (in toto)** wurde ermittelt, dass es bei 5,88 % (9 von 153 Punktionen) der von ventral durchgeführten und bei 5,71 % (2 von 35 Punktionen) der von dorsal oder lateral durchgeführten Punktionen zu Komplikationen kam. Der p-Wert wurde auf 0,970 bestimmt. Dies weist auf eine Unabhängigkeit zwischen



Nadeleintrittsweg bei der Punktion und dem Auftreten periinterventioneller Komplikationen hin.

#### 4.3.4.1.9 Probenzahl

Im Rahmen der Unabhängigkeitsuntersuchung zwischen den Faktoren **Probenzahl und Auswertbarkeit** wurde die Gewinnung von auswertbarem Gewebe bei der Gewinnung von 0 Proben in 0 % (0 von 1 Punktion), von 1 Probe in 72,09 % (62 von 86 Punktionen), von 2 Proben in 72,58 % (45 von 62 Punktionen), von 3 Proben in 70,59 % (24 von 34 Punktionen) und von 4 Proben in 80,00 % (4 von 5 Punktionen) der Punktionen verzeichnet. Werden die Probenzahlen in 2 Probenanzahlkategorien geclustert („wenige Proben“ = 0-2, „viele Proben“ = 3-4), so ergibt sich, dass diagnostisch aussagekräftige Proben in der Kategorie „wenige Proben“ in 71,81 % der Fälle (107 von 149 Punktionen) nahezu genauso häufig wie bei der Entnahme von „vielen Proben“ gewonnen werden (71,79 %, 28 von 39 Punktionen). Der p-Wert, der bei dieser geclusterten Analyse errechnet wurde, lag bei 0,998. Vergleichsuntersuchungen innerhalb der Clustergruppen ergaben einen p-Wert von 0,860 (0+1 Probe vs. 2 Proben) und von 0,662 (3 Proben vs. 4 Proben). Damit bestehen sowohl innerhalb als auch zwischen den Clustern für die Analyse der Probenzahl gegen die Auswertbarkeit Hinweise auf eine Unabhängigkeit zwischen der Anzahl der gewonnen Proben und dem Erhalt histologisch auswertbarer Proben.

Im Rahmen der Unabhängigkeitsuntersuchung zwischen den Faktoren **Probenzahl und Komplikationen (in toto)**, lag der Anteil an komplikationsbehafteten Punktionen je Anzahl der entnommenen Proben für 0 Proben bei 0 % (0 von 1 Punktion), für 1 Probe bei 4,65 % (4 von 86 Punktionen), für 2 Proben bei 3,23 % (2 von 62 Punktionen), für 3 Proben bei 14,71 % (5 von 34 Punktionen) und für 4 Proben bei 0 % (0 von 5 Punktionen). Die Ergebnisse der Unabhängigkeitsuntersuchung nach Clusterung der Probenzahlen in 2 Probenanzahlkategorien ist in Tabelle 10 dargestellt.

	<b>Probenzahl wenige Proben (0- 2) (n, %)</b>	<b>Probenzahl viele Proben (3-4) (n, %)</b>	<b>Total</b>
Komplikationen Nein (n, %)	143 (95,97 %)	34 (87,18 %)	177

Komplikationen			
Ja (n, %)	6 (4,03 %)	5 (12,82 %)	11
Total (n, %)	149 (100 %)	39 (100 %)	188
<b>Chi<sup>2</sup>-Test: p = 0,037</b>			

Tabelle 10: Kontingenztabelle: Probenzahl vs. Komplikationen

Der p-Wert, der bei dieser geclusterten Analyse errechnet wurde, lag bei 0,037. Vergleichsuntersuchungen innerhalb der Clustergruppen ergaben einen p-Wert von 0,675 (0+1 Probe vs. 2 Proben) und von 0,358 (3 Proben vs. 4 Proben). Die statistische Untersuchung weist auf einen Zusammenhang zwischen der Anzahl der entnommenen Proben und dem Auftreten periinterventioneller Komplikationen hin, in der Richtung, dass die Entnahme von 3-4 Proben eher periinterventionelle Komplikationen begünstigt als die Entnahme von 0-2 Proben, jedoch zwischen der Entnahme von 0/1 und 2 Proben und zwischen der Entnahme von 3 und 4 Proben kein Unterschied besteht.

#### 4.3.4.1.10 Arzterfahrung

Die Ergebnisse der Unabhängigkeitsuntersuchung zwischen den Faktoren **Arzterfahrung und Auswertbarkeit** sind in Tabelle 11 dargestellt.

	<b>Arzterfahrung erfahren (n, %)</b>	<b>Arzterfahrung unerfahren (n, %)</b>	<b>Total (n)</b>
Auswertbarkeit Ja (n, %)	120 (76,43 %)	15 (48,39 %)	135
Auswertbarkeit Nein (n, %)	37 (23,57 %)	16 (51,61 %)	53
Total (n, %)	157 (100 %)	31 (100 %)	188
<b>Chi<sup>2</sup>-Test: p =0,002</b>			

Tabelle 11: Kontingenztabelle: Arzterfahrung vs. Auswertbarkeit

Der p-Wert lag bei 0,002. Die statistische Untersuchung weist auf einen Zusammenhang zwischen der Punktionserfahrung des punktierenden Arztes und dem

Erhalt histologisch auswertbarer Proben hin, in der Richtung, dass erfahrene Ärzte eher histologisch auswertbare Proben gewinnen.

Im Rahmen der Unabhängigkeitsuntersuchung zwischen den Faktoren **Arzterfahrung und Komplikationen (in toto)** wurden bei 5,1% der durch erfahrene Ärzte durchgeführten Punktionen (8 von 157) und bei 9,68% der durch unerfahrene Ärzte durchgeführten Punktionen Komplikationen festgestellt. Der p-Wert lag bei 0,321. Dies weist auf eine Unabhängigkeit zwischen der Punktionserfahrung des punktierenden Arztes und dem Auftreten periinterventioneller Komplikationen hin.

#### **4.3.4.2 Untersuchung der potenziellen Einflussfaktoren gegeneinander**

In den bisherigen Untersuchungen wurden die potenziellen Einflussfaktoren unabhängig voneinander gegen die Zielfaktoren geprüft. Der folgende Abschnitt beschäftigt sich mit der Untersuchung der Unabhängigkeit der Einflussfaktoren untereinander. Hierzu wurden diejenigen potenziellen Einflussfaktoren identifiziert, für die jenseits der Daten dieser Arbeit Assoziationen im klinischen Alltag vorbekannt sind.

##### **4.3.4.2.1 Alter und BMI**

Im Rahmen der Unabhängigkeitsuntersuchung zwischen den Faktoren **Alter und BMI** wurde im Hauptanalysekollektiv ein durchschnittliches Alter von 48,29 a (Standardabweichung  $\pm 8,07$  a) und ein durchschnittlicher BMI von 23,71 kg/m<sup>2</sup> (Standardabweichung  $\pm 3,65$  kg/m<sup>2</sup>) ermittelt. Die Ausprägung der Faktoren wurde je Patient gegeneinander aufgetragen (siehe Abbildung 17). Der p-Wert wurde auf 0,039 bestimmt. Der signifikante p-Wert weist auf einen Zusammenhang zwischen dem BMI und dem Alter der Patienten hin in der Richtung, dass ältere Patienten einen höheren BMI aufweisen.

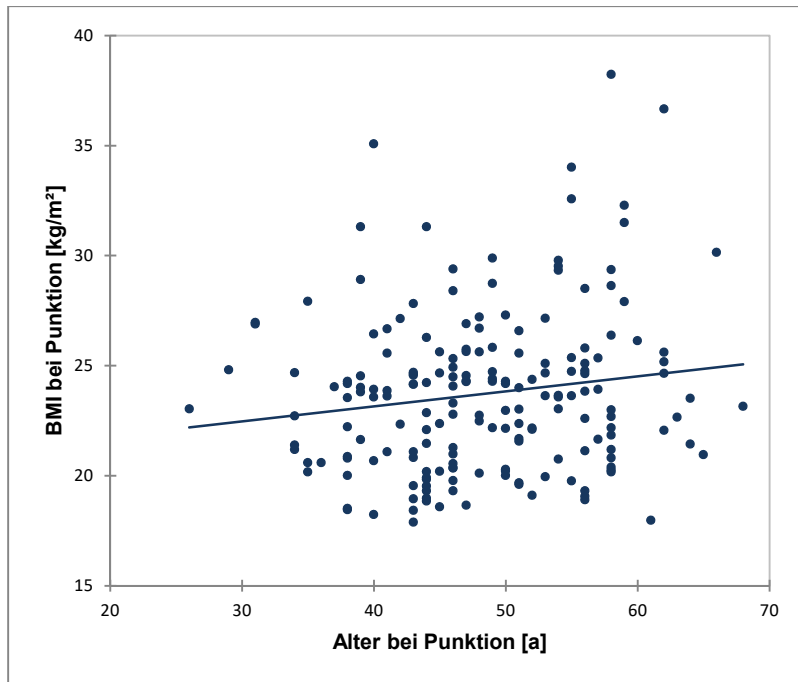


Abbildung 17: Alter und BMI der Patienten bei Punktion

#### 4.3.4.2 BMI und Geschlecht

Im Rahmen der Unabhängigkeitsuntersuchung zwischen den Faktoren **BMI und Geschlecht** wurde in der Gruppe männlichen Patienten ein mittlerer BMI von 24,28 kg/m<sup>2</sup> (Standardabweichung  $\pm 3,76$  kg/m<sup>2</sup>) und in der Gruppe weiblichen Patienten einer von 22,50 kg/m<sup>2</sup> (Standardabweichung  $\pm 3,10$  kg/m<sup>2</sup>) bestimmt (siehe Abbildung 18). Der p-Wert wurde auf 0,002 bestimmt. Der signifikante p-Wert lässt auf einen Unterschied zwischen den männlichen und weiblichen Patienten bezüglich des BMIs. Die statistische Untersuchung zeigt eine Assoziation zwischen dem Geschlecht des Patienten und dem BMI in der Richtung, dass sich das bei männlichen Patienten ein höherer BMI besteht.

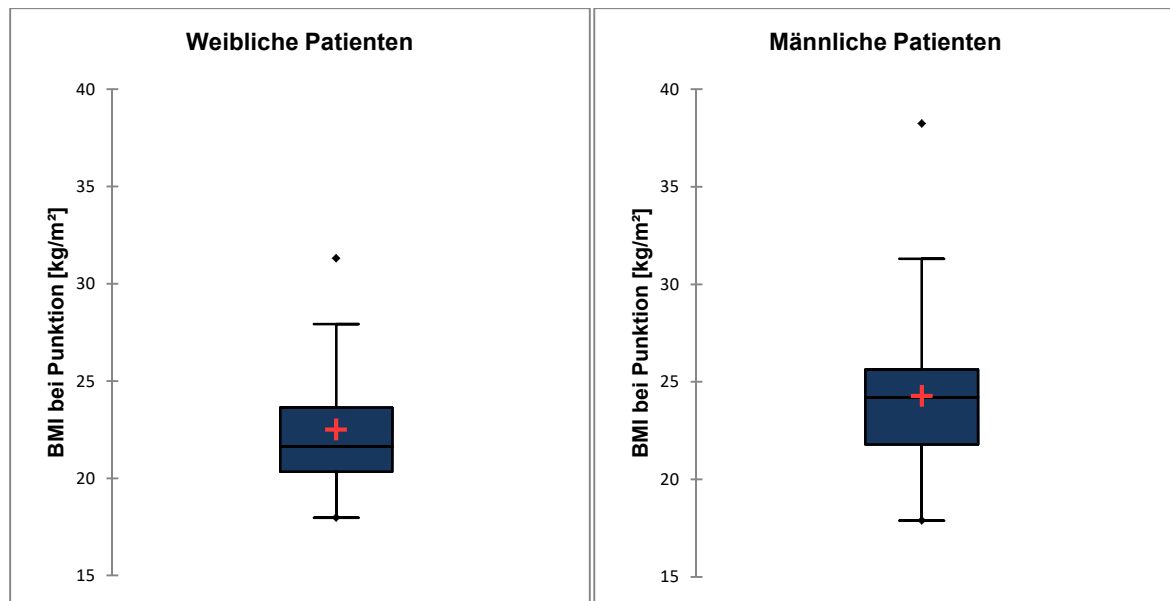


Abbildung 18: BMI-Verteilung bei männlichen und weiblichen Patienten

#### 4.3.4.2.3 BMI und Eindringtiefe

Im Rahmen der Unabhängigkeitsuntersuchung zwischen den Faktoren **BMI und Eindringtiefe** wurde im Hauptanalysekollektiv ein durchschnittlicher BMI von 23,71 kg/m<sup>2</sup> (Standardabweichung  $\pm 3,65$  kg/m<sup>2</sup>) und eine durchschnittliche Eindringtiefe von 9,72 cm (Standardabweichung  $\pm 3,00$  cm) und ermittelt. Die Ausprägung der Faktoren wurde je Patient gegeneinander aufgetragen (siehe Abbildung 19). Der p-Wert wurde auf  $<0,0001$  bestimmt. Der hochsignifikante p-Wert weist auf einen Zusammenhang zwischen dem BMI und dem Eindringtiefe der Nadel hin in der Richtung, dass bei höherem BMI die Eindringtiefe größer ist.

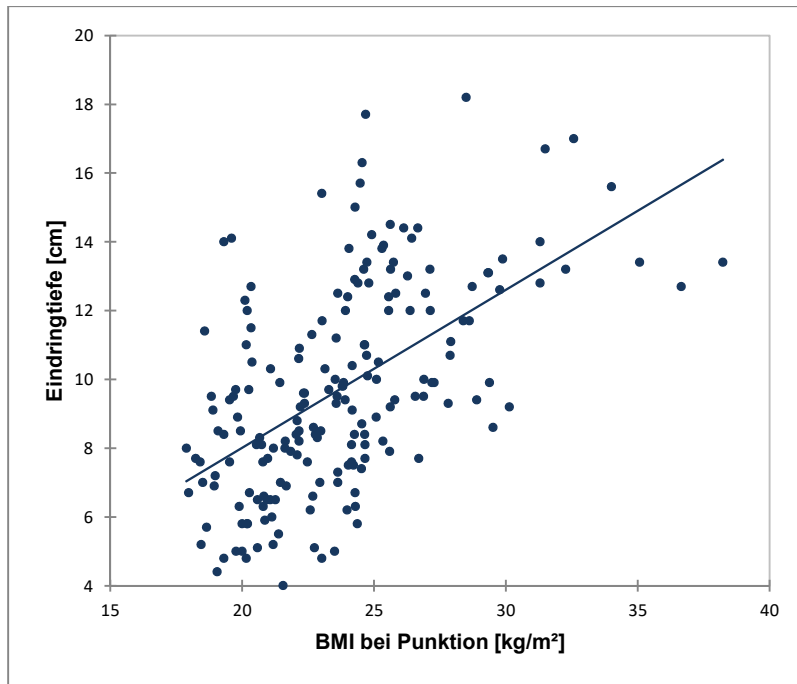


Abbildung 19: BMI und Eindringtiefe bei der Punktion

#### 4.3.4.3 Zusammenfassung: Zusammenhänge zwischen Einfluss- und Zielfaktoren

Tabelle 12 stellt die erhobenen Einflussfaktoren sowie deren Einflüsse auf den Erfolg - definiert durch Auswertbarkeit der gewonnenen Proben und Komplikationen während und nach der Punktion - von CT-gestützten Pankreastransplantatpunktionen dar. Die statistisch hochwahrscheinlichen Assoziationen sind farblich hervorgehoben.

Einflussfaktor	Zielfaktor	
	Auswertbarkeit <i>[Begünstigt den Gewinn auswertbarer Proben]</i>	Komplikationen (in toto) <i>[Begünstigt das Auftreten von Komplikationen]</i>
Geschlecht	statistische Assoziation ( $p < 0,001$ ) <i>Männer</i>	keine statistische Assoziation ( $p=0,094$ ) <i>Tendenz: Männer</i>
Alter	keine statistische Assoziation ( $p=0,159$ ) <i>Tendenz: höheres Alter</i>	keine statistische Assoziation ( $p=0,268$ )
BMI	keine statistische Assoziation	statistische Assoziation

	Zielfaktor	
Einflussfaktor	Auswertbarkeit <i>[Begünstigt den Gewinn auswertbarer Proben]</i>	Komplikationen (in toto) <i>[Begünstigt das Auftreten von Komplikationen]</i>
	(p=0,055) <i>Tendenz: höherer BMI</i>	(p=0,012) <i>höherer BMI</i>
Transplantatalter	Keine statistische Assoziation (p=0,310)	statistische Assoziation (p=0,015) <i>höheres Transplantatalter</i>
Eindringtiefe	keine statistische Assoziation (p=0,554)	keine statistische Assoziation (p=0,070) <i>Tendenz: höhere Eindringtiefe</i>
Nadelstärke	keine statistische Assoziation (p=0,820)	keine statistische Assoziation (p=0,295)
Zugangsweg	keine statistische Assoziation (p=0,085) <i>Tendenz: ventral durchgeführte Punktion</i>	keine statistische Assoziation (p=0,970)
Probenzahl	keine statistische Assoziation (p=0,998)	statistische Assoziation (p=0,037) <i>„viele Proben“</i>
Arzterfahrung	statistische Assoziation (p=0,002) <i>erfahrener Arzt</i>	keine statistische Assoziation (p=0,321)

Tabelle 12: Zusammenhänge zwischen potenziellen Einflussfaktoren und Zielfaktoren

## 5 Diskussion

Bis dato sind Untersuchungen zu Einflüssen auf den Erfolg bei CT-gestützten Pankreastransplantatpunktionen, insbesondere für größere Patientenkollektive, in der klinischen Forschung eine Rarität. Die Transplantation von Pankreata wird nach wie vor selten durchgeführt (20). Die Nachsorge und damit auch die Diagnostik potenzieller Rejektionen mittels Punktion erfolgt dezentral, meist am Transplantationszentrum.

Zwischen diesen unterscheiden sich die Standards der Rejektionsdiagnostik mittels Punktion zum Teil erheblich. Viele Zentren legen beispielsweise wenig Wert auf die Vermeidung transintestinaler Punktionen. In den wenigen Studien, die sich mit den Einflüssen auf den Erfolg bildgebungsgestützter Pankreastransplantatpunktionen beschäftigen, wird zudem meist die Sonographie als Echtzeitverfahren zur Punktionsüberwachung genutzt. Andere häufiger durchgeführte Punktionen, wie z.B. die von Nierentransplantaten, ähneln denen von Pankreastransplantaten zwar ausreichend, um potenzielle Einflüsse zu identifizieren, jedoch nicht, um dort identifizierte Einflüsse direkt zu übertragen (u.A. bedingt durch Unterschiede in Organstruktur, -physiologie, -positionierung und vaskulärem Anschluss).

### **5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse**

In der vorliegenden Studie wurden 259 Fälle, bei denen eine Pankreastransplantatpunktionen zur Diagnostik einer Transplantatrejektion indiziert worden war, retrospektiv untersucht. Das Ziel bestand darin, Einflüsse auf den Erfolg dieser Punktionen – definiert durch den Erhalt histologisch auswertbaren Gewebes und das Ausbleiben von periinterventionellen Komplikationen – zu identifizieren. 227 Punktionen wurden durchgeführt, bei 157 konnte auswertbares Gewebe gewonnen werden, bei 12 traten periinterventionelle Komplikationen auf, von denen 8 als leichte und 4 als schwere Komplikationen gewertet wurden. Bei 188 Punktionen war die Ausprägung aller zu untersuchenden Faktoren bekannt. Die statistischen Untersuchungen zeigten, dass auswertbare Proben häufiger bei männlichen Patienten, bei höherem BMI, bei einer längeren Standzeit des Transplantates und bei der Punktionsdurchführung durch einen erfahrenen Arzt gewonnen wurden. Periinterventionelle Komplikationen traten häufiger bei einem höheren BMI, bei einer längeren Standzeit des Transplantates und bei der Entnahme von 3-4 Proben in einer Punktions Sitzung auf.

### **5.2 Diskussion der Gesamtstudie**

Trotz der geringen Prävalenz von Pankreastransplantaten in der Bevölkerung - und damit auch einer seltenen Indikationsstellung zur Pankreastransplantatpunktion im klinischen Alltag - konnte vor allem durch den langen Betrachtungszeitraum von 16 Jahren eine **aussagekräftige Fallzahl** in die Betrachtungen eingeschlossen werden. Innerhalb des Analysezeitraums wurden die in Abschnitt 3.1 beschriebenen



Punktionsstandards exakt eingehalten und weder bezüglich der verwendeten Materialien noch des Punktionsablaufes modifiziert. Daher sind die eingeschlossenen Punktionen untereinander vergleichbar. Eine weitere Steigerung der Zahl eingeschlossener Fälle über eine multizentrische Analyse war aufgrund großer Differenzen bezüglich des Punktionsprocedures und der damit fehlenden Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen Zentren nicht möglich.

Die Studie zeichnet sich durch eine hohe **Datenqualität** aus. Die Datengenerierung, -erhebung und -dokumentation erfolgte streng standardisiert. Für die Untersuchungen bezüglich der Zusammenhänge zwischen den Faktoren wurden ausschließlich die Punktionen betrachtet, bei denen die Ausprägung aller zu erhebenden Faktoren erhoben werden konnte. Ein Selektionsbias bedingt durch die Nichtbetrachtung der 39 Punktionen, bei denen Daten für die vollständige Erhebung der Ausprägungen aller zu untersuchenden Faktoren fehlten, ist unwahrscheinlich: Die Faktoren Geschlecht, Alter, Auswertbarkeit und Komplikationen konnten für alle 227 Punktionen des Primären Analysekollektivs in ihrer Ausprägung erhoben werden. Bezüglich der relativen Häufigkeiten der einzelnen Ausprägungen der diskreten Faktoren und der Mittelwert, Standardabweichungen und Median der kontinuierlichen Faktoren dieser Gruppe sind das Primäre Analysekollektiv und das Hauptanalysekollektiv vergleichbar.

### **5.3 Diskussion der einzelnen Faktoren**

Der folgende Abschnitt diskutiert die Charakteristika der zu untersuchenden Faktoren dieser Studie bezüglich des Faktordesigns und der aus den Ergebnissen zu extrahierenden Aussagen.

#### **5.3.1 Diskussion der Patientenfaktoren**

Das Ziel der Diskussion der Patientenfaktoren besteht darin, auf Basis der Diskussion der Patientenfaktoren Größen zu identifizieren, die im klinischen Alltag zur präpunktionalen Risikostratifizierung genutzt werden können.

##### **5.3.1.1 Geschlecht**

Der Faktor „Geschlecht“ eignet sich sowohl zur Beschreibung des Patientenkollektivs als auch für Analysen zu potenziellen Einflüssen auf den

Pankreastransplantatpunktionserfolg. Er ist eindeutig in der Definition und robust gegenüber Fehlern bei der Erhebung.

Es konnte eine Assoziation zwischen dem **Geschlecht und der Auswertbarkeit** gezeigt werden; es bestehen Hinweise den häufigeren Gewinn auswertbarer Proben bei der Punktion männlicher Patienten.

Erklärungsansatz: Im männlichen Becken wird die Übersicht nicht durch intraabdominell gelegene Reproduktionsorgane wie im weiblichen Becken erschwert. Zudem ist das Ergebnis ist vor dem Hintergrund eines für die hier analysierten Daten dargestellten Zusammenhangs zwischen männlichem Geschlecht und höherem BMI kritisch zu betrachten. Es besteht die Möglichkeit, dass ein höherer BMI in der Gruppe männlicher Patienten eine verbesserte Auswertbarkeit begünstigt hat.

Des Weiteren konnte eine Tendenz zur Assoziation zwischen dem **Geschlecht und dem Auftreten von Komplikationen** gezeigt werden; es bestehen Hinweise auf das häufigere Auftreten von Komplikationen bei männlichen Patienten.

Erklärungsansatz: Männliche Patienten zeigen möglicherweise ein schlechteres Gesundheitsverhalten als weibliche. Dadurch bedingte Vorerkrankungen könnten die Vulnerabilität gegenüber schädigenden Einflüssen erhöhen. Zudem ist das Ergebnis ist vor dem Hintergrund eines für die hier analysierten Daten dargestellten Zusammenhangs zwischen männlichem Geschlecht und höherem BMI kritisch zu betrachten. Es besteht die Möglichkeit, dass die Komplikationen durch einen höheren BMI begünstigt wurden.

#### **5.3.1.2 Alter**

Der Faktor „Alter“ ist eindeutig in der Definition und fehlerunanfällig in der Erhebung.

Es konnte eine Tendenz zur Assoziation zwischen dem **Alter und der Auswertbarkeit** gezeigt werden; es bestehen Hinweise auf den häufigeren Gewinn auswertbarer Proben bei einem höheren Alter des Patienten.

Erklärungsansatz: Aus klinischer Perspektive ist eine Assoziation zwischen dem Alter des Patienten und dem Gewinn auswertbarer Proben unwahrscheinlich. 50 % der relevanten Punktionen wurden an Patienten zwischen 43 a und 55 a durchgeführt. Die Altersspanne der Patienten, die in die Studie eingeschlossen werden konnten, ist relativ gering. Die angedeutete Assoziation könnte auf einen Selektionsbias zurückzuführen

sein. Zudem ist das Ergebnis vor dem Hintergrund eines für die hier analysierten Daten dargestellten Zusammenhangs zwischen höherem Alter und höherem BMI kritisch zu betrachten. Es besteht die Möglichkeit, dass ein höherer BMI bei älteren Patienten eine verbesserte Auswertbarkeit begünstigt hat.

Zwischen dem **Alter und dem Auftreten von Komplikationen** konnte keine Assoziation gezeigt werden.

Erklärungsansatz: Aus klinischer Perspektive erschien das gehäufte Auftreten von Komplikationen bei höherem Alter wahrscheinlich: Ältere Patienten leiden unter mehr Komorbiditäten, die die Resilienz gegenüber Schäden durch die Punktionen verringern. Eine entsprechende Assoziation hätte möglicherweise gezeigt werden können, wenn Patienten einer größeren Altersspanne die Einschlusskriterien erfüllt hätten.

### 5.3.1.3 BMI

Der BMI der Patienten wurde genutzt, um orientierende Aussagen über den Körperfettanteil zu treffen. In der Auswahl der zu untersuchenden Faktoren wurde er gegenüber dem Taillenumfang (einem präziseren anthropometrischen Parameter zur Körperfettquantifizierung) bevorzugt: Der Taillenumfang wird im klinischen Alltag nicht routinemäßig erfasst und ist daher für retrospektive Analysen nicht zugänglich. Die zur Berechnung des BMI erforderlichen Daten werden hingegen häufig dokumentiert. Zudem ist hier von exzellenter Datenqualität auszugehen: Die zur Bestimmung des BMI erforderlichen Daten werden an der Charité nur dann erfasst, wenn sie von der dokumentierenden Fachkraft zuvor selbst bestimmt und nicht anamnestisch ermittelt wurden.

Es konnte eine Tendenz zur Assoziation zwischen dem **BMI und der Auswertbarkeit** gezeigt werden; es bestehen Hinweise auf den häufigeren Gewinn auswertbarer Proben bei einem höheren BMI.

Erklärungsansatz: Bei einem höheren BMI ist ein höherer Körperfettanteil wahrscheinlich. Damit ist auch die Nachbarschaft von Fettgewebe zum Transplantat wahrscheinlich, wodurch sich das Transplantat bildmorphologisch leichter von der Umgebung abgrenzen lässt.

Des Weiteren konnte eine Assoziation zwischen dem **BMI und dem Auftreten von Komplikationen** gezeigt werden; hier bestehen Hinweise auf das häufigere Auftreten

von Komplikationen bei einem höheren BMI.

Erklärungsansatz: Bei einem höheren BMI ist das Bestehen eines metabolischen Syndroms wahrscheinlicher. Es begünstigt das Auftreten von zahlreichen Folgeschäden, die die Resilienz des Organismus gegen weitere Schädigungen, wie die durch eine Punktion, reduzieren.

#### **5.3.1.4 Transplantatalter**

Der „Transplantatalter“ ist zwar bis dato noch kein im klinischen Alltag genutzter Parameter, bietet jedoch die Vorteile einer eindeutigen Definierbarkeit und einer fehlerunanfälligen Erhebbarkeit. Zudem sind die zur Bestimmung erforderlichen Daten gut verfügbar. Das Untersuchungsdatum war zuverlässig erhebbar, der Transplantationszeitpunkt konnte bei fast 83 % der Punktionen bestimmt werden.

Es konnte keine Assoziation zwischen dem **Transplantatalter und der Auswertbarkeit** gezeigt werden.

Erklärungsansatz: Freie Flüssigkeit oder heilungsassoziierte Schwellungen, die eine verbesserte Abgrenzbarkeit des Transplantates von der Umgebung begünstigen könnten, sind nur in einer kurzen Periode unmittelbar nach Transplantation präsent. In der weiteren Standzeit des Transplantates ergeben sich standardmäßig keine anatomischen Veränderungen, die die Abgrenzung des Transplantates von der Umgebung beeinflussen.

Daneben konnte eine Assoziation zwischen dem **Transplantatalter und dem Auftreten von Komplikationen** gezeigt werden; hier bestehen Hinweise auf das häufigere Auftreten von Komplikationen bei einem höheren Transplantatalter.

Erklärungsansatz: Bei einer längeren Standzeit des Transplantates können mehr Schäden des Organs (z.B. auf Basis chronischer Medikamententoxizität) akkumulieren: Sie können zu einer verminderten Resilienz des Transplantates gegen Schädigungen im Rahmen der Punktion beitragen.

#### **5.3.2 Diskussion der Punktionsfaktoren**

Das Ziel der Diskussion der Punktionsfaktoren besteht darin, konkrete Handlungsempfehlungen für den klinischen Alltag zu entwickeln.

##### **5.3.2.1 Eindringtiefe**

Die Erhebungsvorschriften für die Eindringtiefe der Nadel schützen vor groben Fehlmessungen: Zur Messung der Eindringtiefe war nur die Nutzung der Bilder zulässig, auf denen mindestens die halbe Länge des Nadelschaftes dargestellt war. Darüber wurden die Bilder ausgeschlossen, deren Ebene stark schräg zum Punktionsweg stand. Die auf ihnen gemessene Distanz zwischen Hautoberfläche und Nadelspitze wäre kürzer als der tatsächliche Punktionsweg gewesen.

Zwischen der **Eindringtiefe und der Auswertbarkeit** konnte keine Assoziation gezeigt werden.

Erklärungsansatz: Die Auflösung der CT-Aufnahmen ist tiefenunabhängig. Daher konnten sowohl tiefe als auch oberflächlich liegende Transplantate gezielt anvisiert und punktiert werden.

Es konnte eine Tendenz zur Assoziation zwischen der **Eindringtiefe und dem Auftreten von Komplikationen** gezeigt werden; es bestehen Hinweise auf das häufigere Auftreten von Komplikationen bei einer hohen Eindringtiefe.

Erklärungsansatz: Bei tiefer Lage des Transplantates wurde mehr Gesamtgewebe durchstoßen. Damit steigt die Wahrscheinlichkeit für die Verletzung empfindlicher Strukturen (z.B. kleiner in den CT-Aufnahmen nicht sichtbarer arterieller Gefäße). Zudem ist das Ergebnis ist vor dem Hintergrund eines für die hier analysierten Daten dargestellten Zusammenhangs zwischen höherer Eindringtiefe und höherem BMI kritisch zu betrachten. Es besteht die Möglichkeit, dass die Komplikationen durch einen höheren BMI begünstigt wurden, welcher sich in der Eindringtiefe widerspiegelte.

Für den klinischen Alltag empfiehlt es sich, unabhängig von der erwarteten Eindringtiefe, keine Maßnahmen zur Veränderung der Eindringtiefe der Nadel zu treffen, um den Erfolg von Pankreastransplantatpunktionen zu gewährleisten.

### **5.3.2.2 Nadelstärke**

Der Faktor Nadelstärke ist eindeutig definiert. Die Ermittlung der Nadelstärke aus der Primärquelle garantierte optimale Datenqualität, war jedoch nur für 161 Punktionen möglich (vgl. 4.2.2). Die Nutzung der Sekundärquelle barg das Risiko von Fehlmessung. Dieses Risiko wurde aufgrund der standardisierten Messtechnik (vgl. 3.2.2.2) als so gering bewertet, dass die Sekundärquelle zur Erhebung valider Daten genutzt werden konnte.

Die Nadelstärke erwies sich als potenzieller Einflussfaktor, für den weder bei der **Auswertbarkeit noch beim Auftreten von Komplikation** eine Tendenz oder eine tatsächliche Assoziation gezeigt werden konnte. Die Ergebnisse dieser Studie zur Frequenz vom Gewinn auswertbarer Proben und dem Auftreten von Komplikationen bei verschiedenen Nadelstärken werden durch die nachfolgende Literatur belegt:

- **Auswertbarkeit:** Lee et al. (37) berichten über 42 Pankreastransplantatpunktionen, die zum Teil unter reiner Sonographiekontrolle, zum Teil unter kombiniert Sonographie-CT-Kontrolle durchgeführt wurden. Auswertbare Proben wurden hier mit 18G Nadeln bei 81,48 % (22 von 27 Punktionen) und mit 20G Nadeln bei 86,67 % (13 von 15 Punktionen) gewonnen.
- **Komplikationen:** Klassen et al. (38) berichten über 426 sonographiegestützte Pankreastransplantatpunktionen, die ausschließlich unter Verwendung von 18G Nadeln durchgeführt wurden. Es kam bei 2,82 % der Punktionen (12 von 426 Punktionen) zu Komplikationen, die die hier angewandte Definition nach Gupta et al. (2) für schwere Komplikationen erfüllen.

Bezüglich der Komplikationen ist jedoch folgendes zu beachten: Bei einer Betrachtung der in dieser Arbeit erhobenen Daten jenseits der in dieser Arbeit festgelegten Grenzen für „Signifikanz“ und „Tendenz“, so fällt auf, dass der prozentuale Anteil von Komplikationen in der Gruppe der mit 18G Nadeln durchgeführten Punktionen nahezu doppelt so groß ist wie in der Gruppe der mit 20G Nadeln durchgeführten Punktionen. Daher ist davon auszugehen, dass der fehlende Unterschied zwischen den Gruppen einer geringen Fallzahl geschuldet ist.

Für den klinischen Alltag empfiehlt es sich auf Basis der hier betrachteten Daten, dass der punktierende Arzt die Entscheidung zwischen der Verwendung einer 18G und einer 20G Punktionsnadel frei auf Basis seiner klinischen Expertise trifft.

### **5.3.2.3 Zugangsweg**

Die grobe und lagebezogene Unterscheidung der möglichen Zugangswege liefert aufgrund der hohen Sicherheitsstandards der Charité (Punktionsabbruch bei Unmöglichkeit der Etablierung eines darmschlingenfreien Punktionsweges) für die Testung auf Einflüsse auf den Pankreastransplantatpunktionserfolg nutzbare

Ergebnisse. Bei weniger hohen Sicherheitsstandards hätte stattdessen zumindest für die ventrale Punktion die Art des durchstochenen Gewebes erfasst werden müssen (Bindegewebe, Muskulatur, Intestinum).

Es konnte eine Tendenz zur Assoziation zwischen dem **Zugangsweg und der Auswertbarkeit** gezeigt werden; es bestehen Hinweise auf häufigeren Gewinn auswertbarer Proben bei Punktionen von ventral.

Erklärungsansatz: Die Punktion von ventral ist das Standardprocedere. Ein dorsaler bzw. lateraler Punktionsweg wurde nur etabliert, wenn das Transplantat ohnehin schlecht zugänglich war. Diese Maßnahme konnte die ungünstige Lage oder Darstellbarkeit möglicherweise häufig nicht ausreichend kompensieren. Ist ein nicht-ventraler Punktionsweg erforderlich, lassen die anatomischen Gegebenheiten zudem oft nur ein enges Punktionsfenster zu, was den Zugang zum Transplantat weiter erschwert.

Zwischen dem **Punktionsweg und dem Auftreten von Komplikationen** konnte keine Assoziation gezeigt werden.

Erklärungsansatz: Die fehlende Differenz zwischen der komplikationsbehafteten und der komplikationsfreien Gruppe lässt sich durch die strengen Voraussetzungen zum Beginn der Punktion erklären, welche besagen, dass bei potenzieller Überlagerung des Transplantates durch Darmschlingen die Punktion vor dem Einstich abgebrochen wird.

Für den klinischen Alltag empfiehlt es sich, dass der punktierende Arzt den Zugangsweg auf Basis seiner klinischen Expertise frei wählt.

#### **5.3.2.4 Probenzahl**

Der Faktor „Probenzahl“ ist klar definiert. Bei Erhebung aus der Primärquelle ist mit validen Ergebnissen zu rechnen. Die Nutzung der Sekundärquelle zur Gewinnung von Daten gleicher Qualität ist möglich, da im Einschlusszeitraum an der Charité die Speicherung der Untersuchungsbilder automatisiert und standardisiert direkt im Anschluss an die Untersuchung erfolgte. Das Nichtmitzählen einer gewonnenen Probe aufgrund von fehlenden Einzelbildern oder einzelnen fluoroskopischen Serien in einer Untersuchung, ist daher unwahrscheinlich.

Zwischen der **Probenzahl und der Auswertbarkeit** konnte keine Assoziation gezeigt werden.

Erklärungsansatz: Bei der Verwendung von Coaxialnadeln wurde nach deren Erstpositionierung für die Entnahme von mehr als einer Probe kein komplett neuer Stichkanal etabliert, sondern die Nadeln nur teilweise zurückgezogen und neu ausgerichtet. So blieb die Punktion auch bei der Entnahme mehrerer Proben grob auf ein mehr oder weniger gut zur Gewebegewinnung geeignetes Areal begrenzt.

Es konnte eine Assoziation zwischen der **Probenzahl und dem Auftreten von Komplikationen** gezeigt werden; es bestehen Hinweise darauf, dass bei der Entnahme von vielen (3-4) Proben häufiger Komplikationen auftreten.

Erklärungsansatz: Bei der Entnahme von mehreren Proben kommt es zu einer insgesamt geringfügigen, aber dennoch größeren Gewebeschädigung als bei der Entnahme von wenigen Proben.

Sonderfall: Betrachtung einer Punktion ohne Gewinnung einer Probe. Im Rahmen der Datenauswertung wurde eine Punktion mit dem Einbringen einer Nadel in den Patientenkörper, jedoch ohne Gewinnung einer Probe, respektive ohne Auslösen des Schnittmechanismus der Biopsienadel und damit auch ohne Verletzung des Pankreastransplantates, mitbetrachtet. Bei denen in dieser Studie betrachteten Punktionen konnten nur schwere Komplikationen registriert werden, welche mit Verletzungen des Transplantatpankreas, nicht jedoch mit der Schädigung nicht-pankreatischer Strukturen, einhergingen (am ehesten dank der strengen, bereits beschriebenen Sicherheitsvorkehrungen). Damit lässt sich für die beschriebene „Leerpunktion“ ein geringeres Sicherheitsrisiko annehmen und die Betrachtung der genannten Punktion im Rahmen der Komplikationen muss kritisch bewertet werden. Letztendlich wurde jedoch die Entscheidung zur Einbeziehung von „Leerpunktionen“ in die Auswertungen getroffen, da auch bei optimalen Sicherheitsvorkehrungen ein Risiko für potenziell schwere Komplikationen bei jeglicher invasiven Prozedur besteht.

Auf Basis der Resultate dieser Studie empfiehlt es sich für den klinischen Alltag, in einer Punktionssitzung maximal 2 Proben zu entnehmen. Die Entscheidung zwischen der Entnahme von 1 oder 2 Proben obliegt dem punktierenden Arzt.

### **5.3.2.5     Arzterfahrung**



Aufgrund des reinen Orientierungscharakters dieser Studie bezüglich möglicher Zusammenhänge von Arzterfahrung und Auswertbarkeit bzw. Komplikationen wurde die grobe Unterscheidung zwischen „erfahren“ und „unerfahren“ angewendet, statt eine feinere Einteilung zu nutzen, die die Lernkurve der Punktierenden präziser abbilden würde. Die Faktorausprägung „erfahren“ wurde so definiert, dass sowohl Erfahrungen mit Pankreastransplantatpunktionen im Speziellen als auch Abdominalpunktionen im Allgemeinen berücksichtigt wurden.

Es konnte eine Assoziation zwischen der **Arzterfahrung und der Auswertbarkeit** gezeigt werden; es bestehen Hinweise auf den häufigeren Gewinn auswertbarer Proben beim Bestehen von Punktionserfahrung. Erklärungsansatz: Bei häufiger Durchführung von Punktionen gewinnt der Punktierende Übung in der optischen Abgrenzung der Zielstruktur vom Umgebungsgewebe und der Handhabung des Instrumentariums.

Zwischen der **Arzterfahrung und dem Auftreten von Komplikationen** konnte keine Assoziation gezeigt werden. Erklärungsansatz: Sämtliche Punktionen wurden durch Radiologen, die weiterbildungsbedingt mit der Interpretation von CT-Bildern vertraut sind, durchgeführt. Die bildgebende Überwachung erfolgte in Echtzeit, in hoher Auflösung und in einer stabilen transversalen Ebene, was die Übersicht erleichterte. Selbst wenn dem Punktierenden in Bezug auf die Probengewinnung die Erfahrung fehlte, so konnte er die Punktionsnadel sicher an potenziell komplikationsverursachenden Strukturen vorbei manövrieren.

Für den klinischen Alltag empfiehlt es sich, CT-gestützte Pankreastransplantatpunktionen nur von erfahrenen radiologischen Ärzten (mindestens 2a Punktionserfahrung, mindestens 100 bildgebungsgestützte abdominelle Punktionen selbständig durchgeführt) vornehmen zu lassen, um den Erfolg der Punktionen zu gewährleisten.

### **5.3.3 Diskussion der Zielfaktoren**

Im nachfolgenden Abschnitt gilt es, die Zielfaktoren „Auswertbarkeit“ und „Komplikationen“ im Hinblick auf die genutzte Methodik zur Erhebung und die Bedeutung der Ergebnisse für den klinischen Alltag zu diskutieren.

### **5.3.3.1 Auswertbarkeit**

Der Faktor „Auswertbarkeit“ eignet sich als Ziefaktor: zum einen lässt er sich im klinischen Alltag eindeutig bestimmen (die Probe ist Auswertbar „ja“ oder „nein“). Zum anderen war die Sicherheit der Determinierung (Fehlerquote bei der pathologischen Bestimmung) durch die umfangreiche Erfahrung des pathologischen Teams der Charité - gegeben.

Die Gesamtquote für den Gewinn auswertbarer Proben ist hoch. Kitada et al. (55) berichten bei der Probengewinnung via Laparotomie über eine Erfolgsrate von 84,62 % (11 von 13 Biopsien). Dies belegt, dass der Einsatz deutlich invasiverer Methoden zur Probengewinnung kaum mehr auswertbare Punktionen erbringt.

Die Resultate dieser Studie zeigen, dass die nach den Standards der Charité durchgeführte CT-gestützte Pankreastransplantatpunktionen gut geeignet sind, um für die Rejektionsdiagnostik aussagekräftiges Gewebe zu gewinnen.

### **5.3.3.2 Komplikationen**

Auf Grund der engmaschigen und langfristigen Nachbetreuung der Patienten, sowie des etablierten Dokumentationsstandards an der Charité war die Erfassung auch geringer Komplikationen (z.B. Hämatome ohne Interventionsbedarf oder Nachblutung) gewährleistet. Des Weiteren wurde durch die studienbedingte Festlegung der Nutzung von zwei Primärquellen das Risiko der Nichtermittlung erfasster Komplikationen reduziert. Die Qualität der Datenlage ist somit als hoch einzustufen und erlaubt es, die niedrige Anzahl der ermittelten Komplikationen als valide zu betrachten.

Eine allgemein anerkannte Definition und Klassifizierung für periinterventionelle Komplikationen speziell bei Pankreastransplantatpunktionen existiert bis dato nicht. Die in dieser Arbeit angewandte Differenzierung („leicht“ und „schwer“) ist hilfreich für die deskriptive Statistik, konnte - bedingt durch die geringe Gesamtmenge der Komplikationen - jedoch nicht zur deduktiven Auswertung herangezogen werden.

Die Raten der Komplikationen (in toto) und insbesondere der schweren Komplikationen sind sehr niedrig. Die Ursache hierfür ist in den Sicherheitsstandards der Charité zu finden: Punktionen werden ausschließlich von Radiologen in eingespielten Teams mit

erfahrenen Radiologisch-Technischen Assistenten durchgeführt. Bei voraussehbarem Risiko einer Darmperforation wird die Punktion umgehend abgebrochen.

Eine von Aideyan et al. (56) durchgeführte Studie betrachtete ebenfalls unter CT-Kontrolle durchgeführte Pankreastransplantatpunktionen. Die Rate schwerer Komplikationen lag bei 3,17 % (2 von 63 Punktionen), die Gesamtkomplikationsrate bei 11,11 % (7 von 63 Punktionen). Atwell et al. (57) berichten von 232 sonographiegestützten Pankreastransplantatpunktionen, bei denen es bei 2,59 % der Punktionen (6 von 232 Punktionen) zu „schweren Komplikationen“ (gemäß der in dieser Arbeit gültigen Definition) kam.

Die publizierten Daten bestätigen die Größenordnung der in dieser Studie gewonnenen Ergebnisse; die Komplikationsrate an der Charité ist dennoch tendenziell niedriger.

Die Resultate dieser Studie zeigen, dass die nach den Standards der Charité durchgeführten Pankreastransplantatpunktionen selten zu Komplikationen und sehr selten zu schweren Komplikationen führen.

#### **5.4 Conclusio**

Die nach den Standards der Charité durchgeführte CT-gestützte Pankreastransplantatpunktion hat sich für das Gewinnen von aussagekräftigen Proben zur Rejektionsdiagnostik als zuverlässiges und dabei sehr komplikationsarmes Verfahren erwiesen.

Die hier analysierten Daten weisen darauf hin, dass das **Gewinnen von aussagekräftigen Proben** bei männlichen Patienten und einer umfassenden Punktionsvorerfahrung des punktierenden Arztes begünstigt ist. Die Daten belegen ferner, dass das Auftreten periinterventioneller **Komplikationen** bei Patienten mit erhöhtem BMI, einer längeren Standzeit des Transplantats sowie der Entnahme einer höheren Probenzahl (3-4 Proben) in einer Punktions Sitzung erhöht ist. Die Daten haben keinen Hinweis auf Zusammenhänge zwischen dem **Gewinnen von aussagekräftigen Proben** und dem Alter des Patienten, seinem BMI, der Standzeit des Transplantates, der Eindringtiefe der Nadel, dem Punktionsweg und der Anzahl der gewonnenen Proben ergeben. Des Weiteren ergaben sie keinen Anhalt für einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten periinterventioneller Komplikationen und dem Geschlecht des

Patienten, seinem Alter, der Eindringtiefe der Nadel, dem Punktionsweg und der Punktionserfahrung des punktierenden Arztes.

Für den klinischen Alltag ergibt sich als Empfehlung:

- Beibehalten des an der Charité etablierten Punktionsprocedures für die Durchführung einer Pankreastransplantatpunktion zur Rejektionsdiagnostik.
- Durchführung der Punktion durch einen für abdominelle Punktionen möglichst erfahrenen Radiologen
- Entnahme von maximal 2 Proben. Die Entscheidung zwischen der Entnahme von 1 oder 2 Proben sowie die Verwendung einer Nadel mit einer Stärke von 18G oder 20G obliegt dem punktierenden Arzt.

# Literaturverzeichnis

1. **Bady P, Thiel R, Steffen I, Gebauer B, Lopez Hänninen E, Kahl A, Denecke T.** WISS 209.1 Einflussfaktoren auf Komplikations- und Erfolgsrate bei CT-gestützten Pankreastransplantatbiopsien. *Fortschr Röntgenstr.* 2018; 190: S25-S26.
2. **Gupta S, Wallace MJ, Cardella JF, Kundu S, Miller DL, Rose SC und Committee., Society of Interventional Radiology Standards of Practice.** Quality Improvement Guidelines for Percutaneous Needle Biopsy. *J Vasc Interv Radiol.* 2010 Jul;21(7):969-75.
3. **Kelly WD, Lillehei RC, Merkel FK, Idezuki Y, Goetz FC.** Allotransplantation of the pancreas and duodenum along with the kidney in diabetic nephropathy. *Surgery.* 1967 Jun;61(6):827-37.
4. Mel & Enid Zuckerman College of Public Health. [Online] The University of Arizona, 2015. [Zitat vom: 10. Oktober 2016.] <https://publichealth.arizona.edu/research-project/international-pancreas-transplant-registry>.
5. **Tondolo V, Manunza R, Pellegrino RA, Zamboni F.** Pancreas Transplantation: Small-Center Experience in Type 1 Diabetes Mellitus in a High-Incidence Region. *Transplant Proc.* 2015 Sep;47(7):2169-72.
6. **Martins L, Henriques AC, Dias L, Pedroso S, Almeida M, Santos J, Dores J, Almeida R, Cabrita A, Teixeira M.** One hundred eleven simultaneous pancreas-kidney transplantations: 10-year experience from a single center in Portugal. *Transplant Proc.* 2011 Jan-Feb;43(1):205-8.
7. **Dholakia S, Mittal S, Quiroga I, Gilbert J, Sharples EJ, Ploeg RJ, Friend PJ.** Pancreas Transplantation: Past, Present, Future. *Am J Med.* 2016 Jul;129(7):667-73.
8. **Chan CM, Chim TM, Leung KC<sup>1</sup>, Tong CH, Wong TF, Leung GK.** Simultaneous pancreas and kidney transplantation as the standard surgical treatment for diabetes mellitus patients with end-stage renal disease. *Hong Kong Med J.* 2016 Feb;22(1):62-9.
9. **Kaufman DB, Sutherland DE.** Simultaneous pancreas-kidney transplants are appropriate in insulin-treated candidates with uremia regardless of diabetes type. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011 May;6(5):957-9.
10. **Mehrabi A, Golriz M, Adili-Aghdam F, Hafezi M, Ashrafi M, Morath C, Zeier M, Hackert T, Schemmer P.** Expanding the indications of pancreas transplantation alone. *Pancreas.* 2014 Nov;43(8):1190-3.
11. **Lo DJ, Sayed BA, Turgeon NA.** Pancreas transplantation in unconventional recipients. *Curr Opin Organ Transplant.* 2016 Aug;21(4):393-8.
12. **O'Malley RB, Moshiri M, Osman S, Menias CO, Katz DS.** Imaging of Pancreas Transplantation and Its Complications. *Radiol Clin North Am.* 2016 Mar;54(2):251-66.
13. **Bazerbachi F, Selzner M, Marquez MA, Norgate A, McGilvray ID, Schiff J, Cattral MS.** Pancreas-after-kidney versus synchronous pancreas-kidney transplantation: comparison of intermediate-term results. *Transplantation.* 2013 Feb 15;95(3):489-94.
14. **Humar A, Ramcharan T, Kandaswamy R, Matas A, Gruessner RW, Gruessner AC, Sutherland DE.** Pancreas after kidney transplants. *Am J Surg.* 2001 Aug;182(2):155-61.
15. **Gruessner RW, Gruessner AC.** Pancreas transplant alone: a procedure coming of age. *Diabetes Care.* 2013 Aug;36(8):2440-7.
16. **Sollinger HW, Odorico JS, Knechtle SJ, D'Alessandro AM, Kalayoglu M, Pirsch JD.** Experience with 500 simultaneous pancreas-kidney transplants. *Ann Surg.* 1998 Sep;228(3):284-96.

17. **El-Hennawy H, Stratta RJ, Smith F.** Exocrine drainage in vascularized pancreas transplantation in the new millennium. *World J Transplant.* 2016 Jun 24;6(2):255-71.
18. **Rogers J, Farney AC, Orlando G, Farooq U, Al-Shraideh Y, Stratta RJ.** Pancreas transplantation with portal venous drainage with an emphasis on technical aspects. *Clin Transplant.* 2014 Jan;28(1):16-26.
19. **Gruessner AC.** 2011 update on pancreas transplantation: comprehensive trend analysis of 25,000 cases followed up over the course of twenty-four years at the International Pancreas Transplant Registry (IPTR). *Rev Diabet Stud.* 2011 Spring;8(1):6-16.
20. **Dean PG, Kukla A, Stegall MD, Kudva YC.** Pancreas transplantation. *BMJ.* 2017 Apr 3;357:j1321.
21. **Dholakia S, Oskrochi Y, Easton G, Papalois V.** Advances in pancreas transplantation. *J R Soc Med.* 2016 Apr;109(4):141-6.
22. **Nadalin S, Girotti P, Königsrainer A.** Risk factors for and management of graft pancreatitis. *Curr Opin Organ Transplant.* 2013 Feb;18(1):89-96.
23. **Drachenberg CB, Papadimitriou JC, Farney A, Wiland A, Blahut S, Fink JC, Philosophe B, Schweitzer E, Lal T, Anderson L, Bartlett ST.** Pancreas transplantation: the histologic morphology of graft loss and clinical correlations. *Transplantation.* 2001 Jun 27; 71:: 1784-1791.
24. **Issa N, Amer H, Dean PG, Kremers WK, Kudva YC, Rostambeigi N, Cosio FG, Larson TS, Habermann TM, Stegall MD, Griffin MD.** Posttransplant lymphoproliferative disorder following pancreas transplantation. *Am J Transplant.* 2009 Aug;9(8):1894-902.
25. Graft Rejection. *MeSH Database.* [Online] National Center for Biotechnology Information, 1973 (1971). [Zitat vom: 18. Januar 2018.] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/?term=graft+rejection>.
26. **Klassen DK, Hoen-Saric EW, Weir MR, Papadimitriou JC, Drachenberg CB, Johnson L, Schweitzer EJ, Bartlett ST.** Isolated pancreas rejection in combined kidney pancreas transplantation. *Transplantation.* 1996 Mar 27;61(6):974-7.
27. **Meirelles Júnior RF, Salvalaggio P, Pacheco-Silva A.** Pancreas Transplantation: Review. *Einstein (Sao Paulo).* 2015 Apr-Jun;13(2):305-9.
28. **Redfield RR, Kaufman DB, Odorico JS.** Diagnosis and Treatment of Pancreas Rejection. *Curr Transplant Rep.* 2015;2(2):169-175.
29. **Wong JJ, Krebs TL, Klassen DK, Daly B, Simon EM, Bartlett ST, Grumbach K, Drachenberg CB.** Sonographic evaluation of acute pancreatic transplant rejection: morphology-Doppler analysis versus guided percutaneous biopsy. *AJR Am J Roentgenol.* 1996 Apr;166(4):803-7.
30. **Tolat PP, Foley WD, Johnson C, Hohenwarter MD, Quiroz FA.** Pancreas transplant imaging: how I do it. *Radiology.* 2015 Apr;275(1):14-27.
31. **Moulton JS, Munda R, Weiss MA, Lubbers DJ.** Pancreatic transplants: CT with clinical and pathologic correlation. *Radiology.* 1989 Jul;172(1):21-6.
32. **Kuo PC, Johnson LB, Schweitzer EJ, Klassen DK, Hoehn-Saric EW, Weir MR, Drachenberg CB, Papadimitriou JC, Bartlett ST.** Solitary pancreas allografts. The role of percutaneous biopsy and standardized histologic grading of rejection. *Arch Surg.* 1997 Jan;132(1):52-7.

33. **Margreiter C, Pratschke J, Margreiter R.** Immunological monitoring after pancreas transplantation. *Curr Opin Organ Transplant.* 2013 Feb;18(1):71-5.
34. **Bernardino M, Fernandez M, Neylan J, Hertzler G, Whelchel J, Olson R.** Pancreatic transplants: CT-guided biopsy. *Radiology.* 1990 Dec;177(3):709-11.
35. **West M, Gruessner RW.** Laparoscopic biopsy after pancreaticoduodenal transplantation. A first report. *Transplantation.* 1996 Dec 15;62(11):1684-7.
36. **Allen PD, Wilson TG, Grierson JM, Greenberg ML, Earl MJ, Stewart JH, Little JM, Chapman JR.** Percutaneous pancreas transplant fine needle aspiration and needle core biopsies are useful and safe. *Transplant Proc.* 1990 Apr;22(2):663-4.
37. **Lee BC, McGahan JP, Perez RV, Boone JM.** The role of percutaneous biopsy in detection of pancreatic transplant rejection. *Clin Transplant.* 2000 Oct;14(5):493-8.
38. **Klassen DK, Weir MR, Cangro CB, Bartlett ST, Papadimitriou JC, Drachenberg CB.** Pancreas allograft biopsy: safety of percutaneous biopsy-results of a large experience. *Transplantation.* 2002 Feb 27;73(4):553-5.
39. **Malek SK, Potdar S, Martin JA, Tublin M, Shapiro R, Fung JJ.** Percutaneous ultrasound-guided pancreas allograft biopsy: a single-center experience. *Transplant Proc.* 2005 Dec;37(10):4436-7.
40. **Romero C, Silva J, Gallo A, Dalurzo L, Ducrey G.** Percutaneous ultrasound-guided pancreas allograft biopsy: a secure procedure. *Acta Gastroenterol Latinoam.* 2014;44(3):229-32.
41. *Grundsätze der Medizinischen Fakultät Charité zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis, 2001.* (accessed July 16, 2014, at <http://www.charite.de/klinphysio/paragraphen/gutepraxis-all.pdf>) : s.n.
42. **Drachenberg CB, Papadimitriou JC, Klassen DK, Racusen LC, Hoehn-Saric EW, Weir MR, Kuo PC, Schweitzer EJ, Johnson LB, Bartlett ST.** Evaluation of pancreas transplant needle biopsy: reproducibility and revision of histologic grading system. *Transplantation.* 1997 Jun 15;63(11):1579-86.
43. **Zhu MS, Chen JZ, Xu AP.** Factors that can minimize bleeding complications after renal biopsy. *Int Urol Nephrol.* 2014 Oct;46(10):1969-75.
44. **Peters B, Andersson Y, Stegmayr B, Mölne J, Jensen G, Dahlberg P, Holm-Gunnarsson I, Ekberg J, Bjurström K, Haux SB, Hadimeri H.** A study of clinical complications and risk factors in 1,001 native and transplant kidney biopsies in Sweden. *Acta Radiol.* 2014 Sep;55(7):890-6.
45. **Gallego Ferrero P, Crespo Del Pozo J.** Imaging in pancreas transplantation complications: Temporal classification. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2018 May 28.
46. **Gómez Veiga F, Chantada Abal V, Picallo Sánchez J, García Buitrón J, Alonso Hernández A, Vázquez Martull E, González Martín M.** Echo-guided biopsy in renal transplant. *Arch Esp Urol.* 1993 Mar;46(2):133-7.
47. **Peters B, Mölne J, Hadimeri H, Hadimeri U, Stegmayr B.** Sixteen Gauge biopsy needles are better and safer than 18 Gauge in native and transplant kidney biopsies. *Acta Radiol.* 2017 Feb;58(2):240-248.
48. **Kramer BA, Whelan CM, Vestal JC, Schwartz BF.** Increasing the number of biopsy cores before renal cryoablation increases the diagnostic yield. *J Endourol.* 2009 Feb;23(2):283-6.
49. **Mueller M, Mason RA, Kratzer W, Oeztuerk S, Haenle MM.** Sonographically guided puncture of the pancreas: incidence of complications, and risk factors. *J Med Ultrason (2001).* 2013 Jan;40(1):19-26.

50. **Esposito V, Mazzon G, Baiardi P, Torreggiani M, Semeraro L, Catucci D, Colucci M, Mariotto A, Grosjean F, Bovio G, Esposito C.** Safety and adequacy of percutaneous kidney biopsy performed by nephrology trainees. *BMC Nephrol.* 2018 Jan 15;19(1):14.
51. *Microsoft Excel 2016.* Redmond, Washington, USA : Microsoft Corporation, 2016.
52. **Trampisch HJ, Windeler J.** *Medizinische Statistik.* Berlin, Heidelberg : Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, 1997. 3-540-62218-7.
53. Body Mass Index. *MeSH Term Search* . [Online] [Zitat vom: 12. 08 2018.] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68015992>. MeSH Unique ID: D015992.
54. **Flier JS, Maratos-Flier E.** Adipositas. [Buchverf.] Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J, Longo DL. *Harrisons Innere Medizin.* 18. Auflage. Berlin : ABW Wissenschaftsverlag, 2012, Bd. 1, 77, S. 665-72.
55. **Kitada H, Sugitani A, Okabe Y, Doi A, Nishiki T, Miura Y, Kurihara K, Tanaka M.** Availability of pancreatic allograft biopsies via a laparotomy. *Transplant Proc.* 2009 Dec;41(10):4274-6.
56. **Aideyan OA, Schmidt AJ, Trenkner SW, Hakim NS, Gruessner RW, Walsh JW.** CT-guided percutaneous biopsy of pancreas transplants. *Radiology.* 1996 Dec;201(3):825-8.
57. **Atwell TD, Gorman B, Larson TS, Charboneau JW, Ingalls Hanson BM, Stegall MD.** Pancreas transplants: experience with 232 percutaneous US-guided biopsy procedures in 88 patients. *Radiology.* 2004 Jun;231(3):845-9.



## **Eidesstattliche Versicherung**

„Ich, Patricia Désirée Bady, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Einflussfaktoren auf Auswertbarkeit und Komplikationen bei CT-gestützten Pankreastransplantatpunktionen“ 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 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.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/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](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

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

Datum

Unterschrift

## **Anteilserklärung an erfolgten Publikationen**

Teile der Monographie wurden bereits publiziert, sie sind im Vorwort nach dem Deckblatt angegeben.

Patricia Désirée Bady hatte Anteil an der folgenden Publikation:

Bady P, Thiel R, Steffen I, Gebauer B, Lopez Hänninen E, Kahl A, Denecke T. WISS 209.1 Einflussfaktoren auf Komplikations- und Erfolgsrate bei CT-gestützten Pankreastransplantatbiopsien. Fortschr Röntgenstr. 2018; 190: 25s-26s.

Der Anteil der Doktorandin bestand in der Erhebung der vorgestellten Daten, der Abstrakt-Erstellung und der Präsentation als Vortrag auf dem 99. Deutschen Röntgenkongress in Leipzig, 09.05-12.05.2018, in der Session Interventionelle Radiologie IV - Biopsien und Punktionstechniken.

---

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

---

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

# Lebenslauf

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









## Vollständige Publikationsliste

- **Einflussfaktoren auf Komplikations- und Erfolgsrate bei CT-gestützten Pankrestransplantatbiopsien**

(Abstract und Vortrag)

Präsentiert auf dem 99. Deutschen Röntgenkongress in Leipzig, 09.05-12.05.2018, in der Session Interventionelle Radiologie IV - Biopsien und Punktionstechniken (1)

**Die bis hier aufgeführte Publikationsliste entspricht dem Stand zum Zeitpunkt vor der ersten Einreichung im Rahmen des Promotionsverfahrens (Juni 2020). Folgende Veröffentlichungen der Doktorandin kamen im Verlauf hinzu:**

- **CT fluoroscopy-guided pancreas transplant biopsies: a retrospective evaluation of predictors of complications and success rates**

(Artikel)

Uli Fehrenbach, Regina Thiel, Patricia-Desiree Bady, Timo A. Auer, Andreas Kahl, Dominik Geisel, Enrique Lopez Hänninen, Robert Öllinger, Johann Pratschke, Bernhard Gebauer, Timm Denecke

First published: 19 February 2021

Epub 2021 Mar 13.

Transpl Int 2021 May;34(5):855-864.



## **Danksagung**

Mein Dank gilt PD Dr. med Timm Denecke für die Überlassung des Themas sowie die Betreuung im Rahmen meiner Forschungstätigkeit.

Des Weiteren danke ich Dr. med Regina Thiel für die methodische Einweisung für Durchführung und Auswertung sowie Ingo Steffen für die Unterstützung der statistischen Auswertung.

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern Dr. Mónica Graciela Unger-Bady und Dr. Peter Bady, meiner Großmutter Romy Wechsberg de Unger sowie meinem Partner Christoph Katzer, die mich im Rahmen meiner Dissertationsarbeit moralisch unterstützt und begleitet haben.