

Aus der Klinik für Chirurgie der Universität zu Lübeck

Direktor: Prof. Dr. Tobias Keck

**Risikostratifizierung für postoperative Pankreasfisteln nach
Pankreatoduodenektomie anhand des klinischen Registers
StuDoQ|Pankreas der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und
Viszeralchirurgie**

zur Erlangung der Doktorwürde der Universität zu Lübeck

Aus der Sektion Medizin

vorgelegt von

Ekaterina Stoycheva Petrova

aus Blagoevgrad

Lübeck 2017

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Ulrich Wellner
2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Univ. Raschidoddon Hoda

Tag der mündlichen Prüfung: 29.10.2018

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 29.10.2018

-Promotionskommission der Sektion Medizin-

1. Einleitung und Fragestellung	1
1.1. Struktur von DGAV StuDoQ Pankreas	1
1.2. Pankreatoduodenektomie	2
1.3. Postoperative Pankreasfistel	5
1.3.1. Definition und Klassifikation	5
1.3.2. Natürlicher Verlauf der POPF	7
1.3.3. Risikofaktoren und prognostische Parameter für POPF nach Pankreatoduodenektomie	8
1.4. Risikoprädiktion	11
1.4.1. Risikoprädiktion für POPF	12
1.5. Fragestellung	15
2. Methoden	16
2.1. Studiendesign	16
2.2. Genehmigung durch DGAV und Ethikvotum	16
2.3. Software	16
2.4. Patientenkollektiv	17
2.5. Definition des Datensatzes	17
2.5.1. Fallselektion und Anonymisierung	17
2.5.2. Selektion der Parameter	17
2.5.3. Plausibilitätsprüfung	18
2.5.4. Sekundäre Parameter	18
2.6. Teilung des Datensatzes	19
2.7. Deskriptive Statistik	19
2.8. Sekundäre Variablenselektion und -transformation	20
2.9. Missing Data Analyse	20
2.9.1. Deskriptive Analyse	20
2.9.2. Missing Data Prozesse	20
2.9.3. Multiple Imputation	21
2.10. Univariate Analyse	22
2.11. Adaptierte Risk Scores für POPF	23
2.11.1. Adaptierter Risk Score nach Vollmer	23
2.11.2. Adaptierter Risk Score nach Baker	24
2.11.3. Konfidenzintervalle und Evaluation	24
2.11.4. Validierung	25
2.12. StuDoQ Pankreas basiertes Elastic Net Modell zur POPF- Risikoprädiktion	26
2.12.1. Modellbildung	26

2.12.2. Modell-Evaluation	27
2.12.3. Validierung	27
2.12.4. Sensitivitätsanalyse für NMAR	28
3. Ergebnisse	29
3.1. Plausibilitätsprüfung	29
3.2. Deskriptive Statistik	31
3.2.1. Modellierungsdatensatz	31
3.2.2. Validierungsdatensatz	31
3.3. Sekundäre Selektion und Transformation von Variablen	32
3.4. Missing Data Analyse	33
3.5. Univariable Analyse	34
3.6. Adaptierte Scores nach Vollmer und Baker	38
3.7. Elastic Net Modell	40
3.7.1. Parameterselektion	40
3.7.2. Modellgleichung	40
3.7.3. Modellevaluation	41
3.7.4. Sensitivitätsanalyse für NMAR	41
3.8. Validierung und Vergleich der Modelle	42
4. Diskussion	43
4.1. Adaptierte Scores nach Baker und Vollmer	44
4.2. Elastic Net Modell für POPF Prädiktion	46
4.2.1. Modellparameter	47
4.2.2. Modell Performance, Validierung und Testung	51
4.2.3. Vergleich der Modelle	52
4.3. Datenqualität: Plausibilität, Validität, Vollständigkeit	54
4.4. Fazit	55
5. Zusammenfassung	57
6. Literaturverzeichnis	58
7. Anhänge	65
7.1. Anhang A: Datentabellen	67
7.2. Anhang B: Imputationsvalidierung	80
7.3. Anhang C: Ethikvotum	80
8. Danksagung	83
9. Lebenslauf	84

Abkürzungsverzeichnis:

A.	Arteria
Abb.	Abbildung
AP	alkalische Phosphatase
ASA	American Society of Anesthesiologists
ASS	Acetylsalicylsäure
AUC	Fläche unter der Kurve (Englisch: area under the curve)
BDA	biliodigestive Anastomose (Englisch: bile duct anastomosis)
BMI	Body Mass Index
bzw.	Beziehungsweise
CDC	Clavien- Dindo-Classification
CP	chronische Pankreatitis
COPD	chronische obstruktive Lungenerkrankung (Englisch: chronic obstructive pulmonary disease)
CRP	C-reaktives Protein
DBDC	Distales Gallengangskarzinom (Englisch: distal bile duct carcinoma)
DGAV	Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie
DGE	verzögerte Magenentleerung (Englisch: delayed gastric emptying)
d.h.	das heißt

DHC	Ductus hepatocholedochus
ERCP	endoskopische retrograde Cholangiopankreatographie
EUS	Endosonographie
γ-GT	γ- Glutamyltransferase
GE	Gastroenterostomie
IDDM	Insulin-abhängiger Diabetes mellitus (Englisch: insulin dependent diabetes mellitus)
IPMN	intraduktale papillär-muzinöse Neoplasie
ISGPS	International Study Group of Pancreatic Surgery
J	Jahr
Kap.	Kapitel
Lig.	Ligamentum
KHK	koronare Herzkrankheit
MCN	muzinös-zystische Neoplasie
MDS	Modellierungsdatensatz
MPD	Hauptpankreasgang (Englisch: main pancreatic duct)
Mo.	Monate
NET	neuroendokriner Tumor
NIDDM	nicht Insulin-abhängiger Diabetes mellitus (Englisch: non-insulin dependent diabetes mellitus)

NSQIP	National Surgical Quality Improvement Program
NYHA	New York Heart Association
OP	Operation/operativ
PAVK	periphere arteriovaskuläre Krankheit
POPF	Postoperative Pankreasfistel
Postop	Postoperativ
PPH	postpankreatektomie Hämorrhagie
PPPD	pylorus erhaltende Pankreatoduodenektomie (Englisch: pylorus preserving pancreatoduodenectomy)
Präop	Präoperativ
ROC	Receiver-Operating-Characteristic
s.	siehe
SCN	serös-zystische Neoplasie
StuDoQ	Studien-, Dokumentations- und Qualitätszentrum
V.a.	Verdacht auf
VDS	Validierungsdatensatz
z.B.	zum Beispiel
Z.n.	Zustand nach

Tabellenverzeichnis:

Tabelle 1: Definition und Punkte-Verteilung der originalen und adaptierten Scores nach Baker and Vollmer

Tabelle 2: Signifikante Assoziationen mit postoperativen Pankreasfisteln B/C

Tabelle 3: Parameter der Modellgleichung des Elastic Net Modells

Tabelle A1: Deskriptive Statistik

Tabelle A2: Univariate Analyse Modellierungsdatensatz

Abbildungsverzeichnis:

Abbildung 1: Missing Data

Abbildung 2: Assoziation von POPF B/C mit statistisch signifikanten stetigen Prädiktoren

Abbildung 3: Risikostratifizierung für POPF B/C mittels der adaptierten Scores nach Baker und Vollmer

Abbildung 4: Kalibrierung des Elastic Net Modells am Validierungsdatensatz

Abbildung B1: Konvergenz der Imputation ausgewählter Variablen

Abbildung B2: Verteilung der imputierten Werte ausgewählter Variablen

1. Einleitung und Fragestellung

Die Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV) hat 2012 das Studien-, Dokumentations- und Qualitätszentrum (StuDoQ) ins Leben gerufen, mit dem Hauptziel der risikoadjustierten Qualitätssicherung in der Chirurgie in Deutschland. StuDoQ ist strukturiert als prospektiv erfasstes Register mit organbezogenen Modulen, deren Zahl seit 2012 einer stetigen Erweiterung unterliegt. Für die Risikoadjustierung sind Messinstrumente notwendig, welche mit der Struktur des jeweiligen StuDoQ Moduls kompatibel sind. In dieser Arbeit wurde untersucht, ob eine Risikostratifizierung hinsichtlich des Auftretens von postoperativen Pankreasfisteln - einem der Hauptfaktoren für Morbidität und Mortalität in der Pankreaschirurgie - anhand von StuDoQ|Pankreas möglich ist.

1.1. Struktur von DGAV StuDoQ|Pankreas

Das pankreasspezifische Modul StuDoQ|Pankreas wurde 2013 etabliert.¹ Klinische und histopathologische Daten von Patienten mit Therapie eines Pankreaskarzinoms oder einer pankreatischen oder extrapancreatischen Erkrankung mit Pankreasresektion werden, nach schriftlicher Einwilligung der Patienten, mittels eines online Datenerfassungstools pseudonomisiert in eine zentrale Datenbank gespeichert. Datenschutz und Einwilligungserklärung wurden durch die TMF – Technologie- und Methodenplattform für die vernetzte medizinische Forschung e.V., die Dachorganisation für die medizinische Verbundforschung in Deutschland, bewilligt. Die Teilnahme am Register ist freiwillig, allerdings ist die Zertifizierung als DGAV Pankreaszentrum seit 2017 an die Teilnahme an StuDoQ|Pankreas gebunden.

Aktuell nehmen etwa 50 Zentren an StuDoQ|Pankreas teil, mit stetig steigender Zahl. Eine automatische Plausibilitätskontrolle der Daten ist in das Datenerfassungstool integriert. Kreuzvalidierung mit institutsinternen Medizincontrolling-Daten ist Teil des Zertifizierungsprozesses. Publikationsrichtlinien für die StuDoQ-Daten wurden durch die DGAV herausgegeben.

Das StuDoQ|Pankreas erfasst insgesamt 231 Parameter, unterteilt in Themenbereichen wie folgt: 10 Basisparameter, 22 Komorbiditäten, 12 präoperative Laborwerte, 24 diagnostische Parameter, 38 intraoperative Parameter, 36 Parameter zu postoperativem Verlauf, je 21 und 40 zu Histopathologie und Onkologie sowie 28 Parameter zu Follow-up. Letztere werden 8-mal wiederholt abgefragt, in etwa halbjährlichem Abstand. StuDoQ|Pankreas wurde in Wellner et al. detailliert beschrieben und in einem internationalen Journal publiziert.¹

1.2. Pankreatoduodenektomie

Pankreatoduodenektomie bezeichnet einen chirurgischen Eingriff, welcher die Resektion des Pankreaskopfes sowie der damit eng anatomisch verbundenen Strukturen des Duodenums und des distalen Gallengangs beinhaltet. Zum ersten Mal wurde die Operation 1909 durch den deutschen Chirurgen Walther Conrad Kausch erfolgreich durchgeführt.² Popularisiert wurde dann die Operation durch den amerikanischen Chirurgen Allen Oldfather Whipple.³ Heutzutage ist der Eingriff deswegen unter der Bezeichnung Operation nach Kausch-Whipple oder nur als Whipple-Operation bekannt. Whipple schloss bei der Operation eine distale Magenresektion mit ein. Im Jahr 1978 wurde durch die amerikanischen Chirurgen L. William Traverso und William P. Longmire eine Modifikation der ursprünglichen

Operation durch Whipple, bei der keine distale Magenresektion durchgeführt wurde, um Dysregulation der Magenentleerung zu vermeiden, publiziert.⁴ Diese Operation ist unter der Bezeichnung pylorus erhaltende Pankreatoduodenektomie (englisch pylorus preserving pancreatoduodenectomy: PPPD) oder auch Operation nach Traverso-Longmire bekannt.

Bei dem chirurgischen Vorgehen erfolgt der Eingriff standardmäßig über eine quere Oberbauchlaparotomie. Nach Eröffnung der Bursa omentalis mit anschließender Mobilisation des Duodenums und des Pankreaskopfes nach Kocher erfolgt die Resektion des Pankreas über der Pfortader, des Ductus hepatocholedochus proximal der Einmündung des Ductus cysticus, des Jejunums kurz nach dem Treitz'schen Band sowie des Magenantrums bei der klassischen Whipple-Operation bzw. postpylorisch bei PPPD. Je nach Grunderkrankung ist, insbesondere bei V.a. Tumorinfiltration, die (Teil-)resektion der Pfortader notwendig. Nur in selektierten Fällen wird von manchen Chirurgen eine Resektion der A. mesenterica superior oder Arteria hepatica durchgeführt, eine diesbezügliche Empfehlung besteht jedoch aufgrund der erhöhten Morbidität und Mortalität nicht allgemein.⁵ Bei malignen Erkrankungen wird eine Standard-Lymphadenektomie durch die International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) empfohlen.⁶ Diese ist definiert als Lymphadenektomie an den Stationen 5 und 6 (supra- und infrapylorisch); 8a (entlang der A. hepatica communis); 12b1, 12b2 und 12c (entlang der A. hepatica propria, des Ductus hepaticus communis und des Ductus cysticus); 14a und 14b (am Ursprung und rechts der A. mesenterica superior), 13a und 13b (an der Vorderseite des Pankreaskopfes); 17a und 17b (an der Hinterseite des Pankreaskopfes). Eine erweiterte Lymphadenektomie beinhaltet zudem die Entfernung der Lymphknoten um Truncus coeliacus, A. splenica, A.

gastrica sinistra und links der A. mesenterica superior. Die erweiterte Lymphadenektomie hat keinen onkologischen Vorteil beim Pankreaskopfkarzinom gezeigt und wird daher nicht allgemein empfohlen.⁷

Die Rekonstruktion beinhaltet eine biliodigestive Anastomose im Sinne einer Hepaticojejunostomie, eine Gastroenterostomie sowie eine Pankreasanastomose. Letztere kann als Pankreatojejunostomie oder Pankreatogastrostomie ausgeführt werden. Die Pankreatojejunostomie ist das traditionell am häufigsten angewandte Verfahren. Dabei erfolgt die Anastomosierung des Pankreasgangs an die Jejunummucosa als End-zu-Seit "Duct-to-Mucosa" Anastomose, oder als Invagination, auch "Dunking" genannt, bei der das Restpankreas in das Darmlumen invaginiert wird.⁸ Die Pankreatogastrostomie hat in den letzten Jahrzehnten an Popularität gewonnen, aufgrund deren technischer Einfachheit und der Ergebnisse einiger Studien, welche gezeigt hatten, dass diese mit einer niedrigeren Rate an postoperativen Pankreasfisteln einhergeht.⁹⁻¹¹ In anderen Studien konnten diese Ergebnisse nicht bestätigt werden.¹²⁻¹⁴ In einer aktuellen Metaanalyse konnte der Vorteil der Pankreatogastrostomie hinsichtlich des Auftretens von postoperativen Pankreasfisteln nicht zweifelsfrei bestätigt werden.¹⁵ In spezialisierten Zentren wird die Pankreatoduodenektomie auch minimal-invasiv durchgeführt, wobei aufgrund der Komplexität des Eingriffes diese Methode keine flächendeckende Ausbreitung erfahren hat.¹⁶

Die Pankreatoduodenektomie ist einer der komplexesten Eingriffe in der Viszeralchirurgie. Erst mit der Entwicklung der modernen Intensivmedizin, Verfeinerung der chirurgischen und anästhesiologischen Techniken sowie der radiologischen Möglichkeiten der Diagnostik und Intervention konnte der Eingriff mit

vertretbarem Risiko durchgeführt werden. Nichtsdestotrotz ist die Pankreatoduodenektomie heutzutage mit einer Mortalität von 5-10% und einer Morbidität von über 30% vergesellschaftet.^{15,17} Eine der spezifischen Komplikationen für chirurgische Eingriffe am Pankreas, welche den Hauptfaktor für Morbidität und Mortalität darstellt, ist die postoperative Pankreasfistel.

1.3. Postoperative Pankreasfistel

1.3.1. Definition und Klassifikation

Der Begriff postoperative Pankreasfistel (POPF) bezeichnet im Allgemeinen den Austritt von Pankreassekret in die freie Abdominalhöhle nach einem chirurgischen Eingriff am Pankreas. Dabei handelt es sich in der Regel um Leckage an der Pankreasanastomose, seltener auch an anderen Stellen am Restpankreas, wo eine akzidentelle Verletzung der Pankreaskapsel entstanden ist.

Mit dem Ziel, die Definition und Klassifikation der Pankreasfistel zu vereinheitlichen, veröffentlichte die ISGPS im Jahr 2005 eine genaue Definition und Klassifikation der Pankreasfistel nach Schweregrad und klinischer Relevanz.¹⁸ Gemäß dieser Definition liegt eine Pankreasfistel vor beim Nachweis von Amylase-reichem Sekret aus den intraoperativ eingelegten Drainagen am 3. postoperativen Tag oder später. Dabei soll eine mindestens 3-fache Erhöhung der Amylase-Gesamtaktivität im Sekret im Vergleich zum institutionsinternen Normwert der Amylase-Gesamtaktivität im Serum vorliegen. Je nach Verlauf definierte die ISGPS drei Schweregraden von POPF:

Klassifikation der postoperativen Pankreasfisteln nach ISGPS 2005

POPF Grad A: Biochemisch nachweisbare Fistel, d.h., Erhöhung der Amylase-Gesamtaktivität im Drainagensekret über das Dreifache des institutionsinternen oberen Serumnormalwertes, ab dem 3. postoperativen Tag oder später, ohne klinische Konsequenzen für den weiteren postoperativen Verlauf.

POPF Grad B: Fisteln, welche konservative oder interventionelle Maßnahmen, wie z.B. antibiotische Therapie, Punktion/Drainageneinlage oder parenterale Ernährung erforderlich machen, oder persistierende Drainage mehr als 3 Wochen postoperativ. Dabei bleibt der Zustand der Patienten klinisch stabil.

POPF Grad C: Wenn, aufgrund von einer Pankreasfistel, eine intensivmedizinische Behandlung bei Sepsis und Organversagen oder eine operative Revision benötigt wird, oder wenn ein POPF-assoziiertes Tod eintritt, wird eine POPF Grad C definiert.

Bereits in der Originalpublikation 2005 hatte die ISGPS diskutiert, dass gelegentlich Situationen in der klinischen Praxis auftreten, bei denen eine Zuordnung der Pankreasfistel-Grade nicht möglich oder nicht eindeutig ist. Zum Beispiel werden von manchen Pankreaschirurgen intraoperativ standardmäßig keine Drainagen eingelegt, so dass entsprechend keine Bestimmung der Amylase-Aktivität möglich ist; des Weiteren ist nicht immer möglich einen eindeutigen Zusammenhang zwischen Pankreasfistel und Infektion/Sepsis oder sonstigen Folgen nachzuweisen. Nichtsdestotrotz hat sich die POPF Klassifikation nach ISGPS weltweit etabliert und dient der Vergleichbarkeit von Studienergebnissen.¹⁹

In 2016 aktualisierte die ISGPS die Definition und Klassifikation der POPF.²⁰ Demnach ist eine POPF definiert als Amylase-reiches Drainagesekret (> das 3-fache der

Obergrenze des institutionsinternen Referenzintervalls der Amylase-Gesamtaktivität im Serum) am 3. postoperativen Tag oder später, mit klinischer Relevanz. Damit sind die Grad A POPF nicht mehr als POPF zu betrachten. Die Unterteilung in Grad B und Grad C bleibt bestehen, allerdings wurden die Kriterien zur Unterscheidung zwischen Grad B und Grad C präzisiert. So z.B. sind angiographische Interventionen bei POPF-assoziiertes Blutung in der 2005 Klassifikation als Grad C und in der 2016 Klassifikation als POPF Grad B eingeteilt. In der 2016 Klassifikation wurde auch "Organversagen" genauer definiert als die Notwendigkeit der Intubation, Dialyse oder Therapie mit inotropen Substanzen für >24 h bei entsprechend respiratorischem, renalem oder Kreislaufversagen. So ist bei ca. 10% der Patienten eine Re-Klassifikation vom Grad C auf Grad B notwendig, und eine direkte Überführung von der 2005 zu der 2016 Klassifikation ist nicht möglich.²¹

1.3.2. Natürlicher Verlauf der POPF

In der Literatur wird die Gesamtrate an POPF nach Pankreaseingriffen zwischen 20-40% angegeben.^{15,22,23} Klinisch relevante POPF Grad B und C treten insgesamt bei ca. 10-20% der Patienten nach Pankreatoduodenektomie auf.^{12,24,25} Die schwerwiegenden POPF Grad C sind mit ca. 2-5% selten.^{22,24,26} Die Klassifikation der POPF kann erst nach der vollständigen Genesung der Patienten postoperativ vorgenommen werden, da es im zeitlichen Verlauf zu einer Dynamik kommen kann, die eine Steigerung des Schweregrades der POPF mit sich führt. In der Literatur sind Studien über den natürlichen Verlauf der POPF selten. In einer Studie von McMillan et al. über POPF Grad C konnte gezeigt werden, dass diese sich am häufigsten gegen Tag 6 nach der Operation klinisch bemerkbar machen.²⁴ Dabei sind Leukozytose,

akutes Nierenversagen, Hypotonie, Tachykardie, Fieber, verzögerte Magenentleerung, blutige oder stuhlige Sekretion aus der Drainage oder mentale Veränderungen typische anfängliche Zeichen einer POPF C. Pratt et al. publizierten Daten über okkulte Fisteln (36% von allen klinisch relevanten POPF), die sich akut mit schwerwiegenden Folgen wie Sepsis oder Arrosionsblutung äußern können, ohne dass zuvor eine erhöhte Amylase-Aktivität im Drainagesekret nachweisbar war.²⁷ POPF-assoziierte Komplikationen sind die Hauptursache für operationsbezogene Morbidität und Mortalität nach Operationen am Pankreas. POPF Grad B führen zum verlängerten stationären Aufenthalt, Entlassung der Patienten mit liegenden Drainagen und häufigen stationären Wiederaufnahmen.²⁸ Die Mortalität bei POPF B ist jedoch nicht erhöht.²⁹ Bei POPF Grad C steigt dagegen die Mortalität auf etwa 35%.^{24,26} Damit ist Gesamtmortalität von 5-10% nach Pankreatoduodenktomie zum großen Teil durch POPF Grad C bedingt.

1.3.3. Risikofaktoren und prognostische Parameter für POPF nach Pankreatoduodenektomie

Gemäß deren klinischer Bedeutung hat sich ein substantieller Teil der klinischen Forschung über Pankreaschirurgie mit dem Thema POPF und insbesondere mit prognostischen Parametern für das Auftreten und den Schweregrad von POPF beschäftigt. Die Ergebnisse zeigen, dass patientenbezogene Charakteristika ebenso wie chirurgische Technik, aber auch postoperative Faktoren im prognostischen oder kausalen Zusammenhang mit POPF stehen. Im Folgenden werden diese im Detail dargelegt:

A. Patienten-Charakteristika und Komorbiditäten

Ein der intrinsischen Patienten-Charakteristika, deren Korrelation mit POPF B/C in mehreren Studien nachgewiesen wurde, ist der Body Mass Index (BMI), definiert nach WHO als Körpergewicht in Kilogramm geteilt durch das Quadrat der Körpergröße in Meter; ein hoher BMI ist ein Risikofaktor für POPF B/C.^{25,30,31} Der BMI ist ein Maß für Adipositas und damit entspricht ein hoher BMI einem erhöhten Fettanteil am Körpergewicht. Dies wiederum ist vergesellschaftet mit hoher Fettdurchsetzung des Pankreasparenchyms - ein Zustand, der als „fatty pancreas“ oder Pankreaslipomatose bezeichnet wird. Ein Organ mit hohem Fettanteil hat weiche Gewebekonsistenz, was die chirurgische Manipulation und insbesondere die Anastomosierung erschwert. Konkordant hierzu wurde ebenfalls nachgewiesen, dass ein Gewichtsverlust von 3 kg oder mehr innerhalb von 6 Monaten präoperativ das Risiko für POPF senkt.³²

Die zugrundeliegende Pankreaserkrankung hat auch eine große Bedeutung für das Auftreten von POPF. Bei Patienten mit chronischer Pankreatitis und duktalem Adenokarzinom des Pankreaskopfs (PDAC) ist eine niedrige Rate an POPF B/C von etwa 5-10% gezeigt worden, a.e. bedingt durch die härtere Pankreasparenchymkonsistenz bei diesen Erkrankungen.^{33,34} Bei anderen Tumorentitäten wie NET, distalem Gallengangskarzinom oder zystischen Raumforderungen liegt die POPF B/C Rate typischerweise über 20%.^{25,35,36} Oft ist jedoch die genaue Histopathologie präoperativ nicht bekannt, so dass erst retrospektiv eine Beurteilung möglich ist. Eine anamnestisch bekannte chronische Pankreatitis kann wiederum eine erste Einschätzung erlauben. Nikotinkonsum ist mit chronischer Pankreatitis assoziiert und entsprechend konnte eine Korrelation mit niedrigerer POPF Rate bei Patienten mit Nikotinkonsum nachgewiesen werden.³² Kantor et al. zeigte eine Assoziation von männlichem Geschlecht und POPF B/C.³⁰

Wie bereits erwähnt, ist die Parenchymkonsistenz des Pankreas ein wichtiger prognostischer Faktor für POPF. Hartes Pankreasparenchym ist mit weniger POPF assoziiert, bedingt vor allem durch die bessere chirurgische Handhabung sowie durch die damit vergesellschaftete verringerte exokrine Funktion.^{12,30,35} Ähnlich verhält es sich mit der Größe des Hauptpankreasganges: je größer der Durchmesser, desto einfacher und sicherer ist eine Anastomosierung und desto weiter nimmt mit zunehmendem Pankreasgangdurchmesser die Rate an POPF ab.^{30,31} Obwohl die Parenchymkonsistenz und der Pankreasgangdurchmesser heutzutage bereits in der präoperativen Schnittbildgebung eingeschätzt werden können, sind diese Größen erst intraoperativ sicher zu beurteilen und sind entscheidend für die Wahl der chirurgischen Technik.^{37,38}

B. Chirurgische Technik und intraoperative Parameter

Die Erfahrung des Chirurgen sowie die jährliche institutionsbezogene Fallzahl (im englischen Schrifttum meist als das Zentrums-Volumen bezeichnet) korrelieren negativ mit dem Auftreten von POPF.^{12,39} Des Weiteren sind hoher intraoperativer Blutverlust sowie hohe intraoperative Flüssigkeitsgabe mit höheren POPF B/C Raten assoziiert.^{35,40} Divergente Daten existieren für die Anastomosentechnik (Pankreatojejunostomie versus Pankreatogastrostomie, duct-to-mucosa versus Invagination), in den aktuellsten Metaanalysen wurden jedoch keine signifikanten Unterschiede in der POPF Rate festgestellt.^{8,41} Externe Drainage des Pankreasgangs bei der Pankreatojejunostomie mit duct-to-mucosa Anastomose senkt möglicherweise die Rate an POPF, insbesondere bei Patienten mit kleinem Gang und weichem Pankreasparenchym.^{42,43}

C. Postoperative Parameter

Bei den postoperativen Parametern ist die frühe postoperative Prädiktion von POPF von Interesse. Hier sind vor allem diverse Studien über den Amylasegehalt im Drainagesekret am ersten postoperativen Tag und dessen prognostische Bedeutung durchgeführt worden. Es konnte wiederholt gezeigt werden, dass ein niedriger Amylasegehalt im Drainagesekret am ersten postoperativen Tag negativ prädiktiv für klinisch relevante POPF ist.^{44,45} Bei solchen Patienten ist eine frühzeitige Entfernung der Drainagen gerechtfertigt. Ein anderer vielversprechender prädiktiver Marker im Drainagesekret ist Chymotrypsin, welches anscheinend exakter mit POPF B/C korreliert.⁴⁶

1.4. Risikoprädiktion

Risiko bezeichnet die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines unerwünschten Ereignisses in einem definierten Zeitraum. Bei der Risikoprädiktion wird diese Wahrscheinlichkeit aus einer oder mehreren bekannten Variablen (Prädiktoren), welche in Zusammenhang mit dem Ereignis stehen, ermittelt. Formell handelt es sich um eine bedingte Wahrscheinlichkeit. Bei diskreten Ereignissen hat die Zuordnungsfunktion oft einen linearen und einen nicht linearen Teil. So werden die Prädiktoren durch eine lineare Funktion zu einer Zahl, auch Score genannt, reduziert. Der Score wird dann durch eine nichtlineare Funktion zu der entsprechenden Wahrscheinlichkeit transformiert. Diese Funktionen werden in der Regel empirisch ermittelt. Beispiel hierfür ist die Logistische Regression.⁴⁷ Hier wird zuerst eine lineare Regression auf den Prädiktoren durchgeführt und das Ergebnis mittels einer nichtlinearen Link-Funktion zu der gesuchten Wahrscheinlichkeit transformiert.

Risikoprädiktion dient im klinischen Alltag der Indikation und der Qualitätskontrolle von diagnostischen, therapeutischen und Präventionsmaßnahmen. Im wissenschaftlichen Kontext wird Risikoprädiktion eingesetzt zur Identifizierung von Patientenkollektiven sowie zum Vergleich von Studienergebnissen. Da Funktionen wie die Logistische Regression zu komplex sind, werden einfache klinische Risiko-Scores entwickelt und angewandt, die eine schnelle Einschätzung im klinischen Alltag erlauben. Ein Beispiel für so einen Score ist der HAS/bleeding score zur Risikoprädiktion eines Blutungsereignisses bei Patienten mit Vorhofflimmern.⁴⁸ Mit dem flächendeckenden Einsatz von Computern, können heutzutage aber auch komplexere Modelle, wie die Logistische Regression, in der Form eines online Rechners schnell und bequem benutzt werden.

Die Größen zur Beurteilung der Güte von Modellen zur Risikoprädiktion sind Diskrimination und Kalibrierung. Diskrimination ist ein Maß für die Fähigkeit zwischen den Gruppen mit dem Ereignis und ohne das Ereignis zu unterscheiden. Kalibrierung dagegen beschreibt, inwieweit die vorhergesagte Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des Ereignisses in einer Subgruppe der tatsächlichen Beobachtung entspricht.

1.4.1. Risikoprädiktion für POPF

Nach Etablierung der ISGPS Definition und Klassifikation von POPF, sind etliche prognostische Modelle für POPF publiziert worden. In einem systematischen Review identifizierten und verglichen Sandini et al. zehn Modelle zur Risikoprädiktion für POPF nach Pankreatoduodenektomie gemäß der 2005 ISGPS Definition, welche in der Literatur von 2010 bis 2014 veröffentlicht worden sind.⁴⁹ Die meisten dieser Scores sind einfache Modelle mit 2-5 kategorialen Prädiktoren, welche mit einer Zahl

gewichtet sind, um den Score zu berechnen. In 2017 wurde ein weiterer Risk Score für POPF basierend auf der National Surgical Quality Improvement Program (NSQIP) veröffentlicht.³⁰ Im Folgenden werden die am weitesten validierten Scores im Detail dargestellt.

Callery et al. präsentierten 2013 einen Risiko-Score für POPF B/C bei dem vier Prädiktoren (Parenchymkonsistenz, Blutverlust, Pankreasgangdiameter, Pathologie) gewichtet wurden, um den Score zu berechnen.³⁵ Der Score ist skaliert von 0 bis 10 und jede Score-Zahl wird dann nicht-linear einer von vier Risikogruppen zugeordnet: gering, klein, mittel, hoch. Die Wichtungen der Prädiktoren wurden auf der Basis eines multivariablen logistischen Regressionsmodells entwickelt. Das Modell wurde an einer Kohorte von 212 Patienten getestet. Hier ergab sich als Maß der Diskrimination eine AUC (Englisch: area under the curve) gleich 0.942. Die Kalibrierung wurde mittels logistischer Regression getestet, allerdings gaben die Autoren lediglich einen p Wert an und nicht die Steigung der Kalibrierungsgerade. Für die Risikogruppen ergaben sich folgende Wahrscheinlichkeiten: gering = 0%; niedrig = 32%, mittel = 71%, hoch = 85%.

Dieser Score wurde mehrfach an unabhängigen Kollektiven validiert. Miller et al. validierten den Score an einem Kollektiv mit 594 Patienten; hier ergab sich eine AUC = 0.716 und Risiken in den Gruppen gering = 0%, niedrig = 6.6%, mittel = 12.9% und hoch = 28.6%.⁵⁰ Dies zeigt eine deutlich schlechtere Diskrimination als im Originalscore und eine schlechte Kalibrierung. Grendar et al. validierten den Score an einem multizentrischen Kollektiv von 444 Patienten, mit AUC = 0.719 und Risikogruppen gering = 2%, niedrig = 13.6%, mittel = 23.1% und hoch = 42.9%.⁵¹ Hier war eine vergleichbare Diskrimination zu der Validierung durch Miller et al., jedoch

unterschiedliche Kalibrierung zu sehen. Trotz dieser Schwächen, hat sich dieser Score als der am meisten benutzte durchgesetzt.

Roberts et al. entwickelten einen kontinuierlicheren Risiko-Score mit nur zwei Prädiktorvariablen: Durchmesser des Pankreasganges in Millimeter und BMI.³¹ Hier wurde ein Modell mittels logistischer Regression an einem Kollektiv von 217 Patienten entwickelt. Die Evaluation des Modells ergab AUC=0.832 mit 95% Konfidenzintervall 0.768-0.897, die Kalibrierung wurde graphisch analysiert. Dieses Modell wurde initial und später an einem multizentrischen Kollektiv validiert, mit vergleichbar guter Diskrimination (AUC = 0.751 bzw. AUC = 0.769).⁵²

Der von Kantor et al. publizierte Score basiert auf Daten aus dem Register NSQIP (National Surgical Quality Improvement Program) des American College of Surgeons.

³⁰ NSQIP ist, ähnlich wie StuDoQ in Deutschland, ein klinisches Register in den USA mit dem Ziel der Verbesserung der Qualität in der Chirurgie. Der Score ist ähnlich abgeleitet und strukturiert, wie der Score von Callery et al.: Es wurden 1731 Patienten aus dem Jahr 2012 aus dem NSQIP Register selektiert, an 70% der Fälle des Kollektivs wurde das Modell gebildet, an 30% validiert. Getestet wurde das Modell dann an einem Kollektiv von 3096 Patienten aus dem Jahr 2014. Die Evaluation ergab AUC 0.70, 0.70 und 0.62 für Modellierungs-, Validierungs- und Testdatensatz. Auch hier wurden Risikogruppen aus dem Score definiert: gering (0-1), niedrig (3-6), mittel (7-8), hoch (9-10). Die Kalibrierung wurde graphisch evaluiert, mit relativ guter Übereinstimmung zwischen den Gruppen:

Modellierungsdatensatz: gering - 0%, niedrig - 6.7%, mittel - 16.4%, hoch - 33.7%;

Validierungsdatensatz: gering - 0%, niedrig - 6.3%, mittel - 13.5%, hoch - 31.0%;

Testdatensatz: gering - 2.9%, niedrig - 10.2%, mittel - 16.4%, hoch - 25.8%.

Alle drei hier präsentierten Scores sind an Datensätzen entwickelt worden, deren Struktur sich in unterschiedlichem Ausmaß von StuDoQ|Pankreas unterscheidet. Dadurch ist ein direkter Einsatz dieser Scores für die POPF Risikostratifizierung im StuDoQ|Pankreas nicht möglich.

1.5. Fragestellung

Ziel dieser Arbeit war zu prüfen, ob eine Risikostratifizierung hinsichtlich des Auftretens von klinisch relevanten POPF nach Pankreatoduodenektomie anhand der in StuDoQ|Pankreas erfassten Risikofaktoren möglich ist. Untersucht wurde, ob eine Adaptation von existierenden Risikoscores an die Datenstruktur von StuDoQ|Pankreas ohne Verlust an Performance realisierbar ist, und ob ein Modell basierend auf StuDoQ|Pankreas genauere Stratifizierung ermöglichen kann.

2. Methoden

2.1. Studiendesign

Die aktuelle Studie ist eine empirische, retrospektive, multizentrische Studie, basierend auf Daten aus dem klinischen Register StuDoQ|Pankreas der DGAV.

2.2. Genehmigung durch DGAV und Ethikvotum

Die Studie und Promotionsarbeit wurden durch die DGAV genehmigt. Ein positives Ethikvotum der Ethikkommission der Universität Lübeck (Aktenzeichen 17-188A) liegt vor (Anhang C).

2.3. Software

Sämtliche Datenprozessierungsschritte und Datenanalysen wurden mit der Programmiersprache R Version 3.3.1 durchgeführt. R Skripts für automatisierte Präprozessierung, Auswertung und Ergebnisdarstellung wurden in der integrierten Entwicklungsumgebung RStudio Version 1.0.136 geschrieben. Folgende R Packages wurden benutzt: `Hmisc`, `knitr`, `tables`, `xtable`, `stats`, `pROC`, `stringr`, `corrplot`, `glmnet`, `mfp`, `glmnetUtils`, `mice`, `Amelia`, `caret`, `ggplot2`, `gridExtra`. Die Grafiken wurden mit `ggplot2` und `gridExtra` erstellt. Die Tabellen A1 und A2 wurden mit der Package `xtable` in LaTeX erstellt. Die Promotionsarbeit wurde in Google Docs Version 0.9 und Microsoft Word 2016 geschrieben. Literaturangaben wurden mit Hilfe von Paperpile Version 1.0.329 eingetragen.

2.4. Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv dieser Studie umfasst alle Patienten in StuDoQ|Pankreas, welche eine Pankreatoduodenektomie im Zeitraum 2014 bis 2016 (drei Jahre) erhalten hatten.

2.5. Definition des Datensatzes

2.5.1. Fallselektion und Anonymisierung

Gemäß der Definition des Patientenkollektivs wurden die entsprechenden Fälle selektiert und anonymisiert zur weiteren Analyse durch die DGAV zur Verfügung gestellt. Dabei wurden aus der Gesamtdatenbank alle Patienten, für welche eine Einverständnis-Erklärung als vorliegend dokumentiert war (Einverständniserklärung=ja), mit Operationsdatum zwischen 01.01.2014 und 31.12.2016 und OP-Technik = OP nach Traverso-Longmire oder OP nach Kausch-Whipple extrahiert. Im Rahmen der Anonymisierung wurden sämtliche Datumsangaben zum OP-Datum relativiert (z.B. Geburtsdatum wurde in Tagen vor der Operation umgerechnet), das OP-Datum an sich wurde zu OP-Jahr reduziert, was wiederum mit einem Code verschlüsselt wurde. Ebenso wurde das Zentrum anonymisiert.

2.5.2. Selektion der Parameter

Parameter in StuDoQ|Pankreas, welche nicht für Pankreatoduodenektomie erhoben werden, wie z.B. Periduralkatheter oder Milzerhaltende Operation geplant wurden ausgeschlossen. Des Weiteren wurden Parameter, die spezifisch

für Tumorerkrankungen sind, wie Tumorboard-bezogene Parameter, TNM Klassifikation etc. aus dem Datensatz ausgeschlossen. Ausnahmen hier sind die präoperative Radiochemotherapie und Ausmaß der Lymphadenektomie. Weitere technische Daten, wie die Durchführung von Schnittbildgebung, Datum der Untersuchungen sowie Daten zum Langzeit-Follow-up wurden nicht eingeschlossen. Die Parameter im zu analysierenden Datensatz sind in Tabelle A1 aufgelistet. Insgesamt wurden 104 Parameter selektiert.

2.5.3. Plausibilitätsprüfung

Für die ausgewählten Parameter wurde eine Plausibilitätsprüfung durchgeführt. Für alle kategorialen Variablen wurden Eingaben, welche nicht definiert waren, zu `fehlend` gesetzt. Die Clavien-Dindo Klassifikation (CDC) der postoperativen Komplikationen wurde mit allen einzelnen Variablen für postoperative Komplikationen wie Anzahl Re-Operationen, POPF, Wundinfektion etc. verglichen und nicht plausible Clavien-Dindo Klassifikationen identifiziert. Bei den kontinuierlichen Variablen wurden Spannweite und Verteilung dargestellt und nicht plausible Werte ermittelt. Sämtliche unplausiblen Werte wurden zu `fehlend` gesetzt.

2.5.4. Sekundäre Parameter

Für die erweiterte Analyse wurden aus den Primärdaten folgende sekundäre Variablen berechnet:

- POPF wurde nach der ISGPS Klassifikation von 2005 dichotomisiert in die Kategorien `keine/Grad A` versus `POPF B/C`;

- Histologische Diagnose wurde dichotomisiert in PDAC/CP versus andere; BMI wurde in $<25 \text{ kg/m}^2$ und $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ unterteilt;
- Anzahl der transfundierten EKs wurde in 4 Gruppen unterteilt: 0, 1, 2, >2 ;
- Pack years und Nikotinkarenz wurden zusammengefasst in einer neuen Variable Nikotin mit den Kategorien: Nichtraucher, Karenz mehr als 1 Jahr und aktiver Raucher;
- Bilirubin wurde in $\geq 2\text{mg/dl}$ versus $< 2\text{mg/dl}$ dichotomisiert.

2.6. Teilung des Datensatzes

Der Datensatz wurde in einen Modellierungsdatensatz (MDS) und einen Validierungsdatensatz (VDS) geteilt. Die Teilung erfolgte nach dem Operationsjahr, wobei 2 Jahre dem MDS und 1 Jahr dem VDS zugeordnet wurden. Da das Operationsjahr im Rahmen der Anonymisierung verschlüsselt wurde, ist die Einteilung nicht unbedingt chronologisch.

2.7. Deskriptive Statistik

Für die deskriptive Statistik wurden Anzahl und Prozent von Gesamtanzahl für kategoriale Variablen sowie Median und Spannweite für stetige Variablen berechnet, sowohl im MDS wie auch im VDS.

2.8. Sekundäre Variablenselektion und -transformation

Der MDS wurde weiter betrachtet. Binäre Variablen mit ≤ 16 Fällen (1% der Gesamtfälle) pro Kategorie wurden ausgeschlossen. Bei kategorialen Variablen mit ≤ 16 Fällen pro Kategorie wurden Kategorien nach deren semantischer Ähnlichkeit zusammengelegt.

2.9. Missing Data Analyse

2.9.1. Deskriptive Analyse

Die Kategorien unbekannt für die Variablen `Anastomose` und `ERCP` sowie nicht bestimmt für die Variable `Pankreasparenchym` und nicht gemessen für `Pankreasgangdiameter` wurden als fehlend umcodiert. Die Anzahl fehlender Werte pro Fall und Variable wurde berechnet. Ebenso wurde der Gesamtanteil fehlender Werten pro Datensatz berechnet.

2.9.2. Missing Data Prozesse

Bei der Missing Data Analyse werden generell drei Arten von Missing Data Prozessen unterschieden: Missing Completely at Random (MCAR), Missing at Random (MAR), Missing not at Random (MNAR).⁵³ Bei MCAR sind die fehlenden Werte per Zufall entstanden, bei MAR besteht ein Zusammenhang zwischen fehlenden Werten in einer Variable mit den Werten anderer Variablen, bei MNAR sind die fehlenden Werte einer Variable abhängig von der Ausprägung derselben Variable. Der zugrundeliegende Missing Data Prozess ist bedeutend für die Behandlung der fehlenden Werte. Um den

Missing Data Prozess einzuschätzen, wurden die Muster der fehlenden Werte untersucht.

2.9.3. Multiple Imputation

Für die fehlenden Werte im MDS und VDS wurden plausible Werte mittels multipler Imputation ermittelt.⁵³

Missing Data Imputation bezeichnet unterschiedliche statistische Methoden zum Ersetzen der fehlenden Daten mit plausiblen Werten. Eine der einfachsten Arten der Imputation ist das Ersetzen der fehlenden Werte in einer Variable mit dem Mittelwert derselben. Um einen möglichst plausiblen Wert zu ermitteln sind weitere Methoden, basierend beispielsweise auf Regression, entwickelt worden. Da es sich um eine Schätzung für den wahren Wert handelt, wird die Prozedur mehrfach wiederholt, um dadurch eine Verteilung des geschätzten Wertes zu ermitteln. Diese Methode der Behandlung von Missing Data wird multiple Imputation genannt. Durch multiple Imputation können dann beliebig viele Datensätze mit kompletten Fällen produziert werden. Die Größen von Interesse werden für jeden Datensatz berechnet. Die Parameter vieler häufig angewandten Modelle, wie zum Beispiel logistische Regression, lassen sich durch Funktionen basierend auf den sogenannten *Rubin's Rules* über die imputierten Datensätze zusammenfassen. Diese Prozedur wird auch Pooling genannt.

Für die multiple Imputation wurde in diesem Fall die R Funktion `mice` genutzt.⁵⁴ `Mice` nutzt die Methode der *Chained Equations* (Kettengleichungen) bei der die Variablen eine nach der anderen imputiert werden, indem die fehlenden Werte einer Variable durch die Werte aller anderen Variablen (oder nur eines Teils davon) geschätzt

werden, und die so imputierte Variable für die Imputation der folgenden Variablen genutzt wird. Das Verfahren wird solange wiederholt bis eine Konvergenz der imputierten Werte erreicht wird.

Der MDS und VDS wurden separat imputiert, um die Unabhängigkeit der zwei Datensätze zu bewahren. Es wurden je 5 Imputationen durchgeführt. Die Standard-Methoden der `mice` Funktion, nämlich predictive mean matching für kontinuierliche Variablen, logistische Regression für binäre Variablen und polynomiale Regression für kategoriale Variablen, wurden genutzt. Die Imputation wurde für Konvergenz und Verteilung der imputierten versus der vorhandenen Werte überprüft.

Für die Variable `Herzinsuffizienz` wurden die Werte für die Kategorie `NYHA unbekannt` ebenso imputiert; hier wurde die sogenannte Postprozessierung durchgeführt bei der die möglichen Werte auf NYHA I bis IV begrenzt wurden.⁵⁴

2.10. Univariate Analyse

Univariable logistische Regression wurde am imputierten MDS durchgeführt, um die Assoziationen zwischen POPF und den selektierten präoperativen und intraoperativen Parametern zu untersuchen.⁵⁵

Bei der logistischen Regression mit kontinuierlichen unabhängigen Variablen ist die Linearität der unabhängigen Variablen mit der logit Funktion, d.h. dem natürlichen Logarithmus des Odds Ratios

$$\text{logit}(POPF) = \ln\left(\frac{p}{1-p}\right),$$

wo $p = p(POPF)$ die durch das Modell prädizierte Wahrscheinlichkeit für POPF ist, eine Voraussetzung für die Validität des Modells. Diese Voraussetzung wurde mittels der Methode der Fractional Polynomials überprüft.⁵⁶ Fractional Polynomials sind

bestimmte Polynome, welche sehr variable Formen haben können und sich so zur Parametrisierung von Verhältnissen empirischer Daten eignen. Dadurch ließen sich nichtlineare Verhältnisse zwischen der kontinuierlichen Variablen und $\text{logit}(POPF)$ identifizieren. Für diese Analyse wurde die R package `mfp` benutzt, nach der von Zhang beschriebenen Methode.⁵⁶

2.11. Adaptierte Risk Scores für POPF

Die oben dargestellten Modelle von Callery et al. und Kantor et al. wurden zu der Datenstruktur von `StuDoQ|Pankreas` adaptiert und für den MDS berechnet.^{30,35} Der besseren Übersicht halber werden diese Scores hier FRS nach Vollmer bzw. FRS nach Baker, oder einfach Vollmer-Score und Baker-Score (nach den Gruppenleitern und Seniorautoren der Originalpublikationen) genannt. Die Definition der originalen und adaptierten Scores ist in Tabelle 1 dargestellt.

2.11.1. Adaptierter Risk Score nach Vollmer

Bei dem Fistula Risk Score nach Vollmer wurde die kategoriale Variable `Pankreasgangdiameter` mit 5 Kategorien im originalen Vollmer-Score mit der dichotomen `StuDoQ|Pankreas-Variable Pankreasgangdiameter` (<3mm versus ≥ 3 mm) ersetzt, und der Parameter `Blutverlust` im Vollmer-Score mit dem `StuDoQ|Pankreas-Parameter Anzahl Erythrozytenkonzentrate`, welcher als Surrogat für Blutverlust dient, ersetzt (Tabelle 1).

2.11.2. Adaptierter Risk Score nach Baker

Im FRS nach Baker wurden die Kategorien 3–6 mm und >6 mm des Parameters Pankreasgangdiameter mit der Kategorie ≥ 3 mm des gleichnamigen StuDoQ|Pankreas-Parameters ersetzt (Tabelle 1).

2.11.3. Konfidenzintervalle und Evaluation

In jedem der 5 imputierten MDS wurde die POPF Rate für jeden Wert 0 bis 10 des jeweiligen adaptierten Scores berechnet. Die Werte wurden über die 5 imputierten MDS gemittelt. Die originale Stratifizierung in Risikogruppen wurde angewandt. Mittels Bootstrapping wurden Konfidenzintervalle für die mittlere POPF Rate der Risikogruppen des jeweiligen Scores berechnet. Bei dem Bootstrapping handelt es sich um eine Methode der internen Validierung, bei der aus dem ursprünglichen Datensatz durch Resampling eine Reihe Datensätze gebildet werden.⁵⁷ In diesem Fall wurden 100 solcher Datensätze gebildet. An jedem dieser Datensätze wurde die multiple Imputation wiederholt, die gemittelten POPF Raten pro Risikogruppe berechnet, und so die 95% Konfidenzintervalle ermittelt.

Die Stratifizierung in Risikogruppen wurde dann so angepasst, dass keine Überlappung in den Konfidenzintervallen der Gruppen vorlag.

Die Diskrimination der adaptierten Scores wurde dann mittels AUC evaluiert. Die AUC für den jeweiligen Score wurde über die 5 imputierten MDS berechnet und dann gemittelt.

Tabelle 1: Definition und Punkte-Verteilung der originalen und adaptierten Scores nach Baker and Vollmer.

Baker-Score	Adaptierter Baker-Score	Vollmer-Score	Adaptierter Vollmer-Score
MPD Diameter [mm]	MPD Diameter [mm]	MPD Diameter [mm]	MPD Diameter [mm]
≥6 0	≥3 0	≥5 0	≥3 0
3-6 2		4 1	
<3 4	<3 4	3 2	<3 4
		2 3	
		≤1 4	
Parenchym	Parenchym	Parenchym	Parenchym
hart 0	hart 0	hart 0	hart 0
weich 2	weich 2	weich 2	weich 2
Geschlecht	Geschlecht	Histologische Diagnose	Histologische Diagnose
weiblich 0	weiblich 0	PDAC/CP 0	PDAC/CP 0
männlich 2	männlich 2	andere 1	andere 1
Bilirubin [mg/dl]	Bilirubin [mg/dl]	Blutverlust [ml]	EK
≥2 0	≥2 0	0-400 0	0 0
<2 1	<2 1	401-700 1	1 1
BMI [kg/m²]	BMI [kg/m²]	701-1000 2	2 2
<25 0	<25 0	>1000 3	>2 3
≥25 1	≥25 1		

MPD - main pancreatic duct, BMI- body mass index, PDAC- pancreatic ductal adenocarcinoma, CP-chronische Pankreatitis, EK-Erythrozytenkonzentrate

2.11.4. Validierung

Die adaptierten Scores nach Vollmer und Baker wurden am VDS evaluiert. Auch hier wurden die Scores an jeder der Imputationen des VDS berechnet und die Ergebnisse zusammengefasst.

2.12. StuDoQ|Pankreas basiertes Elastic Net Modell zur POPF-Risikoprädiktion

2.12.1. Modellbildung

Basierend auf den im StuDoQ|Pankreas erfassten Parametern wurde ein Regressionsmodell zur POPF B/C - Prädiktion gebildet.

Sämtliche Variablen in der Tabelle A.2 wurden als Prädiktoren primär in das Modell eingeschlossen. Um eine optimale Parameter-Selektion zu erzielen und Multikollinearität zwischen den Parametern zu erlauben, wurde als Methode eine logistische Regression mit Elastic Net (Enet) Regularization gewählt.⁵⁸ Bei dem Enet erfolgt die Berechnung der Regressionsparameter modifiziert durch zwei sogenannte "Shrinkage"-Parameter λ_1 und λ_2 , welche unterschiedliche Werte annehmen können. Die "Shrinkage"-Parameter werden auch Hyperparameter des Modells genannt. Das Modell wurde mit den R packages `glmnet` und `glmnetUtils` implementiert.⁵⁹ Die optimalen Hyperparameter wurden durch 5-fache Kreuzvalidierung ermittelt. Da die Kreuzvalidierung eine instabile Parameter-Selektion ergibt, wurde zusätzlich eine Bootstrap-enhanced Elastic Net (BE-Enet) Regression nach Bunea et al. durchgeführt.⁶⁰ Dabei wurden die Modellbildungsschritte an jedem der 100 Bootstrap-Datensätze wiederholt. Die relative Häufigkeit der Selektion einzelner Parameter wurde berechnet. Diejenigen, die in mehr als 90% der Modelle selektiert wurden, wurden dann in das endgültige Enet-Modell eingeschlossen.

Nach der Parameter-Selektion mittels BE-Enet, wurde an jedem der 5 imputierten MDS ein Enet-Modell, wie oben beschrieben, gebildet. Die Koeffizienten wurden dann

über die fünf imputierten Datensätze gemittelt, um das endgültige Modell (Modell_E) zu definieren.

2.12.2. Modell-Evaluation

Als Maß für die Diskrimination wurde die AUC bestimmt. Die AUC bezeichnet die Fläche unter der ROC-Kurve (Receiver-Operating-Characteristic-Kurve).⁶¹ Die AUC des Modell_E wurde ermittelt, indem das Modell_E an jedem der 5 imputierten MDS angewandt wurde, und die daraus berechneten AUCs gemittelt wurden.

Die Kalibrierung wurde mittels der Steigung und des Achsenabschnitts der Regressionsgerade der tatsächlichen POPF Rate auf die durch das Modell_E prädizierten POPF Rate evaluiert.⁶¹ Steigung=1 und Achsenabschnitt=0 zeigen eine perfekte Kalibrierung an. Ein Achsenabschnitt≠0 zeigt eine globale Abweichung der prädizierten POPF Rate von der tatsächlichen POPF Rate. Eine Steigung von unter 1 zeigt ein "overfitting" an, d.h. die vom Modell prädizierten POPF Raten sind höher als die tatsächlichen POPF Raten im hohen Bereich, und kleiner im niedrigen Bereich. Die Steigung und der Achsenabschnitt wurden, analog der AUC, über alle 5 imputierten Datensätze gemittelt.

2.12.3. Validierung

Das Modell_E wurde an allen 5 VDS angewandt und AUC, Steigung und Achsenabschnitt berechnet. Diese wurden über den 5 imputierten VDS gemittelt und mit AUC, Steigung und Achsenabschnitt des MDS verglichen.

2.12.4. Sensitivitätsanalyse für NMAR

Die meisten fehlenden Werte befanden sich unter den Laborparametern, a.e. weil diese präoperativ nicht bestimmt worden sind. Es ist plausibel, dass im klinischen Alltag Laborparameter wie CRP, Amylase, Lipase, AP oder γ -GT präoperativ nur bestimmt werden, wenn eine Abweichung von der Norm zu vermuten ist, und es sich so bei den fehlenden Werten vorwiegend um Werte im Normbereich handelt. In so einem Fall liegt ein NMAR Prozess der fehlenden Werte vor. Da bei der Imputation ein MAR Prozess angenommen wurde, kann das Modell durch einen tatsächlich vorliegenden NMAR Prozess verzerrt sein. Um zu testen, wie bedeutsam das Modell_E von einem NMAR Prozess beeinflusst wird, wurde die Imputation wiederholt, indem die Werte CRP, Amylase, Lipase, AP, γ -GT und Albumin in den Normbereich eingegrenzt wurden. Die Modellbildungsschritte wurden dann wiederholt und das resultierende Modell mit dem Modell_E verglichen.

3. Ergebnisse

3.1. Plausibilitätsprüfung

Nicht plausible Werte wurden für folgende Variablen festgestellt:

- Körpergröße und Körpergewicht bei einem Patienten, welche als 0 eingegeben waren;
- Berechnetes Alter bei 3 Patienten war 0 (a.e. bei fehlerhafter Angabe des Operationsdatums als Geburtsdatum);
- Ein Fall mit präoperative Aufenthaltsdauer von 316 Tagen war eindeutiger Ausreißer bei sonst einem Range von 0 zu 55 Tagen;
- 6 Fälle mit Anzahl der intraoperativ gegebenen Erythrozytenkonzentrate ≥ 100 (hier handelte es sich a.e. um einen systematischen Fehler, da 5 davon aus einem Zentrum stammen);
- Bei 6 Patienten mit fehlenden Werten und 15 Patienten mit Wert unbekannt für die Variable Präoperatives ERCP und entsprechenden Werten für die Variablen ERCP Komplikationen Pankreatitis / Perforation / Blutung nein, wurden letztere als unbekannt gesetzt;
- Bei einem Patienten mit Präoperative ERCP Wert nein und ERCP Komplikation Blutung ja, wurden die Werte der Variablen Präoperatives ERCP und ERCP Komplikationen Pankreatitis, ERCP Komplikationen Perforation und ERCP Komplikationen Blutung zu fehlend gesetzt;

- Bei den Variablen `pack years` und `Nikotinkarenz` waren 15 Fälle mit der Kombination `pack years = 0` (nicht geraucht) und `Nikotinkarenz>0` (Nicht-Raucher seit 1 oder mehreren Jahren) sowie 27 Fälle mit `pack years>0` (geraucht ein oder mehrere Jahre) und `Nikotinkarenz=0` (nicht geraucht);
- Hämoglobin präoperativ >30 g/dl bei 3 Patienten und <6 g/dl bei 6 Patienten
- Die Variable `Leukozyten` wurde sowohl als `n*1000/μl` wie auch als `n/μl` in die Datenbank eingetragen, so dass hier alle Werte ≥ 1000 zuerst um Faktor 1000 skaliert wurden. Alle Werte < 2 [`*1000/μl`] (37 Fälle) und > 50 [`*1000/μl`] (15 Fälle) wurden dann als nicht plausibel klassifiziert;
- `Kreatinin` von >5 mg/dl und `Dialyse nein` bei 23 Patienten;
- `Albumin` von 40 g/dl bei einem Patienten;
- `Bilirubin` >50 mg/dl bei 245 Patienten;
- `Clavien-Dindo` Klassifikation bei insgesamt 77 Patienten: 29 mit Wundinfektion und CDC 0; 2 mit postoperativer Pneumonie und CDC 0; 12 und 8 mit anderen chirurgischen bzw. nicht chirurgischen Komplikationen und CDC 0; 1 mit Abszess postoperativ und CDC 0; 3 mit Insuffizienz der biliodigestiven Anastomose und CDC 0; 22 mit POPF B und CDC 0;

Insgesamt wurden 528 Dateneinträge (0.21% der Gesamtdatenmenge) als nicht plausibel identifiziert.

3.2. Deskriptive Statistik

Insgesamt wurden N=2488 Fälle selektiert. Die Daten stammen aus 52 chirurgischen Zentren aus Deutschland. Die deskriptive Statistik des MDS und VDS sind in Tabelle A1 dargestellt. Im Folgenden werden die wichtigsten Eckdaten über den Patientenkollektiven zusammenfassend präsentiert. Die Spannweiten sind in Klammern angegeben.

3.2.1. Modellierungsdatensatz

In den MDS wurden 1671 Patienten eingeteilt. Das mediane Alter zum OP-Zeitpunkt war 67 (20-88) Jahre. Weiblich waren 41.9%, versus 58.1% männliche Patienten. Die klassische Whipple Operation erhielten 31.8% der Patienten, PPPD 68.2%. Die mediane Operationszeit betrug 318 (107-875) Minuten. Insgesamt waren 50.4% der Diagnosen PDAC und 9.5% chronische Pankreatitis. Die mediane postoperative Verweildauer war 16 (1.0-210) Tage. Die postoperative Morbidität war 61.7%, die in-hospital Mortalität 4.6% (Clavien-Dindo Klassifikation Grad V); die 30-Tage Mortalität dagegen war 3.4 %. Die Gesamtrate an POPF war 14.5%, 8.2% Grad B und 6.3% Grad C. Unter den Patienten mit in-hospital Mortalität hatten 34.2% eine POPF Grad C, umgekehrt lag die Mortalität bei Patienten mit POPF Grad C bei 28.4%.

3.2.2. Validierungsdatensatz

In den VDS wurden 817 Patienten, 44.9% weiblich und 55.1% männlich, eingeteilt. Das mediane Alter war 67 (23-88) Jahre. Die klassische Whipple Operation wurde bei 39.8% und die PPPD bei 60.2% durchgeführt, mit medianer Operationszeit 326 (74-823) Minuten. Die Diagnose PDAC hatten 49.6% der Patienten, 7.9% hatten

chronische Pankreatitis. Die mediane postoperative Verweildauer betrug 17(0-133) Tage. Die postoperative Morbidität war 60.2%, die in-hospital Mortalität 3.7%, die 30-Tage Mortalität 2.7%. Die Gesamtrate an POPF lag bei 15.4% mit 9.5% Grad B und 5.9% Grad C. 27.6% der in-hospital Mortalität trat unter Patienten mit POPF Grad C auf, die Mortalität bei Patienten mit POPF Grad C betrug 19.5%.

3.3. Sekundäre Selektion und Transformation von Variablen

Die 10 binären Variablen Milzkomplikationen, Milzresektion, Dialyse, Ösophagusvarizen, Resektion des Truncus coeliacus, Nierenresektion, Ileus, Schlaganfall, Herzinfarkt und Hypoglykämie wurden wegen einer Gesamtzahl von ≤ 16 Fällen (1% aller Fälle) pro Kategorie nicht in der weiteren Analyse berücksichtigt. Bei folgenden kategorialen Variablen mit ≤ 16 Fällen pro Kategorie wurden die Kategorien wie folgt zusammengelegt: ASA Score 4 und 5; Durchtrennung des Pankreas mit GIA und TEA als Kategorie Stapler; Herzinsuffizienz NYHA III und NYHA IV wurden zusammengefasst, die Kategorie NYHA unbekannt wurde im Rahmen der Imputation aufgelöst (s. Kap. 2.7.3.); bei der Variable Thrombozytenaggregationshemmer die Kategorien ASS und Clopidogrel und andere; bei Leberzirrhose die Kategorien Child A, Child B und Child C und Child unbekannt; die Kategorien Radiotherapie und Radiochemotherapie der Variable Radio-/Chemotherapie innerhalb 30 Tage vor OP; Kategorien Lig. teres hepatis und seromuskulärer Patch der Variable Nahtverstärkung; bei der Histologie wurden IPMN und invasives IPMN, NET und zystischer NET, MCN und SCN entsprechend zusammengefasst

sowie Pseudozyste und Cystadenokarzinom zu anderen addiert. Bei der Variable Pankreasanastomose wurden die Fälle der Kategorie Blindverschluss, da nur 14 davon, zufällig zu den zwei anderen Kategorien verteilt, das Verhältnis der Anzahl der Patienten in der jeweiligen Kategorie respektierend, d.h, zu Pankreatojejunostomie wurden 80% der Fälle mit Blindverschluss zugeteilt, zu Pankreatogastrostomie 20%. Postoperative Wundinfektion wurde dichotomisiert in ja versus nein. Präoperative ERCP und ERCP Komplikationen Pankreatitis, ERCP Komplikationen Perforation, ERCP Komplikationen Blutung wurden zusammengefasst in einer Variable mit den Kategorien keine; ja, ohne Komplikationen; ja, mit Komplikationen. Präoperative EUS und EUS Komplikationen wurden nicht weiter betrachtet, da nur 7 Patienten eine Komplikation bei der EUS erlitten und die Untersuchung an sich sonst kein invasiver Eingriff ist.

3.4. Missing Data Analyse

In der Tabelle A1 im Anhang A sind die Anzahl der fehlenden Werte pro Variable für den MDS und den VDS angegeben. Abb. 1 stellt die Variablen mit mehr als 5% fehlenden Werten, die Verteilung der fehlenden Werten über die Fälle sowie die häufigsten Muster fehlender Werte dar.

Im MDS waren 25 von 100 Variablen ohne fehlende Werte und 10 Variablen hatten mehr als 10% fehlende Werte. Der maximale Anteil an Missing Data pro Variable war 46.9% für Albumin. Von 1671 gab es im MDS lediglich 103 über alle Variablen hinweg komplette Fälle; am häufigsten gab es zwei, eins oder drei fehlende Werte pro Fall.

Im VDS waren 49 von 100 Variablen ohne fehlende Werte. Bei 12 Variablen lagen mehr als 5% fehlende Angaben vor, mit Maximum 53.5% bei Albumin. Die Verteilung der fehlenden Werte über die Fälle war ähnlich wie die im MDS mit 59 kompletten Fällen.

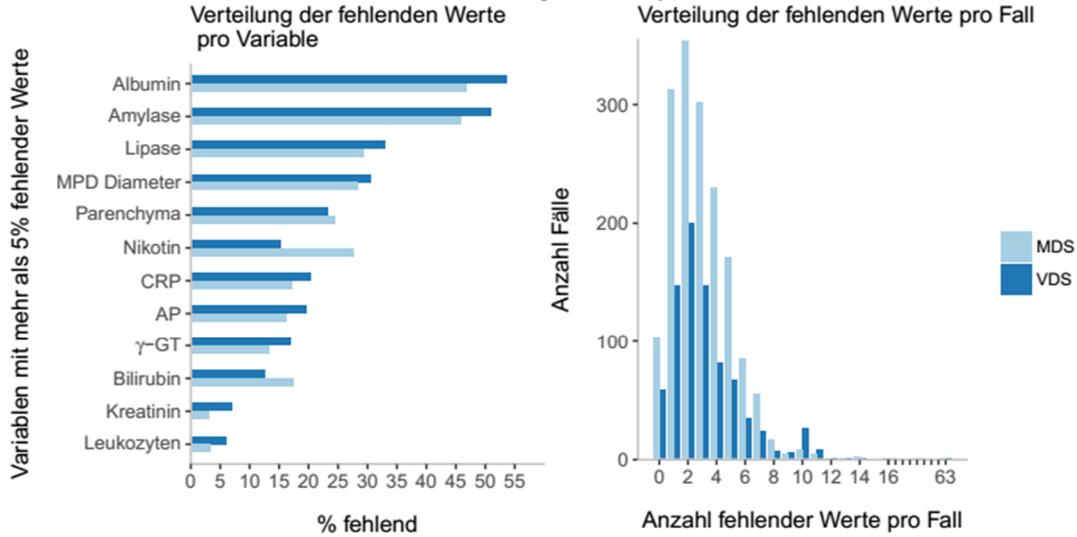
Insgesamt lagen 561 unterschiedliche Muster im MDS und 279 im VDS vor. In beiden Datensätzen sind die Fälle ohne Missing Data am häufigsten, gefolgt von Amylase und Albumin oder nur Amylase und nur Albumin (Abb 1).

Der maximale Anteil fehlender Werte pro Datensatz war 3.3% im MDS und 3.2% im VDS.

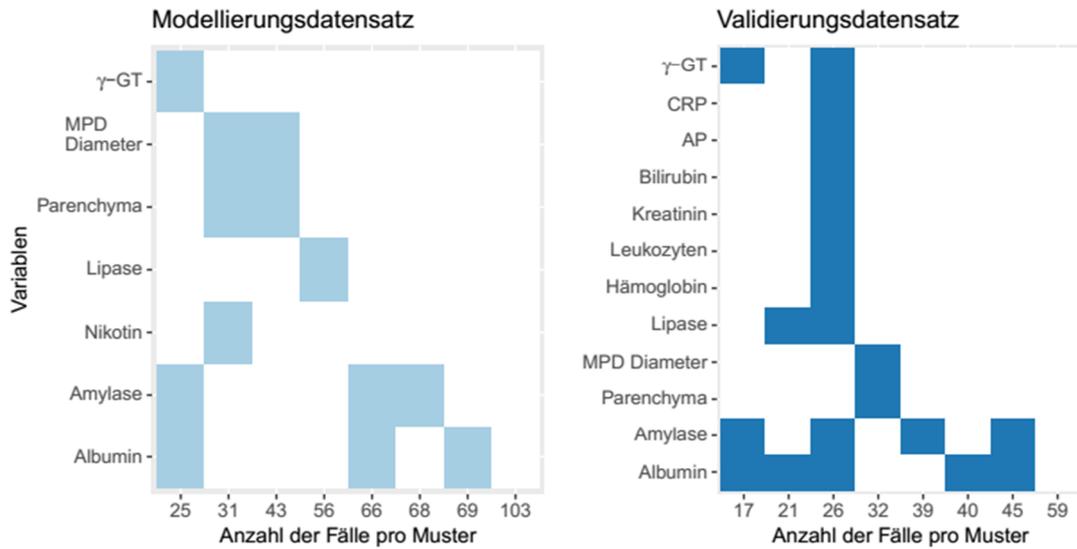
3.5. Univariable Analyse

Die Ergebnisse der vollständigen univariablen Analyse sind in Tabelle A2 im Anhang A präsentiert. In Tabelle 2 sind nur die statistisch signifikanten Assoziationen mit POPF dargestellt. Bei den stetigen Variablen konnten mittels der Methode der Fractional Polynomials eine nicht lineare Skalierung für Kreatinin und BMI ermittelt werden, wobei lediglich die Assoziation mit BMI statistisch signifikant war (Abb 2, Tabelle A2).

Abb. 1: Missing Data Analyse



Häufigste Muster fehlender Werte

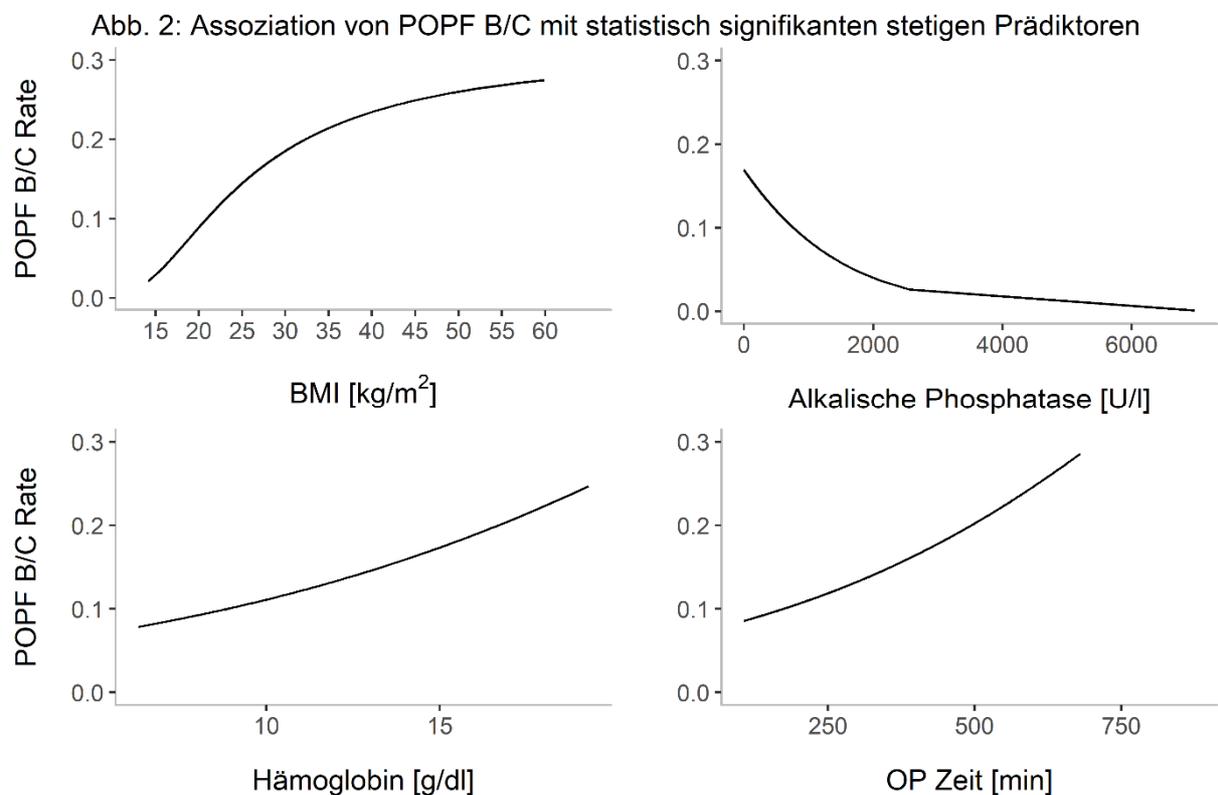


	Modellierungsdatensatz	Validierungsdatensatz
Anzahl Variablen	100	100
Variablen ohne fehlende Werte	25	49
Max Anteil fehlender Werte pro Variable	46.9 %	53.5 %
Anzahl Fälle	1671	817
Komplette Fälle	103	59
Max Anteil fehlender Werte pro Fall	61.4 %	33.7 %
Anteil fehlender Werte pro Datensatz	3.3 %	3.2 %

Tabelle 2: Signifikante Assoziationen mit postoperativen Pankreasfisteln B/C				
Parameter	Keine/ POPF A	POPF B/C	OR (95 % CI)	p-Wert
Geschlecht				
weiblich	611(87.8)	85(12.2)		
männlich	807(83.9)	155(16.1)	1.381(1.038-1.836)	0.026
Pflegebedürftigkeit				
nein	1345.4(86.1)	218(13.9)		
ja	72.6(76.7)	22(23.3)	1.870(1.135-3.081)	0.014
Z.n. zerebrovaskulärem Ereignis				
nein	1350(86.1)	218(13.9)		
ja	68(75.6)	22(24.4)	2.004(1.213-3.310)	0.007
Herzinsuffizienz				
keine	1218.8(86.3)	194(13.7)		
NYHA I	88.4(77.5)	25.6(22.5)	1.819(1.140-2.902)	0.012
NYHA II	85.6(84.1)	16.2(15.9)	1.189(0.681-2.075)	0.543
NYHA III-IV	25.2(85.7)	4.2(14.3)	1.043(0.357-3.050)	0.939
chronische Pankreatitis				
nein	1208(84.5)	221(15.5)		
ja	210(91.7)	19(8.3)	0.495(0.303-0.808)	0.005
histologische Diagnose				
PDAC	756.6(91.0)	74.6(9.0)		
Ampullenkarzinom	106.6(76.8)	32.2(23.2)	3.064(1.926-4.872)	<0.001
DBDC	92.8(80.8)	22(19.2)	2.405(1.424-4.061)	0.001
Duodenalkarzinom	37.6(80.7)	9(19.3)	2.428(1.127-5.234)	0.024
IPMN/invasive IPMN	90(85.6)	15.2(14.4)	1.712(0.943-3.110)	0.077
MCN/SCN	15(61.5)	9.4(38.5)	6.348(2.679-15.040)	<0.001
NET/cystic NET	58.4(80.7)	14(19.3)	2.432(1.294-4.569)	0.006
Chronische Pankreatitis	137.6(87.2)	20.2(12.8)	1.489(0.878-2.525)	0.140
gutartiger Tumor	33(68.5)	15.2(31.5)	4.670(2.420-9.014)	<0.001

andere	90.4(76.2)	28.2(23.8)	3.164(1.942-5.154)	<0.001
PVR				
nein	1277(85.0)	226(15.0)		
ja	141(91.0)	14(9.0)	0.561(0.318-0.990)	0.046
Pankreasparenchym				
hart				
weich	615(79.9)	155(20.1)	2.336 (1.652-3.305)	<0.001
MPD-Diameter				
<3	760(83.0)	156.2(17.0)	1.616 (1.100-2.373)	0.017
≥ 3	658(88.7)	83.8(11.3)		
Durchtrennung des Pankreas				
Skalpell	695(88.4)	90.8(11.6)		
Stapler	48.2(84.0)	9.2(16.0)	1.461(0.687-3.106)	0.325
Ligasure	38(77.6)	11(22.4)	2.217(1.090-4.509)	0.028
Ultracision	47.6(74.8)	16(25.2)	2.574(1.393-4.757)	0.003
Bipolar	40.6(78.7)	11(21.3)	2.074(1.026-4.194)	0.042
Monopolar	505.4(85.0)	89(15.0)	1.348(0.975-1.863)	0.070
Ultraschalldissektor	43.2(76.9)	13(23.1)	2.304(1.191-4.454)	0.013
Nahtverstärkung				
keine	1229(85.2)	212.8(14.8)		
Fibrin	34.4(89.6)	4(10.4)	0.672(0.236-1.913)	0.456
Tachosil	26.4(72.5)	10(27.5)	2.189(1.037-4.617)	0.040
Seromuskulärer Patch/Lig. teres hep.	20(95.2)	1(4.8)	0.289(0.039-2.166)	0.227
Omentaler Patch	59.4(90.5)	6.2(9.5)	0.602(0.256-1.413)	0.243
andere	48.8(89.1)	6(10.9)	0.710(0.300-1.680)	0.436
BMI[kg/m ²]				<0.001
20 bis 25			1.73 (1.353-2.211)	
25 bis 30			1.347(1.178-1.539)	

30 bis 35			1.197(1.104-1.297)	
35 bis 40			1.124(1.066-1.184)	
40 bis 45			1.083(1.045-1.123)	
45 bis 50			1.059(1.032-1.086)	
AP pro 100 U/dl Anstieg			0.991(0.854-0.973)	0.029
Hämoglobin pro 1g/dl Anstieg			1.108(1.024-1.199)	0.011
OP-Zeit pro 60 min Anstieg			1.164 (1.08-1.255)	<0.001



3.6. Adaptierte Scores nach Vollmer und Baker

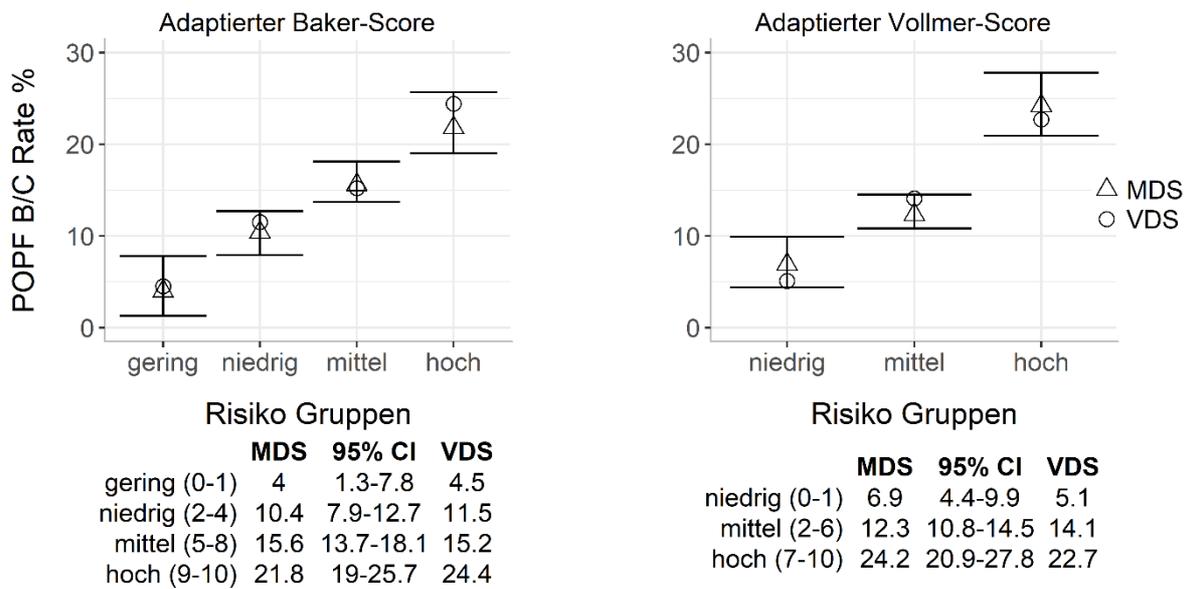
Die ursprüngliche Risikostratifikation ergab bei dem adaptierten Baker-Score folgende Gruppen: gering (0-2 Punkte) - 6.3 % (95%CI 3.5-8.7%); niedrig (3-6 Punkte) - 12.7% (95%CI 10.9-15.2); mittel (7-8 Punkte) - 16.2% (95%CI 13.8-19.6%); hoch (9-10

Punkte) - 21.8% (95%CI 19-25.7%). Da die Konfidenzintervalle der “niedrig” und “mittel” und der “mittel” und “hoch” Gruppen sich überlappten, wurde die Stratifikation in folgender Weise adaptiert: gering (0-1 Punkte) - 4 % (95%CI 1.3-7.8%); niedrig (2-4 Punkte) - 10.4 % (95%CI 7.9-12.7); mittel (5-8 Punkte) - 15.6% (95%CI 13.7-18.1%); hoch (9-10 Punkte) - 21.8% (95% CI 19-25.7%). Die AUC war 0.60 (95% CI 0.57-0.63).

Bei dem adaptierten Vollmer-Score mit der Risikostratifikation des Originalscores ergaben sich folgende POPF Raten im MDS: gering (0 Punkte) - 6.9% (95%CI 4.4-9.9%); niedrig (1-2 Punkte) - 12% (95%CI 9.2-14.8); mittel (3-6 Punkte) - 12.5% (95%CI 11.0-15.5%); hoch (7-10 Punkte) - 24.2% (95%CI 20.9-27.8%). Die Stratifikation wurde ebenfalls angepasst wie folgt: niedrig (0-1 Punkte) - 6.9% (95%CI 4.4-9.9%); mittel (2-6 Punkte) - 12.3 % (95%CI 10.8-14.5%) und hoch (7-10 Punkte) - 24.2 % (95%CI 20.9-27.8%) Gruppen. Die AUC für den MDS war 0.62 (95%CI 0.59-0.65).

Die Risikostratifikation mit den entsprechenden POPF Raten und 95% Konfidenzintervallen im MDS und VDS sind in der Abb. 3 dargestellt.

Abb.3: Risikostratifizierung für POPF B/C mittels der adaptierten Scores nach Baker und Vollmer



3.7. Elastic Net Modell

3.7.1. Parameterselktion

Durch die 500 BE-Enet-Modelle wurden folgende Parameter von über 90% der Modelle selektiert: weiches Parenchym - 99.8%, hartes Parenchym - 99.8%, histologische Diagnose PDAC - 99.8%, BMI - 99.2%, OP-Zeit - 94.6%. Diese Parameter wurden dann entsprechend in das endgültige Modelle eingeschlossen.

3.7.2. Modellgleichung

Die vom ModelleE prädierte POPF B/C Rate $p(POPF)$ wird nach folgender Gleichung berechnet:

$$p(POPF) = \frac{\exp(\text{logit})}{1 + \exp(\text{logit})}$$

wo

$$\text{logit} = \beta_0 + \beta_1 P_1 + \dots + \beta_n P_n$$

$\exp()$ die Exponentialfunktion, P die Parameter und β die dazugehörigen Koeffizienten und β_0 den Achsenabschnitt bezeichnen. Die Parameter P und die Koeffizienten β sind in Tabelle 3 aufgelistet.

β_0	-1.651
$(10/\text{BMI} [\text{kg}/\text{m}^2])^2$	-2.715
Parenchym	
weich	0.239
hart	-0.234
OP-Zeit/1000[min]	1.470
Histologische Diagnose PDAC	-0.568

3.7.3. Modellevaluation

Die AUC des Modells am MDS war 0.70 (95%CI 0.69-0.70). Die Evaluation der Kalibrierung ergab Steigung = 1.67 und Achsenabschnitt = 1.12.

3.7.4. Sensitivitätsanalyse für NMAR

Im NMAR Modell wurden ebenso dieselben Variablen mit entsprechenden Häufigkeiten über 90% selektiert: weiches Parenchym - 99.6%, hartes Parenchym - 99.6%, histologische Diagnose PDAC - 99.8%, BMI - 98.0%, OP-Zeit - 93.6%.

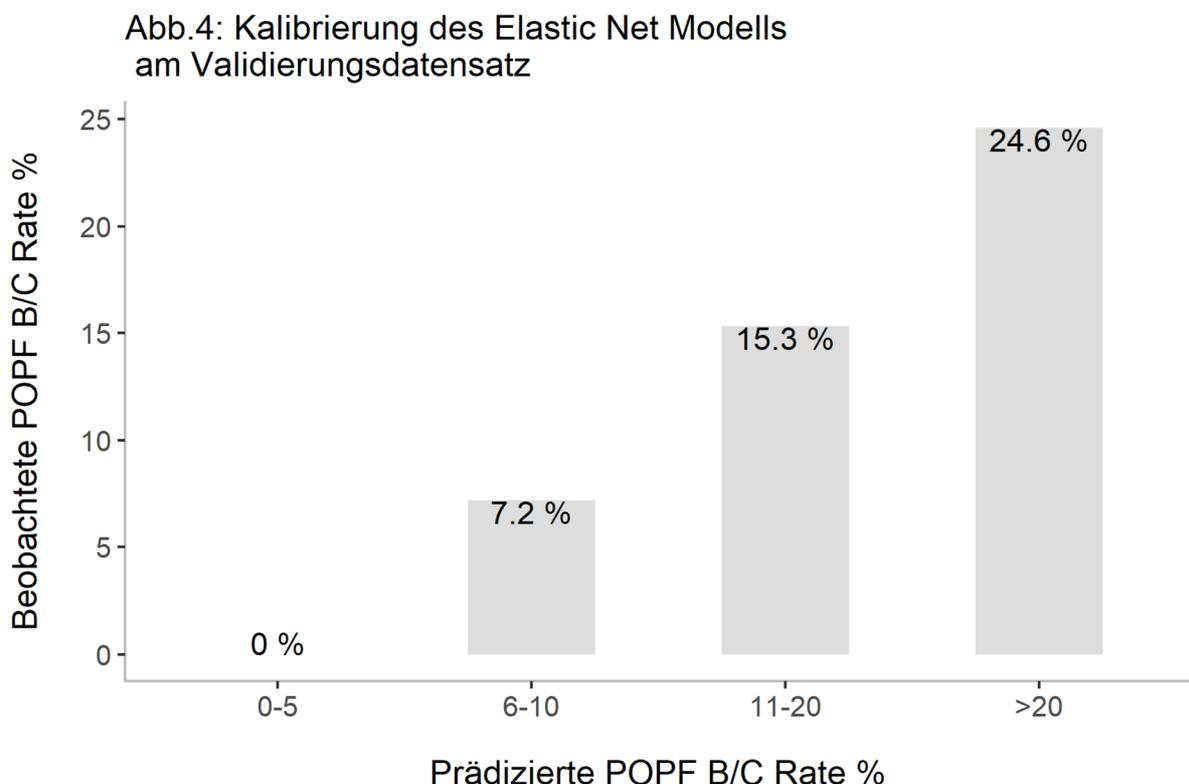
Hier waren die AUC = 0.70 (95% CI 0.68-0.71), Steigung = 1.61 und Achsenabschnitt = 1.03.

3.8. Validierung und Vergleich der Modelle

Die POPF B/C Raten pro Risikogruppe für den adaptierten Baker-Score im VDS waren "gering"- 5.5%, "niedrig" - 10.5%, "mittel" - 16.4% und "hoch" - 23.9%. Damit lagen sie innerhalb der 95% Konfidenzintervalle (Abb. 3). Die AUC für den VDS betrug 0.61 (95% CI 0.59-0.63).

Bei dem adaptierten Vollmer-Score waren die POPF B/C Raten im VDS "niedrig" = 8%, "mittel" = 11.7% und "hoch" = 27% (Abb. 3). Die AUC war 0.64 (95%CI 0.61-0.67).

Das Enet-Modell ergab am VDS AUC = 0.65 (95% CI 0.64-0.66), Steigung = 1.22 und Achsenabschnitt = 0.42. Die Kalibrierung des Enet-Modells ist graphisch auf Abb.4 dargestellt.



4. Diskussion

Durch stetigen technischen und wissenschaftlichen Fortschritt hat die Chirurgie während der letzten Jahrhunderte an Präzision und Sicherheit gewonnen und sich als eine der wichtigsten Säulen der modernen Medizin etabliert. Herausragenden Stellenwert hat die Chirurgie in der Behandlung von Pankreaserkrankungen. Insbesondere bei malignen Pathologien des Pankreas ist die Resektion in der Regel die einzige kurative Option, aber auch bei gutartigen Erkrankungen wie Pankreatitis, spielt die operative Therapie eine wichtige Rolle. Für die Weiterentwicklung der Chirurgie sind moderne Konzepte wie Präzisionsmedizin und Qualitätssicherung entscheidend für die Optimierung von Behandlungsprozessen und -ergebnissen. Sowohl in der Qualitätssicherung, wie auch bei der Erstellung von individualisierten chirurgischen Behandlungskonzepten, ist die Erfassung und Quantifizierung des Operationsrisikos ein wesentlicher Schritt. In dieser Arbeit wurden unterschiedliche Ansätze zur Risikostratifizierung für Pankreasfisteln nach Pankreatoduodenektomie anhand des DGAV Registers StuDoQ|Pankreas untersucht. Bereits etablierte Risikomessinstrumente wurden an StuDoQ|Pankreas adaptiert und validiert. Mit dem Ziel, eine präzisere Prädiktion zu erreichen, wurde ein umfassendes multivariablen Modell zur POPF-Prädiktion basierend auf der StuDoQ|Pankreas Datenstruktur erstellt. Die Ergebnisse der Arbeit validieren StuDoQ|Pankreas als Instrument zur risikoadjustierten Qualitätssicherung in der Pankreaschirurgie in Hinsicht auf POPF. Im Folgenden werden die Methoden und Ergebnisse der einzelnen Teile der Arbeit sowie die zugrundeliegenden Daten im Detail betrachtet.

4.1. Adaptierte Scores nach Baker und Vollmer

Der erste Lösungsansatz bei der Risikostratifizierung für POPF anhand von StuDoQ|Pankreas war, bereits etablierte Risikomessinstrumente anzuwenden. Der POPF Risiko-Score nach Vollmer ist einer der am breitesten validierten und für klinische Fragestellungen benutzten Scores.^{62–66} Der Baker-Score dagegen basiert auf großen Datensätzen des amerikanischen Registers NSQIP; NSQIP hat ähnliche Struktur und erfüllt vergleichbare Zwecke wie StuDoQ. Daher wurden diese zwei Scores für die POPF Risikostratifizierung mit StuDoQ|Pankreas ausgewählt.

Ein häufiges Problem bei prädiktiven Modellen ist, dass sie auf Daten mit charakteristischer Struktur aufgebaut sind, so dass eine Anwendung auf Datensätze mit unterschiedlichem Parameterraum nicht direkt möglich ist. In diesem Fall konnte weder der Vollmer- noch der Baker-Score direkt auf StuDoQ|Pankreas angewandt werden. Es wurde daher ein einfaches Vorgehen zur Adaptation der Scores gewählt, indem die Skalierung der Scores von 0 zu 10 beibehalten wurde und der kategoriale Parameter `MPD-Diameter` in beiden Scores mit der dichotomen StuDoQ|Pankreas Variable `MPD-Diameter` ersetzt wurde. Im Vollmer-Score wurde zudem der Parameter `Blutverlust` mit der StuDoQ|Variable `Anzahl Erythrozytenkonzentrate` ersetzt.

Der adaptierter Baker-Score zeigte eine Diskrimination (AUC=0.60) vergleichbar mit der bei der externen Validierung des originalen Baker-Score (AUC=0.62). Bei dem adaptierten Vollmer-Score war die Diskrimination (AUC = 0.62) schlechter als im originalen Score; ein möglicher Grund dafür ist, dass die Anzahl der intraoperativ transfundierten EK kein guter Surrogatparameter für Blutverlust ist.

Die Gruppierung der Score-Werte nach POPF Risiko wurde so angepasst, dass keine Überlappung der Konfidenzintervalle der unterschiedlichen Gruppen vorlag. Bei dem adaptierten Baker-Score wurden ähnliche Gruppen, wie bei dem originalen Baker-Score definiert. Bei dem Vollmer-Score konnten die Score-Werte in nur drei separate Gruppen eingeteilt werden, im Gegensatz zu dem originalen Vollmer-Score, wo vier Gruppen vorlagen. Allerdings wurden weder bei der ursprünglichen Erstellung des Baker-Scores noch des Vollmer-Scores Konfidenzintervalle berechnet. Die Stratifizierung dort wurde nach den tatsächlichen POPF B/C Raten für jeden Score Wert vorgenommen, was eine größere Abhängigkeit vom konkreten Datensatz bedeutet. Zusätzlich ist die Interpretation der berechneten Risikowerte viel besser möglich, wenn ein Konfidenzintervall und nicht nur ein einziger Erwartungswert vorliegt.

Diese Ergebnisse zeigen, dass eine Stratifikation für POPF B/C mittels StUdoQ|Pankreas generell möglich ist. Darüber hinaus beweisen sie die allgemeine Validität der Vollmer und Baker-Scores nachdem diese an einem großen Kollektiv aus einem anderen Land vergleichbare Performance zeigten.

Die Hauptlimitation der adaptierten Baker und Vollmer-Scores ist deren relativ niedrige Diskrimination mit AUC von 0.60 bzw. 0.62. Ein möglicher Grund dafür ist, dass die Adaptierung nicht datenbasiert war, so dass die Wichtung der Parameter in den adaptierten Scores nicht deren relativen Anteil an der POPF Risikoprädiktion entspricht, insbesondere für die Variablen `MPD-Diameter` und `Erythrozytenkonzentrate`. Dies wird auch durch die univariate Analyse deutlich, wo die Odds Ratios für `MPD-Diameter` und `Erythrozytenkonzentrate` sich deutlich von den Wichtungen in den Scores unterscheiden. Ein weiterer möglicher Grund ist die

Reduzierung der – in deren Natur kontinuierlichen - Parameter MPD-Diameter und BMI auf lediglich zwei Kategorien; Roberts et al. konnten zeigen, dass die POPF Rate nach Pankreatoduodenektomie linear mit steigendem BMI und abnehmendem MPD-Diameter zunimmt.³¹ Da die Diskrimination des originalen Baker-Scores vergleichbar zu dem adaptierten Score und die AUC des originalen Vollmer-Score nicht sehr groß war, ist es anzunehmen, dass es weitere wichtige Faktoren gibt, welche die POPF Rate beeinflussen und nicht in die Scores aufgenommen wurden. Obwohl die Baker und Vollmer-Scores in deren Simplizität ansprechend sind, sind offensichtlich umfassendere Modelle notwendig, um eine bessere POPF-Risikostratifizierung zu erreichen.

4.2. Elastic Net Modell für POPF-Prädiktion

Entsprechend der Bedeutung von POPF für den postoperativen Verlauf nach Pankreatoduodenektomie existiert eine Vielzahl an Publikationen, welche sich mit der Identifizierung von Risikofaktoren für POPF befassen. Bei der Erstellung von Prädiktionsmodellen werden eine Handvoll Parameter gewählt, wobei die Stärke derer Assoziation mit POPF in der Regel in einem multivariablen Modell quantifiziert wird. Vor Einschluss in das multivariable Modell erfolgt wiederum oft eine Vorselektion, basierend auf statistischen Tests für Assoziation mit POPF. Es gibt einige Aspekte dieses Vorgehens, welche dessen Effektivität negativ beeinflussen können. Erstens, durch multiples Testen für Signifikanzen potenzieren sich die Unsicherheiten in der Schätzung. Zweitens, das Signifikanzniveau für einen Parameter ist ein gutes Maß für die Signifikanz der Assoziation mit der abhängigen Variable, jedoch nicht für die prädiktive Fähigkeit des Gesamtmodells. Drittens, bei kleiner Fallzahl kann für

tatsächlich wichtige Prädiktoren keine signifikante Assoziation mit POPF vorliegen. Und letztens, können zwischen manchen Prädiktoren lineare Zusammenhänge vorliegen, welche zum Problem der Multikollinearität und damit zur Instabilität des Modells und Verzerrung der Ergebnisse führen können.

Um diese Probleme zu umgehen wurde in dieser Arbeit als Methode eine logistische Regression mit Elastic Net Regularization gewählt. Die Regularization der Koeffizienten der logistischen Regression durch das Enet erlaubt einerseits eine Selektion der wichtigen Prädiktoren, indem die Koeffizienten der schwachen Prädiktoren zu 0 gesetzt werden und andererseits Multikollinearität zwischen den Prädiktoren. Um die Stabilität des Modells zu erhöhen wurde zudem ein Bootstrapping durchgeführt.

4.2.1. Modellparameter

In dem endgültigen Modell wurden vier Parameter selektiert. Erwartungsgemäß ist einer dieser Parameter die Konsistenz des Pankreasparenchyms. In zahlreichen Analysen konnte weiches Pankreasparenchym als Risikofaktor für POPF B/C nachgewiesen werden.^{12,30,32,67} Die Konsistenz des Pankreasparenchyms als "weich" oder "hart" wird bei der Resektion vom Operateur bestimmt. Auch wenn dies eine subjektive Einschätzung ist, konnte von anderen Autoren gezeigt werden, dass diese zuverlässig ist und gut mit der objektiv bestimmten Härte des Pankreasparenchyms mittels Durometer korreliert.^{68,69} In der univariaten Analyse wurde ein Odds Ratio für POPF B/C von 2.34 (95 % CI 1.65-3.31) für weiches versus hartes Pankreasparenchym kalkuliert. Das entspricht den Angaben anderer Autoren wie Kantor et al. mit 2.71 (95 % CI 1.64-2.62), wobei Werte mit deutlich größerer Streuung

vorliegen, wie z.B. Callery et al. mit 5.02 (95 % CI 1.97 -12.81) und Wellner et al. mit 10.18 (95 % CI 1.26-82.39). Allerdings sind die analysierten Datensätze der letzten zwei Studien deutlich kleiner als der NSQIP Datensatz von Kantor et al. und der StuDoQ|Pankreas Datensatz in der aktuellen Arbeit, so dass ein Odds Ratio zwischen 1.5 und 3 plausibel erscheint. Die Erklärung für die erhöhte POPF Rate bei weichem Pankreasparenchym ist dessen schwierigere Nahtfähigkeit, was die Anlage einer Pankreasanastomose erschwert, sowie die mit weichem Pankreas vergesellschaftete gute exokrine Funktion und folglich erhöhte digestive Aktivität im Anastomosenbereich.⁷⁰

Ein anderer Faktor, dessen Assoziation mit POPF mehrfach belegt ist, und welcher auch im aktuellen Modell selektiert wurde, ist erhöhter BMI.⁷¹ In den meisten Studien wurde BMI nach der WHO Definition für Adipositas kategorisiert, mit Grenzwerten bei 25 kg/m² oder 30 kg/m². Robert et al. zeigte, ähnlich wie bei dem MDP-Diameter, einen linearen Zusammenhang zwischen steigendem BMI und steigender POPF Rate. In den aktuellen Daten beschreibt ein nicht linearer Zusammenhang besser die empirische Verteilung der Daten. So ist aus Tabelle 2 und Abb. 3 zu entnehmen, dass mit steigendem BMI die Odds Ratios abnehmen. Der größte Anstieg ist von 20 auf 25 kg/m² gefolgt von 25 auf 30 kg/m². Das zeigt, dass bereits leichtes Übergewicht, oder sogar hoch-normales Gewicht, zu signifikantem Anstieg in der POPF Rate führt.

Die zugrundeliegende Pathologie beeinflusst bekanntermaßen die POPF Inzidenz nach Pankreatoduodenektomie. Es ist mehrfach gezeigt worden, dass bei Patienten mit PDAC und mit chronischer Pankreatitis die POPF Rate niedriger ist als bei anderen Erkrankungen wie Ampullenkarzinom, DBDC, zystischen Neoplasien oder gutartigen Tumoren.^{24,30,35,69} Sowohl die univariable Analyse, wie auch das Enet-Modell

bestätigen diese Ergebnisse. Interessant ist, dass, obwohl kein signifikanter Unterschied in der univariablen Analyse vorlag, die POPF Inzidenz bei PDAC kleiner ist als bei chronischer Pankreatitis. Belyaev et al. konnten diesbezüglich zeigen, dass bei objektiver Messung mittels Durometer bei chronischer Pankreatitis die Konsistenz des Pankreasparenchyms im Mittel weicher ist als bei PDAC.⁶⁹

In StuDoQ|Pankreas ist darüberhinaus die Anamnese einer chronischen Pankreatitis eine eigenständige Variable, unabhängig von der histologischen Diagnose. In der univariaten Analyse war chronische Pankreatitis signifikant mit weniger POPF assoziiert, wurde jedoch nur zu 84.4% von dem Enet-Modell selektiert und dadurch nicht in das endgültige Modell eingeschlossen. Möglicher Grund hierfür ist Kollinearität mit der Variable `Parenchym`.

Interessant ist auch, dass in der univariablen Analyse bei IPMN/invasive IPMN die POPF B/C Rate mit 14% zwar höher ist als bei PDAC (mit 9%), der Unterschied jedoch nicht statistisch signifikant ist ($p=0.77$). Dagegen ist bei MCN/SCN die POPF Rate mit 38.5% deutlich höher, so dass bei der Betrachtung der histologischen Diagnose im Hinblick auf POPF es nicht gerechtfertigt scheint, diese Erkrankungen unter dem Oberbegriff der zystischen Neoplasien zu gruppieren.

Die univariate Analyse zeigte einen beinahe linearen Zusammenhang zwischen POPF Inzidenz und OP-Zeit, und die OP-Zeit wurde mit über 90% Häufigkeit in das Enet-Modell selektiert. Der Zusammenhang zwischen POPF B/C und OP-Zeit ist hochsignifikant ($p<0.001$), obwohl der Effekt nicht besonders groß ist, mit einer Odds Ratio von 1.164 für jede Stunde OP-Dauer. Als Rationale widerspiegelt die OP-Dauer sowohl die Komplexität des Eingriffs wie auch die Erfahrung des Operationsteams, was wiederum Faktoren sind, welche die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer

POPF B/C beeinflussen. OP-Zeit als Risikofaktor für POPF wurde auch in anderen Arbeiten nachgewiesen.^{24,72}

Obwohl nicht im endgültigen Modell selektiert, werden an dieser Stelle weitere Variablen betrachtet, die oft mit POPF in Zusammenhang gebracht werden. Roberts et al. zeigten einen beinahe linearen Zusammenhang zwischen abfallendem MPD-Diameter und steigender POPF Rate.⁵² Die Autoren argumentierten, dass der MPD-Diameter der wichtigste Prädiktor für POPF ist. In den meisten Studien wird jedoch der MPD-Diameter als binäre oder kategoriale Variable betrachtet. Dadurch kann leider Information verloren gehen und die Diskrimination der Prädiktion vermindert werden. Im StuDoQ|Pankreas ist die Variable als binäre Variable <3mm und ≥3mm erfasst, so wie vom Operateur intraoperativ eingeschätzt, so dass hier keine weitere Differenzierung möglich war. Auch eine Kollinearität zwischen Parenchymkonsistenz und Gangdiameter ist beschrieben worden³¹, was am Ehesten der Grund ist, warum dieser Parameter nicht durch das Enet-Modell selektiert wurde.

Ein sehr interessantes Ergebnis der univariablen Analyse ist, dass die Durchtrennung des Pankreas mit Skalpell die niedrigste POPF B/C Rate aufweist. Basierend auf den Ergebnissen dieser Studie ist die Durchtrennung des Pankreas bei der Resektion mit Skalpell zur bevorzugen, und zwar im Vergleich zu anderen Instrumenten auf Basis elektrischer Energie oder Ultraschall. Ausnahme sind die Stapler, die gewöhnlich bei der minimal-invasiven Pankreatoduodenektomie zum Einsatz kommen und bei denen kein signifikanter Unterschied vorlag. Die Durchtrennung des Pankreas hat Aufmerksamkeit bei der Pankreaslinksresektion erfahren, bei der Pankreatoduodenektomie sind Studien zu diesem Thema jedoch rar.⁷³⁻⁷⁵ In einer prospektiven japanischen Studie an 171 Patienten konnte gezeigt werden, dass

Durchtrennung des Pankreas mit Skalpell im Vergleich zu Ultraschall-basierten Instrumenten mit signifikant niedrigerer POPF B/C Rate einhergeht.⁷⁶ Weitere Studien, insbesondere in Hinblick auf die postoperative Nachblutung von der Pankreasabsetzungsfläche, wie auch zur POPF Inzidenz in Abhängigkeit von der Methode der Durchtrennung des Pankreasparenchyms, erscheinen notwendig.

Eine Korrelation kardiovaskulärer Erkrankungen mit erhöhter POPF Inzidenz ist von anderen Autoren gezeigt worden.^{24,77} In StuDoQ|Pankreas sind kardiovaskuläre Erkrankungen dezidiert erhoben, mit eigenständigen Variablen für KHK, PAVK, cerebrovaskuläres Ereignis, arteriellen Hypertonus, Herzinsuffizienz etc. Die univariable Analyse zeigte eine Assoziation zwischen POPF und z.n. cerebrovaskulärem Ereignis sowie Herzinsuffizienz, die Parameter wurden jedoch nicht durch das BE-Enet selektiert.

4.2.2. Modell Performance, Validierung und Testung

Mit AUC=0.70 zeigte das Enet-Modell eine deutlich bessere Diskrimination am MDS im Vergleich zu den adaptierten Risikoscores nach Vollmer und Baker. Am VDS war die AUC etwas niedriger mit AUC=0.65. Dies ist zu erwarten, da das Modell am MDS erstellt wurde und die AUC am MDS gewöhnlich zu optimistisch ist. Aber auch im VDS war die AUC des Enet-Modells höher als die des adaptierten Vollmer- oder Baker-Scores.

Steigung und Achsenabschnitt zeigten ein leichtes Underfitting des Modells, a.e. als Folge der Regularization. Am VDS waren die Steigung 1.22 und Achsenabschnitt 0.42, was deutlich näher zu der perfekten Kalibrierung mit Steigung 1 und Achsenabschnitt 0 ist.

Indem die Teilung des Gesamtdatensatzes vor der Analyse erfolgte und der VDS unabhängig von dem MDS imputiert wurde, konnte eine möglichst hohe Unabhängigkeit des VDS erreicht werden. Bei einem Gesamtdatensatz von nur 2488 Fällen ist ein Einfluss der Teilung auf das Ergebnis des Modells und der Testung möglich. In der deskriptiven Statistik zeigten sich die Datensätze jedoch weitgehend ausgeglichen. Da die Teilung nach Jahr der Operation erfolgte, wurde eine Reproduzierbarkeit der Ergebnisse erreicht, was bei einer Teilung nach dem Zufallsprinzip nicht der Fall ist.

Durch die Anwendung von Bootstrapping konnte eine Stabilität des endgültigen Modells erreicht werden. Die 100-fache Wiederholung des Bootstrapping ist eine Abwägung zwischen Genauigkeit der Validierung und Rechenkapazität. Indem die multiple Imputation in die interne Validierung integriert wurde, war eine genauere Erfassung der Variabilität der Daten möglich.

Die NMAR Sensitivitätsanalyse zeigte, dass auch im extremen Fall, wo alle fehlenden Werte der Laborparameter im Normbereich sind, das Modell sich nicht wesentlich änderte.

4.2.3. Vergleich der Modelle

Im Vergleich zu den adaptierten Scores nach Vollmer und Baker, zeigt das Elastic Net Modell bessere Diskrimination sowohl im MDS wie auch im VDS. Dieses Modell ist datenbasiert und widerspiegelt die Datenstruktur von StuDoQ|Pankreas. Es enthält vier Prädiktoren, genauso wie der Vollmer-Score; der Baker-Score besteht dagegen aus fünf Prädiktoren. Die zwei Parameter MPD-Diameter und Pankreasparenchym-Konsistenz kommen in allen drei Modellen als Prädiktoren vor. Zudem ist BMI

gemeinsamer Parameter für das Enet-Modell und für den Baker-Score, und histologische Diagnose für das Enet-Modell und den Vollmer-Score, allerdings mit unterschiedlicher Kategorisierung.

Während die Vollmer- und Baker-Scores auf aufgerundeten Odds Ratios mit entsprechender Punkteverteilung und Risiko-Gruppen aufgebaut sind, gibt das Elastic Net Modell ein konkretes, individuelles Risiko. Die Berechnung direkt aus der Regressionsgleichung ist allerdings deutlich komplizierter und bedarf einer computerbasierten Anwendung, wie z.B. eines Online-Rechners. Ein ähnlicher kontinuierlicher Score ist von Roberts et al.³¹ mit BMI und MPD-Diameter als Prädiktoren beschrieben worden. Die Scores von Vollmer und Baker dagegen sind leicht zu berechnen und daher vielleicht praktikabler in der klinischen Anwendung. Bei der heutzutage weiten Verbreitung von Computern und Apps ist jedoch die Implementierung und Nutzung eines Online-Rechners möglicherweise zukunftsorientierter.

Während der Baker-Score nur Parameter enthält, die auch präoperativ bestimmt werden können, können Vollmer-Score und das Enet-Modell erst intraoperativ oder sogar postoperativ angewandt werden, da der intraoperative Blutverlust, die Durchtrennung des Pankreas und oft auch die histologische Diagnose erst intraoperativ oder sogar postoperativ bekannt sind. Für den Zweck der Qualitätssicherung ist dies kein Nachteil, da diese auf retrospektive Analysen basiert. Auch andere Analysen wie zum Beispiel Behandlungskosten, Lebensqualität oder retrospektive oder intraoperative Risikostratifizierung sind möglich und bereits unter Anwendung des Vollmer-Scores mehrfach publiziert worden.^{62,78,79} Allerdings ist eine

präoperative Risikostratifizierung, wie sie bei Behandlungsentscheidungen wie OP-Indikation oder auch bei möglichen prospektiven Studien vonnöten ist, nicht möglich.

4.3. Datenqualität: Plausibilität, Validität, Vollständigkeit

Die vorliegende Arbeit ist eine der ersten Analysen, welche mit StuDoQ|Pankreas Daten durchgeführt wurde. An dieser Stelle wird auf Aspekte der Datenqualität des analysierten Teildatensatzes kurz eingegangen.

Es wurde eine Plausibilitätsprüfung durchgeführt und dabei 0.21% der gesamten eingetragenen Werte im Register als unplausibel identifiziert. Die erste Art waren semantisch nicht plausiblen Einträge, d.h. die Werte einer Variable sind nicht mit den Werten einer oder mehrerer anderer Variablen kompatibel. Solche unplausiblen Einträge gab es vor allem bei der Klassifikation der Komplikationen nach Clavien-Dindo, oder auch bei den Angaben über Nikotinkonsum. Die zweite Art waren Ausreißer, welche außerhalb der plausiblen Spannweite lagen. Hier waren besonders Laborwerte auffällig, wie z.B. Bilirubin. Vermutlich liegt dies an der Tatsache, dass die Laborwerte in unterschiedlichen Einheiten ins Register eingetragen werden können, was zu Verwechslungen der Einheit führen kann. Trotz eines sehr niedrigen Anteils an nicht plausiblen Werten im Register ist hier ein weiterer Ausbau der automatischen Plausibilitätsprüfung zu empfehlen.

Die deskriptive und univariable Analyse zeigen die Validität der Daten. Als Beispiel seien hier erwähnt das mediane Alter von 65 Jahren, Verhältnis weiblich:männlich von etwa 2:3 und medianer BMI von 25 kg/m², POPF Rate von ca. 15%, in-hospital Mortalität von ca. 4%. Dies sind typische Eckdaten eines Kollektivs von Patienten mit Pankreatoduodenektomien im Vergleich mit anderen populations- und

registerbasierten Studien.^{80,81} Auch die signifikante Assoziation von POPF mit bereits mehrfach nachgewiesenen Risikofaktoren wie weichem Pankreasparenchym, schmalen Pankreasgang oder hohem BMI, bestätigt die Validität des Datensatzes.

Mit einer Gesamtmenge an fehlenden Werten von unter 3% ist der Anteil an fehlenden Werten niedrig. Die Variablen mit dem höchsten Anteil an fehlenden Werten waren meistens Laborparameter wie Albumin, Amylase, Lipase etc., aber auch die zwei Variablen MPD-Diameter und Parenchym wiesen einen relativ hohen Anteil an fehlenden Werten auf, was a.e. an Nicht-Bestimmung im Labor bzw. fehlender Dokumentation durch den Operateur liegt. In der Klinik für Chirurgie, UKSH Campus Lübeck wurde diesem Problem entgegengewirkt, indem Labor-Standards vor und nach Pankreatoduodenektomie etabliert wurden.

Trotz des niedrigen Anteils an fehlenden Werten, weisen diese eine breite Streuung auf, so dass nur weniger als ein Zehntel der Fälle komplette Fälle waren. Durch die Durchführung der multiplen Imputation konnten alle Fälle in die Analyse eingeschlossen werden.

4.4. Fazit

Mit dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Datenstruktur von StuDoQ|Pankreas eine valide Risikostratifizierung für POPF nach Pankreatoduodenektomie erlaubt. Da POPF der Hauptfaktor für Morbidität und Mortalität nach Pankreatoduodenektomie ist, ist die POPF-Risikostratifizierung der wichtigste Schritt bei perspektivisch risikoadaptierter Qualitätssicherung in der Pankreaschirurgie. Auch in anderen großen nationalen Registern wie NSQIP oder der Japanese Clinical Database ist dies gezeigt worden.^{78,82} Damit kann

StuDoQ|Pankreas seinen primären Zweck der Qualitätssicherung der Pankreaschirurgie in Deutschland erfüllen. Der nächste Schritt wäre die Implementierung des hier präsentierten Elastic Net Modell als Online-Risiko-Rechner zusammen mit der webbasierten Dateneingabe, ähnlich wie bereits für das Modul für kolorektalen Chirurgie implementiert.

Des Weiteren können basierend auf den Ergebnissen der vorliegenden Analyse, weitere automatische Plausibilitätsprüfungen bei der Dateneingabe ins StuDoQ|Pankreas implementiert werden und dadurch die Qualität der Daten weiter verbessert werden.

Die Datenanalyse zeigte ein niedrigeres Risiko für POPF bei Durchtrennung des Pankreas mit Skalpell im Vergleich zu anderen Methoden, so dass dies in der klinische Praxis möglicherweise zu empfehlen ist. Allerdings sind gesonderte Studien hierzu, auch im Hinblick auf andere Endpunkte wie Blutung, zu empfehlen.

5. Zusammenfassung

Das Studien-, Dokumentations- und Qualitätszentrum (StuDoQ) der DGAV wurde mit dem Ziel der risikoadjustierten Qualitätssicherung in der Chirurgie in Deutschland etabliert. In der Pankreaschirurgie sind klinisch relevante postoperative Pankreasfisteln die Hauptursache für Morbidität und Mortalität. Ziel dieser Doktorarbeit war, zu prüfen, ob eine Risikostratifizierung hinsichtlich des Auftretens von Pankreasfisteln nach Pankreatoduodenektomie anhand von StuDoQ|Pankreas möglich ist. Als erstes wurden bereits etablierte Risikoscores, publiziert durch die Forschungsgruppen von C. Vollmer und M. Baker, an StuDoQ|Pankreas adaptiert und validiert. Zudem wurde ein datenbasiertes Modell mittels logistischer Regression und Elastic Net Regularization erstellt. Der adaptierte Baker-Score erlaubte die Risikostratifizierung in vier Gruppen mit mittleren postoperativen Pankreasfistel-Raten und 95%-Konfidenzintervallen von 4 (1.3-7.8) %, 10.4 (7.9-12.7) %, 15.6 (13.9-18.1) % und 21.8 (19-25.7) %. Mit dem adaptierten Vollmer-Score waren entsprechend drei Gruppen mit Fistelraten von 6.9 (4.4-9.9) %, 12.3 (10.8-14.5) % und 24.2 (20.9-27.8) % darstellbar. Im Elastic Net Modell wurden die vier Parameter Konsistenz des Pankreasparenchyms, Body-Mass-Index, Operationszeit, und histologische Diagnose duktales Adenokarzinom des Pankreas selektiert. Das Elastic Net Modell zeigte eine bessere Diskrimination als die adaptierten Scores nach Vollmer und Baker. Die Ergebnisse der Arbeit validieren somit StuDoQ|Pankreas als Instrument für risikoadaptierte Qualitätssicherung in der Pankreaschirurgie in Deutschland.

6. Literaturverzeichnis

1. Wellner, U. F. *et al.* The pancreatic surgery registry (StuDoQ|Pancreas) of the German Society for General and Visceral Surgery (DGAV) - presentation and systematic quality evaluation. *Trials* **18**, 163 (2017).
2. Kausch, W. Das Carcinom der Papilla duodeni und seine radikale Entfernung. *Beitr. Klin. Chir.* 439–486 (1912).
3. Whipple, A. O. The rationale of radical surgery for cancer of the pancreas and ampullary region. *Ann. Surg.* **114**, 612–615 (1941).
4. Longmire, W. P., Tompkins, R. K., William Traverso, L. & Forrest, J. F. The surgical treatment of pancreatic disease. *Jpn. J. Surg.* **8**, 249–260 (1978).
5. Mollberg, N. *et al.* Arterial resection during pancreatectomy for pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Surg.* **254**, 882–893 (2011).
6. Tol, J. A. M. G. *et al.* Definition of a standard lymphadenectomy in surgery for pancreatic ductal adenocarcinoma: a consensus statement by the International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery* **156**, 591–600 (2014).
7. Dasari, B. V. M. *et al.* Extended Versus Standard Lymphadenectomy for Pancreatic Head Cancer: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J. Gastrointest. Surg.* **19**, 1725–1732 (2015).
8. Zhang, S. *et al.* Duct-to-mucosa versus invagination pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis. *Oncotarget* **8**, 46449–46460 (2017).
9. Topal, B. *et al.* Pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy reconstruction after pancreaticoduodenectomy for pancreatic or periampullary tumours: a multicentre randomised trial. *Lancet Oncol.* **14**, 655–662 (2013).
10. Takano, S. *et al.* Pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy in reconstruction following pancreaticoduodenectomy. *Br. J. Surg.* **87**, 423–427 (2000).

11. Figueras, J. *et al.* Randomized clinical trial of pancreaticogastrostomy versus pancreaticojejunostomy on the rate and severity of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Br. J. Surg.* **100**, 1597–1605 (2013).
12. Keck, T. *et al.* Pancreatogastrostomy Versus Pancreatojejunostomy for RECOstruction After PANCreatoduodenectomy (RECOPANC, DRKS 00000767): Perioperative and Long-term Results of a Multicenter Randomized Controlled Trial. *Ann. Surg.* **263**, 440–449 (2016).
13. Wellner, U. F. *et al.* Randomized controlled single-center trial comparing pancreaticogastrostomy versus pancreaticojejunostomy after partial pancreatoduodenectomy. *J. Gastrointest. Surg.* **16**, 1686–1695 (2012).
14. Bassi, C. *et al.* Reconstruction by pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy following pancreatectomy: results of a comparative study. *Ann. Surg.* **242**, 767–71, discussion 771–3 (2005).
15. Cheng, Y. *et al.* Pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy reconstruction for the prevention of postoperative pancreatic fistula following pancreaticoduodenectomy. *Cochrane Database Syst. Rev.* **9**, CD012257 (2017).
16. Keck, T., Küsters, S., Wellner, U. F., Hopt, U. T. & Karcz, K. W. Total laparoscopic partial pancreatoduodenectomy and reconstruction via laparoscopic pancreaticogastrostomy. *Langenbecks. Arch. Surg.* **397**, 1009–1012 (2012).
17. Krautz, C., Nimptsch, U., Weber, G. F., Mansky, T. & Grützmann, R. Effect of Hospital Volume on In-hospital Morbidity and Mortality Following Pancreatic Surgery in Germany. *Ann. Surg.* (2017). doi:10.1097/SLA.0000000000002248
18. Bassi, C. *et al.* Postoperative pancreatic fistula: An international study group (ISGPF) definition. *Surgery* **138**, 8–13 (2005).
19. Chen, B. P., Bennett, S., Bertens, K. A., Balaa, F. K. & Martel, G. Use and acceptance of the International Study Group for Pancreatic Fistula (ISGPF) definition and criteria in the surgical literature. *HPB* (2017). doi:10.1016/j.hpb.2017.08.022

20. Bassi, C. *et al.* The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 Years After. *Surgery* **161**, 584–591 (2017).
21. Pulvirenti, A., Ramera, M. & Bassi, C. Modifications in the International Study Group for Pancreatic Surgery (ISGPS) definition of postoperative pancreatic fistula. *Transl Gastroenterol Hepatol* **2**:107 (2017).
22. Pedrazzoli, S. Pancreatoduodenectomy (PD) and postoperative pancreatic fistula (POPF). *Medicine* **96**, e6858 (2017).
23. McMillan, M. T. *et al.* Comparing the burden of pancreatic fistulas after pancreatoduodenectomy and distal pancreatectomy. *Surgery* **159**, 1013–1022 (2016).
24. McMillan, M. T. *et al.* The Characterization and Prediction of ISGPF Grade C Fistulas Following Pancreatoduodenectomy. *J. Gastrointest. Surg.* **20**, 262–276 (2015).
25. Petrova, E. *et al.* Survival outcome and prognostic factors after pancreatoduodenectomy for distal bile duct carcinoma: a retrospective multicenter study. *Langenbecks. Arch. Surg.* **402**, 831–840 (2017).
26. Denbo, J. W., Shannon Orr, W., Zarzaur, B. L. & Behrman, S. W. Toward defining grade C pancreatic fistula following pancreaticoduodenectomy: incidence, risk factors, management and outcome. *HPB* **14**, 589–593 (2012).
27. Pratt, W. B., Callery, M. P. & Vollmer, C. M., Jr. The latent presentation of pancreatic fistulas. *Br. J. Surg.* **96**, 641–649 (2009).
28. Fong, Z. V. *et al.* Understanding Hospital Readmissions After Pancreaticoduodenectomy: Can We Prevent Them? *J. Gastrointest. Surg.* **18**, 137–145 (2013).
29. Kawai, M. *et al.* Grade B pancreatic fistulas do not affect survival after pancreatectomy for pancreatic cancer: A multicenter observational study. *Surgery* **160**, 293–305 (2016).
30. Kantor, O. *et al.* Using the NSQIP Pancreatic Demonstration Project to Derive a Modified Fistula Risk Score for Preoperative Risk Stratification in Patients Undergoing

- Pancreaticoduodenectomy. *J. Am. Coll. Surg.* **224**, 816–825 (2017).
31. Roberts, K. J. *et al.* A preoperative predictive score of pancreatic fistula following pancreatoduodenectomy. *HPB* **16**, 620–628 (2014).
 32. Wellner, U. F. *et al.* A simple scoring system based on clinical factors related to pancreatic texture predicts postoperative pancreatic fistula preoperatively. *HPB* **12**, 696–702 (2010).
 33. Addeo, P. *et al.* Pancreatic fistula after a pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma and its association with morbidity: a multicentre study of the French Surgical Association. *HPB* **16**, 46–55 (2014).
 34. Distler, M. *et al.* Evaluation of survival in patients after pancreatic head resection for ductal adenocarcinoma. *BMC Surg.* **13**, 12 (2013).
 35. Callery, M. P., Pratt, W. B., Kent, T. S., Chaikof, E. L. & Vollmer, C. M., Jr. A prospectively validated clinical risk score accurately predicts pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy. *J. Am. Coll. Surg.* **216**, 1–14 (2013).
 36. Inchauste, S. M. *et al.* Rate of clinically significant postoperative pancreatic fistula in pancreatic neuroendocrine tumors. *World J. Surg.* **36**, 1517–1526 (2012).
 37. Sandini, M. *et al.* Preoperative computed tomography to predict and stratify the risk of severe pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy. *HPB* **18**, e754 (2016).
 38. Tranchart, H. *et al.* Preoperative CT scan helps to predict the occurrence of severe pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Ann. Surg.* **256**, 139–145 (2012).
 39. Schmidt, C. M. *et al.* Effect of hospital volume, surgeon experience, and surgeon volume on patient outcomes after pancreaticoduodenectomy: a single-institution experience. *Arch. Surg.* **145**, 634–640 (2010).
 40. Han, I. W. *et al.* Excess intraoperative fluid volume administration is associated with pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Medicine* **96**, e6893 (2017).
 41. Perivoliotis, K. *et al.* Pancreatogastrostomy versus Pancreatojejunostomy: An Up-to-Date Meta-Analysis of RCTs. *Int. J. Surg. Oncol.* **2017**, 1–18 (2017).

42. Motoi, F., Egawa, S., Rikiyama, T., Katayose, Y. & Unno, M. Randomized clinical trial of external stent drainage of the pancreatic duct to reduce postoperative pancreatic fistula after pancreaticojejunostomy. *Br. J. Surg.* **99**, 524–531 (2012).
43. Pessaux, P. *et al.* External pancreatic duct stent decreases pancreatic fistula rate after pancreaticoduodenectomy: prospective multicenter randomized trial. *Ann. Surg.* **253**, 879–885 (2011).
44. Fong, Z. V. *et al.* Early Drain Removal—The Middle Ground Between the Drain Versus No Drain Debate in Patients Undergoing Pancreaticoduodenectomy. *Ann. Surg.* **262**, 378–383 (2015).
45. Giglio, M. C. *et al.* Meta-analysis of drain amylase content on postoperative day 1 as a predictor of pancreatic fistula following pancreatic resection. *Br. J. Surg.* **103**, 328–336 (2016).
46. Yamashita, S. *et al.* Pancreatic Chymotrypsin Activity Rather Than Amylase Level Better Predicts Postoperative Pancreatic Fistula. *Ann. Surg.* (2017).
doi:10.1097/SLA.0000000000002581
47. Fahrmeir, L., Kneib, T. & Lang, S. Generalisierte lineare Modelle. in *Regression* 189–234 (2009).
48. King, A. Atrial fibrillation: HAS-BLED—a new risk score to predict bleeding in patients with AF. *Nat. Rev. Cardiol.* **8**, 64–64 (2011).
49. Sandini, M., Malleo, G. & Gianotti, L. Scores for Prediction of Fistula after Pancreatoduodenectomy: A Systematic Review. *Dig. Surg.* **33**, 392–400 (2016).
50. Miller, B. C. *et al.* A multi-institutional external validation of the fistula risk score for pancreatoduodenectomy. *J. Gastrointest. Surg.* **18**, 172–79; discussion 179–80 (2014).
51. Grendar, J. *et al.* Validation of Fistula Risk Score calculator in diverse North American HPB practices. *HPB* **19**, 508–514 (2017).
52. Roberts, K. J. *et al.* Scoring System to Predict Pancreatic Fistula After Pancreaticoduodenectomy: A UK Multicenter Study. *Ann. Surg.* **261**, 1191–1197 (2015).

53. Kang, H. The prevention and handling of the missing data. *Korean J. Anesthesiol.* **64**, 402–406 (2013).
54. Buuren, S. van, van Buuren, S. & Groothuis-Oudshoorn, K. mice: Multivariate Imputation by Chained Equations in R. *J. Stat. Softw.* **45**, (2011).
55. Fahrmeir, L., Kneib, T. & Lang, S. *Regression: Modelle, Methoden und Anwendungen.* (Springer-Verlag, 2009).
56. Zhang, Z. Multivariable fractional polynomial method for regression model. *Ann Transl Med* **4**, 174 (2016).
57. Cevenini, G. & Barbini, P. A bootstrap approach for assessing the uncertainty of outcome probabilities when using a scoring system. *BMC Med. Inform. Decis. Mak.* **10**, 45 (2010).
58. Zou, H. & Hastie, T. Addendum: Regularization and variable selection via the elastic net. *J. R. Stat. Soc. Series B Stat. Methodol.* **67**, 768–768 (2005).
59. Hastie, T. & Qian, J. Glmnet Vignette. (September 13, 2016).
60. Bunea, F. *et al.* Penalized least squares regression methods and applications to neuroimaging. *Neuroimage* **55**, 1519–1527 (2011).
61. Steyerberg, E. W. *et al.* Assessing the performance of prediction models: a framework for traditional and novel measures. *Epidemiology* **21**, 128–138 (2010).
62. McMillan, M. T. *et al.* Multicenter, Prospective Trial of Selective Drain Management for Pancreatoduodenectomy Using Risk Stratification. *Ann. Surg.* **265**, 1209–1218 (2017).
63. McMillan, M. T. *et al.* The value of drains as a fistula mitigation strategy for pancreatoduodenectomy: something for everyone? Results of a randomized prospective multi-institutional study. *J. Gastrointest. Surg.* **19**, 21–30; discussion 30–1 (2015).
64. McMillan, M. T. *et al.* Externalized Stents for Pancreatoduodenectomy Provide Value Only in High-Risk Scenarios. *J. Gastrointest. Surg.* **20**, 2052–2062 (2016).
65. Abbott, D. E. *et al.* Pancreas fistula risk prediction: implications for hospital costs and payments. *HPB* **19**, 140–146 (2017).

66. Ecker, B. L. *et al.* Characterization and Optimal Management of High-Risk Pancreatic Anastomoses During Pancreatoduodenectomy. *Ann. Surg.* (2017).
doi:10.1097/SLA.0000000000002327
67. Mungroop, T. H. *et al.* Alternative Fistula Risk Score for Pancreatoduodenectomy (a-FRS): Design and International External Validation. *Ann. Surg.* (2017).
doi:10.1097/SLA.0000000000002620
68. Marchegiani, G. *et al.* Quantitative Assessment of Pancreatic Texture Using a Durometer: A New Tool to Predict the Risk of Developing a Postoperative Fistula. *World J. Surg.* **41**, 2876–2883 (2017).
69. Belyaev, O. *et al.* Assessment of pancreatic hardness—surgeon versus durometer. *J. Surg. Res.* **158**, 53–60 (2010).
70. McMillan, M. T. & Vollmer, C. M. Predictive factors for pancreatic fistula following pancreatectomy. *Langenbecks. Arch. Surg.* **399**, 811–824 (2014).
71. Rosso, E. *et al.* The role of ‘fatty pancreas’ and of BMI in the occurrence of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *J. Gastrointest. Surg.* **13**, 1845–1851 (2009).
72. de Castro, S. M. M., Busch, O. R. C., van Gulik, T. M., Obertop, H. & Gouma, D. J. Incidence and management of pancreatic leakage after pancreatoduodenectomy. *Br. J. Surg.* **92**, 1117–1123 (2005).
73. Probst, P. *et al.* Stapler versus scalpel resection followed by hand-sewn closure of the pancreatic remnant for distal pancreatectomy. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD008688 (2015).
74. Diener, M. K. *et al.* Efficacy of stapler versus hand-sewn closure after distal pancreatectomy (DISPACT): a randomised, controlled multicentre trial. *Lancet* **377**, 1514–1522 (2011).
75. Hartwig, W. *et al.* LigaSure for pancreatic sealing during distal pancreatectomy. *World J. Surg.* **34**, 1066–1070 (2010).
76. Takahashi, S., Gotohda, N., Kato, Y. & Konishi, M. Measure of pancreas transection

- and postoperative pancreatic fistula. *J. Surg. Res.* **202**, 276–283 (2016).
77. DeOliveira, M. L. *et al.* Assessment of Complications After Pancreatic Surgery. *Ann. Surg.* **244**, 931–939 (2006).
78. McMillan, M. T. *et al.* Incorporation of Procedure-specific Risk Into the ACS-NSQIP Surgical Risk Calculator Improves the Prediction of Morbidity and Mortality After Pancreatoduodenectomy. *Ann. Surg.* **265**, 978–986 (2017).
79. Ecker, B. L. *et al.* Pancreatogastrostomy Vs. Pancreatojejunostomy: a Risk-Stratified Analysis of 5316 Pancreatoduodenectomies. *J. Gastrointest. Surg.* (2017).
doi:10.1007/s11605-017-3547-2
80. Vollmer, C. M., Jr *et al.* Establishing a quantitative benchmark for morbidity in pancreatoduodenectomy using ACS-NSQIP, the Accordion Severity Grading System, and the Postoperative Morbidity Index. *Ann. Surg.* **261**, 527–536 (2015).
81. Kagedan, D. J. *et al.* The Impact of Increasing Hospital Volume on 90-Day Postoperative Outcomes Following Pancreaticoduodenectomy. *J. Gastrointest. Surg.* **21**, 506–515 (2017).
82. Aoki, S. *et al.* Risk factors of serious postoperative complications after pancreaticoduodenectomy and risk calculators for predicting postoperative complications: a nationwide study of 17,564 patients in Japan. *J. Hepatobiliary Pancreat. Sci.* **24**, 243–251 (2017).

7. Anhänge

7.1. Anhang A: Datentabellen

Tabelle A1: Deskriptive Statistik

Parameter	Modellierungsdatensatz		Validierungsdatensatz	
	N(%*)/ Median (Range)	Missing(%**) N(%*)/ Median (Range)	N(%*)/ Median (Range)	Missing(%**) N(%*)/ Median (Range)
Alter	67.0 (20.0-88.0)	4 (0.2)	67.0 (23.0-88.0)	2 (0.2)
Geschlecht		0 (0.0)		0 (0.0)
weiblich	700 (41.9)		367 (44.9)	
männlich	971 (58.1)		450 (55.1)	
BMI[kg/m ²]	25.0 (12.8-59.9)	7 (0.4)	24.9 (14.3-51.7)	2 (0.2)
BMI[kg/m ²]		7 (0.4)		2 (0.2)
<25	828 (49.8)		420 (51.5)	
≥25	836 (50.2)		395 (48.5)	
ASA Score		6 (0.4)		0 (0.0)
I	105 (6.3)		42 (5.1)	
II	781 (46.9)		384 (47.0)	
III	752 (45.2)		376 (46.0)	
IV	26 (1.6)		15 (1.8)	
V	1 (0.1)		0 (0.0)	
Pflegebedürftigkeit		16 (1.0)		2 (0.2)
keine	1560 (94.3)		772 (94.7)	
partielle	79 (4.8)		38 (4.7)	
vollständige	16 (1.0)		5 (0.6)	
Gewichtsverlust		68 (4.1)		21 (2.6)
nein	1208 (75.4)		615 (77.3)	
ja	395 (24.6)		181 (22.7)	
Z.n. zerebrovaskulärem Ereignis		6 (0.4)		0 (0.0)
nein	1575 (94.6)		781 (95.6)	
ja, ohne Folgeerscheinungen	69 (4.1)		31 (3.8)	
ja, mit Folgeerscheinungen	21 (1.3)		5 (0.6)	
Herzinsuffizienz		7 (0.4)		0 (0.0)
keine	1418 (85.2)		735 (90.0)	
NYHA I	94 (5.6)		30 (3.7)	
NYHA II	100 (6.0)		36 (4.4)	
NYHA III	28 (1.7)		12 (1.5)	
NYHA IV	1 (0.1)		0 (0.0)	
NYHA unbekannt	23 (1.4)		4 (0.5)	
Thrombozytenaggregationshemmer		11 (0.7)		0 (0.0)
keine	1367 (82.3)		667 (81.6)	
ASS	206 (12.4)		114 (14.0)	
ASS und Clopidogrel	8 (0.5)		7 (0.9)	
andere	79 (4.8)		29 (3.5)	
arterieller Hypertonus		4 (0.2)		0 (0.0)
nein	717 (43.0)		400 (49.0)	
ja	950 (57.0)		417 (51.0)	
KHK		6 (0.4)		0 (0.0)
nein	1455 (87.4)		718 (87.9)	
ja	210 (12.6)		99 (12.1)	
PAVK		6 (0.4)		0 (0.0)
nein	1623 (97.5)		801 (98.0)	
ja	42 (2.5)		16 (2.0)	

Tabelle A1: Deskriptive Statistik

Parameter	Modellierungsdatensatz		Validierungsdatensatz	
	N(%*)/ Median (Range)	Missing(%**) N(%*)/ Median (Range)	N(%*)/ Median (Range)	Missing(%**) N(%*)/ Median (Range)
COPD		5 (0.3)		0 (0.0)
nein	1580 (94.8)		787 (96.3)	
ja	86 (5.2)		30 (3.7)	
Corticosteroide		5 (0.3)		0 (0.0)
nein	1649 (99.0)		803 (98.3)	
ja	17 (1.0)		14 (1.7)	
andere immunsuppressive Therapie		6 (0.4)		0 (0.0)
nein	1647 (98.9)		809 (99.0)	
ja	18 (1.1)		8 (1.0)	
Diabetes mellitus		6 (0.4)		0 (0.0)
nein	1246 (74.8)		613 (75.0)	
NIDDM	222 (13.3)		103 (12.6)	
IDDM	197 (11.8)		101 (12.4)	
neu-aufgetretener Diabetes mellitus		7 (0.4)		0 (0.0)
nein	1611 (96.8)		783 (95.8)	
ja	53 (3.2)		34 (4.2)	
Z.n. akuter Pankreatitis		7 (0.4)		0 (0.0)
nein	1507 (90.6)		753 (92.2)	
ja	157 (9.4)		64 (7.8)	
chronische Pankreatitis in der Anamnese		7 (0.4)		0 (0.0)
nein	1432 (86.1)		716 (87.6)	
ja	232 (13.9)		101 (12.4)	
Dialyse		6 (0.4)		0 (0.0)
nein	1664 (99.9)		815 (99.8)	
ja	1 (0.1)		2 (0.2)	
disseminierte maligne Erkrankung		8 (0.5)		0 (0.0)
nein	1622 (97.5)		797 (97.6)	
ja	41 (2.5)		20 (2.4)	
Leberzirrhose		16 (1.0)		4 (0.5)
keine	1617 (97.7)		798 (98.2)	
Child A	23 (1.4)		10 (1.2)	
Child B	9 (0.5)		3 (0.4)	
Child C	2 (0.1)		0 (0.0)	
ja, Grad unbekannt	4 (0.2)		2 (0.2)	
Aszites		9 (0.5)		0 (0.0)
nein	1633 (98.3)		806 (98.7)	
ja	29 (1.7)		11 (1.3)	
Ösophagusvarizen		8 (0.5)		0 (0.0)
nein	1655 (99.5)		810 (99.1)	
ja	8 (0.5)		7 (0.9)	
Alkoholkrankheit		9 (0.5)		1 (0.1)
nein	1513 (91.0)		744 (91.2)	
ja	149 (9.0)		72 (8.8)	
Nikotin		462 (27.6)		125 (15.3)
no	980 (81.1)		579 (83.7)	
yes	135 (11.2)		68 (9.8)	
>1 J Abstinenz	94 (7.8)		45 (6.5)	
Ikterus		0 (0.0)		0 (0.0)

Tabelle A1: Deskriptive Statistik

Parameter	Modellierungsdatensatz		Validierungsdatensatz	
	N(%*)/ Median (Range)	Missing(%**)	N(%*)/ Median (Range)	Missing(%**)
nein	1256 (75.2)		711 (87.0)	
ja	415 (24.8)		106 (13.0)	
Emesis		0 (0.0)		0 (0.0)
nein	1533 (91.7)		749 (91.7)	
ja	138 (8.3)		68 (8.3)	
Schmerz		0 (0.0)		0 (0.0)
nein	1047 (62.7)		489 (59.9)	
ja	624 (37.3)		328 (40.1)	
Nausia		0 (0.0)		0 (0.0)
nein	1333 (79.8)		629 (77.0)	
ja	338 (20.2)		188 (23.0)	
Hypoglykämie		0 (0.0)		0 (0.0)
nein	1665 (99.6)		812 (99.4)	
ja	6 (0.4)		5 (0.6)	
Bilirubin[mg/dl]		289 (17.3)		103 (12.6)
<2	911 (65.9)		460 (64.4)	
≥2	471 (34.1)		254 (35.6)	
Hämoglobin[g/dl]	13.0 (6.3-19.3)	23 (1.4)	12.9 (6.5-17.9)	36 (4.4)
Leukozyten[x10 ³ /μl]	7.0 (2.5-39.0)	53 (3.2)	7.2 (2.2-35.0)	48 (5.9)
Kreatinin[mg/dl]	0.8 (0.1-4.8)	51 (3.1)	0.8 (0.1-4.9)	56 (6.9)
Bilirubin[mg/dl]	0.9 (0.1-46.1)	289 (17.3)	1.0 (0.1-43.0)	103 (12.6)
Albumin[g/dl]	4.0 (0.4-9.1)	783 (46.9)	4.0 (0.3-8.9)	437 (53.5)
Amylase[U/l]	51.0 (0.1-3720.0)	764 (45.7)	48.0 (1.4-1166.0)	416 (50.9)
AP[U/l]	149.5 (1.0-6972.0)	269 (16.1)	165.0 (5.7-1895.0)	159 (19.5)
CRP [mg/l]	5.0 (0.0-660.0)	287 (17.2)	4.9 (0.0-302.0)	167 (20.4)
γ-GT[U/l]	149.0 (0.1-4576.0)	221 (13.2)	174.0 (0.1-2628.0)	137 (16.8)
Lipase[U/l]	67.1 (0.0-9304.0)	492 (29.4)	66.0 (3.0-9999.0)	270 (33.0)
Radio-/Chemotherapie innerhalb 3 Mo. präop		7 (0.4)		0 (0.0)
keine	1611 (96.8)		793 (97.1)	
Radiotherapie	10 (0.6)		2 (0.2)	
Chemotherapie	29 (1.7)		18 (2.2)	
Radiochemotherapie	14 (0.8)		4 (0.5)	
DHC Stent		8 (0.5)		0 (0.0)
nein	1082 (65.1)		541 (66.2)	
ja	581 (34.9)		276 (33.8)	
septische Cholangitis präop		8 (0.5)		0 (0.0)
nein	1608 (96.7)		797 (97.6)	
ja	55 (3.3)		20 (2.4)	
präop ERCP		6 (0.4)		1 (0.1)
nein	924 (55.5)		466 (57.1)	
ja	731 (43.9)		345 (42.3)	
unbekannt	10 (0.6)		5 (0.6)	
präop ERCP Pankreatitis		6 (0.4)		1 (0.1)
nein	1636 (98.3)		797 (97.7)	
ja	19 (1.1)		14 (1.7)	
unbekannt	10 (0.6)		5 (0.6)	
präop ERCP Perforation		6 (0.4)		1 (0.1)
nein	1647 (98.9)		810 (99.3)	

Tabelle A1: Deskriptive Statistik

Parameter	Modellierungsdatensatz		Validierungsdatensatz	
	N(%*)/ Median (Range)	Missing(%**)	N(%*)/ Median (Range)	Missing(%**)
ja	8 (0.5)		1 (0.1)	
unbekannt	10 (0.6)		5 (0.6)	
präop ERCP Blutung		6 (0.4)		1 (0.1)
nein	1642 (98.6)		806 (98.8)	
ja	13 (0.8)		5 (0.6)	
unbekannt	10 (0.6)		5 (0.6)	
präop EUS		17 (1.0)		5 (0.6)
nein	838 (50.7)		467 (57.5)	
ja	816 (49.3)		345 (42.5)	
präop EUS Komplikationen		860 (51.5)		473 (57.9)
nein	804 (99.1)		340 (98.8)	
ja	7 (0.9)		4 (1.2)	
Pathologie		13 (0.8)		2 (0.2)
PDAC/CP	993 (59.9)		468 (57.4)	
andere	665 (40.1)		347 (42.6)	
histologische Diagnose		13 (0.8)		2 (0.2)
PDAC	836 (50.4)		404 (49.6)	
Ampullenkarzinom	138 (8.3)		74 (9.1)	
DBDC	115 (6.9)		65 (8.0)	
Duodenalkarzinom	46 (2.8)		21 (2.6)	
IPMN	98 (5.9)		39 (4.8)	
invasive IPMN	6 (0.4)		0 (0.0)	
MCN	6 (0.4)		6 (0.7)	
SCN	18 (1.1)		7 (0.9)	
Pseudozyste	9 (0.5)		3 (0.4)	
Cystadenocarcinoma	1 (0.1)		0 (0.0)	
Zystischer NET	5 (0.3)		1 (0.1)	
NET	71 (4.3)		36 (4.4)	
gutartiger Tumor	48 (2.9)		35 (4.3)	
Chronische Pankreatitis	157 (9.5)		64 (7.9)	
andere	104 (6.3)		60 (7.4)	
Dringlichkeit der Operation		1 (0.1)		0 (0.0)
Notfall	26 (1.6)		12 (1.5)	
elektiv	1644 (98.4)		805 (98.5)	
Art der Operation		0 (0.0)		0 (0.0)
PPPD	1139 (68.2)		492 (60.2)	
Whipple	532 (31.8)		325 (39.8)	
OP-Zugang		10 (0.6)		4 (0.5)
offen	1540 (92.7)		775 (95.3)	
laparoskopisch	51 (3.1)		7 (0.9)	
lap. assisted	41 (2.5)		23 (2.8)	
lap. mit Konversion	29 (1.7)		8 (1.0)	
Pfortaderresektion		0 (0.0)		0 (0.0)
nein	1516 (90.7)		715 (87.5)	
ja	155 (9.3)		102 (12.5)	
Truncus coeliacus Resektion		0 (0.0)		0 (0.0)
nein	1664 (99.6)		816 (99.9)	
ja	7 (0.4)		1 (0.1)	
Milzresektion		0 (0.0)		0 (0.0)

Tabelle A1: Deskriptive Statistik

Parameter	Modellierungsdatensatz		Validierungsdatensatz	
	N(%*)/ Median (Range)	Missing(%**) N(%*)/ Median (Range)	N(%*)/ Median (Range)	Missing(%**)
nein	1660 (99.3)		808 (98.9)	
ja	11 (0.7)		9 (1.1)	
Kolonresektion		0 (0.0)		0 (0.0)
nein	1636 (97.9)		806 (98.7)	
ja	35 (2.1)		11 (1.3)	
Leberresektion		0 (0.0)		0 (0.0)
nein	1637 (98.0)		801 (98.0)	
ja	34 (2.0)		16 (2.0)	
Nierenresektion		0 (0.0)		0 (0.0)
nein	1668 (99.8)		816 (99.9)	
ja	3 (0.2)		1 (0.1)	
Dünndarmresektion		0 (0.0)		0 (0.0)
nein	1627 (97.4)		790 (96.7)	
ja	44 (2.6)		27 (3.3)	
Magenresektion		0 (0.0)		0 (0.0)
nein	1620 (96.9)		789 (96.6)	
ja	51 (3.1)		28 (3.4)	
Lymphadenektomie		52 (3.1)		15 (1.8)
keine	81 (5.0)		29 (3.6)	
standard	1410 (87.1)		678 (84.5)	
erweitert	128 (7.9)		95 (11.8)	
Pankreasparenchym		16 (1.0)		8 (1.0)
weich	773 (46.7)		396 (48.9)	
hart	491 (29.7)		231 (28.6)	
nicht bestimmt	391 (23.6)		182 (22.5)	
Pankreasparenchym		407 (24.4)		190 (23.3)
weich	773 (61.2)		396 (63.2)	
hart	491 (38.8)		231 (36.8)	
Pankreasgangdiameter		13 (0.8)		8 (1.0)
<3 mm	661 (39.9)		344 (42.5)	
≥ 3 mm	535 (32.3)		223 (27.6)	
nicht gemessen	462 (27.9)		242 (29.9)	
Pankreasgangdiameter		475 (28.4)		250 (30.6)
<3	661 (55.3)		344 (60.7)	
≥ 3	535 (44.7)		223 (39.3)	
Durchtrennung des Pankreas		47 (2.8)		16 (2.0)
GIA	52 (3.2)		29 (3.6)	
Ligasure	48 (3.0)		40 (5.0)	
Ultracision	64 (3.9)		21 (2.6)	
Bipolar	51 (3.1)		18 (2.2)	
Monopolar	581 (35.8)		290 (36.2)	
Skalpell	769 (47.4)		353 (44.1)	
Ultrasounddissektor	56 (3.4)		49 (6.1)	
TEA	3 (0.2)		1 (0.1)	
keine Durchtrennung	0 (0.0)		0 (0.0)	
andere	0 (0.0)		0 (0.0)	
Pankreasanastomose		16 (1.0)		6 (0.7)
Pankreatojejunostomie	1345 (81.3)		662 (81.6)	
Pankreatogastrostomie	290 (17.5)		141 (17.4)	

Tabelle A1: Deskriptive Statistik

Parameter	Modellierungsdatensatz		Validierungsdatensatz	
	N(%*)/ Median (Range)	Missing(%**) N(%*)/ Median (Range)	N(%*)/ Median (Range)	Missing(%**) N(%*)/ Median (Range)
Blindverschluss	14 (0.8)		2 (0.2)	
unbekannt	6 (0.4)		6 (0.7)	
duct-to-mucosa Anastomose		27 (1.6)		9 (1.1)
nein	636 (38.7)		296 (36.6)	
ja	1008 (61.3)		512 (63.4)	
MPD Stent		15 (0.9)		6 (0.7)
nein	1318 (79.6)		642 (79.2)	
ja	338 (20.4)		169 (20.8)	
Nahtverstärkung		22 (1.3)		12 (1.5)
keine	1434 (87.0)		686 (85.2)	
Fibrin	38 (2.3)		8 (1.0)	
Tachosil	36 (2.2)		8 (1.0)	
Serumuskulärer Patch	14 (0.8)		16 (2.0)	
Omentaler Patch	65 (3.9)		47 (5.8)	
Lig. teres hepatis	8 (0.5)		3 (0.4)	
andere	54 (3.3)		37 (4.6)	
perioperative Antibiotika Gabe		8 (0.5)		2 (0.2)
nein	74 (4.4)		36 (4.4)	
ja	1589 (95.6)		779 (95.6)	
Erythrozytenkonzentrate		20 (1.2)		3 (0.4)
0	1468 (88.9)		709 (87.1)	
1	48 (2.9)		27 (3.3)	
2	86 (5.2)		47 (5.8)	
>2	49 (3.0)		31 (3.8)	
Milzkomplikation		13 (0.8)		8 (1.0)
no	1655 (99.8)		807 (99.8)	
yes	3 (0.2)		2 (0.2)	
OP Zeit	318.0 (107.0-875.0)	2 (0.1)	326.0 (74.0-823.0)	2 (0.2)
Erythrozytenkonzentrate	0.0 (0.0-9.0)	20 (1.2)	0.0 (0.0-10.0)	3 (0.4)
POPF		11 (0.7)		3 (0.4)
keine/A	1420 (85.5)		689 (84.6)	
B	136 (8.2)		77 (9.5)	
C	104 (6.3)		48 (5.9)	
DGE		12 (0.7)		2 (0.2)
keine	1289 (77.7)		626 (76.8)	
A	181 (10.9)		108 (13.3)	
B	115 (6.9)		52 (6.4)	
C	74 (4.5)		29 (3.6)	
PPH		9 (0.5)		2 (0.2)
keine	1481 (89.1)		717 (88.0)	
A	39 (2.3)		32 (3.9)	
B	67 (4.0)		42 (5.2)	
C	75 (4.5)		24 (2.9)	
Insuffizienz BDA		0 (0.0)		0 (0.0)
nein	1588 (95.0)		787 (96.3)	
ja	83 (5.0)		30 (3.7)	
Insuffizienz GE		0 (0.0)		0 (0.0)
nein	1649 (98.7)		808 (98.9)	
ja	22 (1.3)		9 (1.1)	

Tabelle A1: Deskriptive Statistik

Parameter	Modellierungsdatensatz		Validierungsdatensatz	
	N(%*)/ Median (Range)	Missing(%**) N(%*)/ Median (Range)	N(%*)/ Median (Range)	Missing(%**) N(%*)/ Median (Range)
Abszess		0 (0.0)		0 (0.0)
nein	1582 (94.7)		774 (94.7)	
ja	89 (5.3)		43 (5.3)	
Ileus		0 (0.0)		0 (0.0)
nein	1669 (99.9)		817 (100.0)	
ja	2 (0.1)		0 (0.0)	
Platzbauch		0 (0.0)		0 (0.0)
nein	1638 (98.0)		798 (97.7)	
ja	33 (2.0)		19 (2.3)	
Andere chirurgische Komplikationen		0 (0.0)		0 (0.0)
nein	1419 (84.9)		692 (84.7)	
ja	252 (15.1)		125 (15.3)	
Andere nicht chirurgische Komplikationen		0 (0.0)		0 (0.0)
nein	1364 (81.6)		672 (82.3)	
ja	307 (18.4)		145 (17.7)	
Nierenversagen		10 (0.6)		1 (0.1)
nein	1610 (96.9)		795 (97.4)	
ja	51 (3.1)		21 (2.6)	
Lungenembolie		8 (0.5)		1 (0.1)
nein	1638 (98.5)		809 (99.1)	
ja	25 (1.5)		7 (0.9)	
Pneumonie		9 (0.5)		1 (0.1)
nein	1534 (92.3)		757 (92.8)	
ja	128 (7.7)		59 (7.2)	
Schlaganfall		8 (0.5)		1 (0.1)
nein	1656 (99.6)		813 (99.6)	
ja	7 (0.4)		3 (0.4)	
Herzinfarkt		10 (0.6)		1 (0.1)
nein	1651 (99.4)		809 (99.1)	
ja	10 (0.6)		7 (0.9)	
Wundinfektion		35 (2.1)		2 (0.2)
keine	1411 (86.2)		693 (85.0)	
nach Patienten Angabe	9 (0.6)		5 (0.6)	
oberflächlich	108 (6.6)		61 (7.5)	
tief	51 (3.1)		18 (2.2)	
Organbefall	35 (2.1)		24 (2.9)	
unbekannt	22 (1.3)		14 (1.7)	
Wiederaufnahme		35 (2.1)		3 (0.4)
nein	1504 (91.9)		763 (93.7)	
ja	132 (8.1)		51 (6.3)	
CDC Klassifikation		77 (4.6)		38 (4.7)
0	611 (38.3)		310 (39.8)	
1	151 (9.5)		82 (10.5)	
2	329 (20.6)		150 (19.3)	
3a	159 (10.0)		92 (11.8)	
3b	186 (11.7)		73 (9.4)	
4a	65 (4.1)		32 (4.1)	
4b	20 (1.3)		11 (1.4)	

Tabelle A1: Deskriptive Statistik

Parameter	Modellierungsdatensatz		Validierungsdatensatz	
	N(% [*])/ Median (Range)	Missing(% ^{**})	N(% [*])/ Median (Range)	Missing(% ^{**})
5	73 (4.6)		29 (3.7)	
30-Tage-Mortalität		12 (0.7)		1 (0.1)
lebend	1603 (96.6)		794 (97.3)	
gestorben	56 (3.4)		22 (2.7)	
Aufenthalt präoperativ in Tagen	1.0 (0.0-47.0)	2 (0.1)	2.0 (0.0-55.0)	0 (0.0)
Aufenthalt postoperativ in Tagen	16.0 (1.0-210.0)	6 (0.4)	17.0 (0.0-133.0)	0 (0.0)

* Unter Ausschluss von fehlenden Werten

** Inklusive fehlender Werte

Tabelle A2: Univariate Analyse Modellierungsdatensatz

Parameter	keine/POPF A	POPF B/C	OR (95%CI)	p-Wert
Geschlecht				
weiblich	611(87.8)	85(12.2)		
männlich	807(83.9)	155(16.1)	1.381(1.038-1.836)	0.026
BMI[kg/m ²]				
<25	734.6(88.7)	93.6(11.3)		
≥25	683.4(82.4)	146.4(17.6)	1.681(1.270-2.226)	0.000
ASA Score				
I	92.6(89.4)	11(10.6)		
II	670.8(86.1)	108.4(13.9)	1.360(0.704-2.627)	0.359
III	633.2(84.6)	115.6(15.4)	1.537(0.797-2.963)	0.199
IV-V	21.4(81.1)	5(18.9)	1.967(0.617-6.272)	0.252
Pflegebedürftigkeit				
nein	1345.4(86.1)	218(13.9)		
ja	72.6(76.7)	22(23.3)	1.870(1.135-3.081)	0.014
Gewichtsverlust				
nein	1062(84.9)	188.2(15.1)		
ja	356(87.3)	51.8(12.7)	0.821(0.587-1.147)	0.248
Z.n. zerebrovaskulärem Ereignis				
nein	1350(86.1)	218(13.9)		
ja	68(75.6)	22(24.4)	2.004(1.213-3.310)	0.007
Herzinsuffizienz				
keine	1218.8(86.3)	194(13.7)		
NYHA I	88.4(77.5)	25.6(22.5)	1.819(1.140-2.902)	0.012
NYHA II	85.6(84.1)	16.2(15.9)	1.189(0.681-2.075)	0.543
NYHA III-IV	25.2(85.7)	4.2(14.3)	1.043(0.357-3.050)	0.939
Thrombozytenaggregationshemmer				
nein	1178.4(86.4)	186(13.6)		
ASS	169.4(82.1)	37(17.9)	1.384(0.939-2.040)	0.101
ASS +Clopidogrel oder andere	70.2(80.5)	17(19.5)	1.534(0.883-2.666)	0.129
arterieller Hypertonus				
nein	619.6(86.6)	96(13.4)		
ja	798.4(84.7)	144(15.3)	1.164(0.881-1.539)	0.286
KHK				
nein	1246(85.9)	204(14.1)		
ja	172(82.7)	36(17.3)	1.278(0.867-1.886)	0.216
PAVK				
nein	1380(85.4)	236(14.6)		
ja	38(90.5)	4(9.5)	0.616(0.218-1.742)	0.360
COPD				
nein	1346(85.6)	227(14.4)		
ja	72(84.7)	13(15.3)	1.071(0.583-1.966)	0.826
Corticosteroide				
nein	1405(85.6)	236(14.4)		
ja	13(76.5)	4(23.5)	1.832(0.592-5.670)	0.294
andere immunosuppressive Therapie				
nein	1405(85.7)	235(14.3)		
ja	13(72.2)	5(27.8)	2.300(0.812-6.515)	0.117
Diabetes mellitus				
nein	1056(85.1)	185(14.9)		
NIDDM	190(86.4)	30(13.6)	0.901(0.595-1.366)	0.624

Tabelle A2: Univariate Analyse Modellierungsdatensatz

Parameter	keine/POPF A	POPF B/C	OR (95%CI)	p-Wert
IDDM	172(87.3)	25(12.7)	0.830(0.530-1.299)	0.414
neu-aufgetretener Diabetes mellitus				
nein	1369(85.3)	236(14.7)		
ja	49(92.5)	4(7.5)	0.474(0.169-1.325)	0.154
Z.n. akuter Pankreatitis				
nein	1283(85.5)	218(14.5)		
ja	135(86.0)	22(14.0)	0.959(0.597-1.540)	0.863
chronische Pankreatitis in der Anamnese				
nein	1208(84.5)	221(15.5)		
ja	210(91.7)	19(8.3)	0.495(0.303-0.808)	0.005
disseminierte maligne Erkrankung				
nein	1385(85.7)	232(14.3)		
ja	33(80.5)	8(19.5)	1.447(0.660-3.174)	0.356
Leberzirrhose				
nein	1385.8(85.6)	234(14.4)		
ja	32.2(84.3)	6(15.7)	1.104(0.456-2.670)	0.827
Aszites				
nein	1391(85.4)	238(14.6)		
ja	27(93.1)	2(6.9)	0.433(0.102-1.834)	0.256
Alkoholkrankheit				
nein	1295.8(85.9)	213(14.1)		
ja	122.2(81.9)	27(18.1)	1.344(0.864-2.091)	0.189
Nikotin				
no	1163.6(86.3)	185(13.7)		
yes	153.8(83.9)	29.6(16.1)	1.209(0.740-1.973)	0.443
>1 J Abstinenz	100.6(79.8)	25.4(20.2)	1.584(0.964-2.602)	0.069
Ikterus				
nein	1059(84.9)	188(15.1)		
ja	359(87.3)	52(12.7)	0.816(0.587-1.135)	0.227
Emesis				
nein	1302(85.5)	220(14.5)		
ja	116(85.3)	20(14.7)	1.020(0.621-1.676)	0.936
Schmerz				
nein	889(85.6)	149(14.4)		
ja	529(85.3)	91(14.7)	1.026(0.774-1.361)	0.857
Nausia				
nein	1137(86.1)	184(13.9)		
ja	281(83.4)	56(16.6)	1.231(0.888-1.707)	0.211
Bilirubin[mg/dl]				
<2	927.2(85.2)	161(14.8)		
≥2	490.8(86.1)	79(13.9)	0.927(0.675-1.271)	0.635
Radio/chemotherapie innerhalb 3 Mo. präoperativ				
keine	1372(85.5)	233(14.5)		
Radio-/Radiochemotherapie	21(87.5)	3(12.5)	0.841(0.249-2.845)	0.781
Chemotherapie	25(86.2)	4(13.8)	0.942(0.325-2.734)	0.913
DHC Stent				
nein	925(85.8)	153(14.2)		
ja	493(85.0)	87(15.0)	1.067(0.802-1.419)	0.656

Tabelle A2: Univariate Analyse Modellierungsdatensatz

Parameter	keine/POPF A	POPF B/C	OR (95%CI)	p-Wert
septische Cholangitis präop				
nein	1370(85.4)	234(14.6)		
ja	48(88.9)	6(11.1)	0.732(0.310-1.730)	0.477
Pathologie				
PDAC/CP	893.8(90.4)	95(9.6)		
andere	524.2(78.3)	145(21.7)	2.603(1.964-3.448)	0.000
histologische Diagnose				
PDAC	756.6(91.0)	74.6(9.0)		
Ampullenkarzinom	106.6(76.8)	32.2(23.2)	3.064(1.926-4.872)	0.000
Distalen Gallengangskarzinom	92.8(80.8)	22(19.2)	2.405(1.424-4.061)	0.001
Duodenalkarzinom	37.6(80.7)	9(19.3)	2.428(1.127-5.234)	0.024
IPMN/invasive IPMN	90(85.6)	15.2(14.4)	1.712(0.943-3.110)	0.077
MCN/SCN	15(61.5)	9.4(38.5)	6.348(2.679-15.040)	0.000
NET/cystic NET	58.4(80.7)	14(19.3)	2.432(1.294-4.569)	0.006
Chronische Pankreatitis	137.6(87.2)	20.2(12.8)	1.489(0.878-2.525)	0.140
gutartiger Tumor	33(68.5)	15.2(31.5)	4.670(2.420-9.014)	0.000
andere	90.4(76.2)	28.2(23.8)	3.164(1.942-5.154)	0.000
Dringlichkeit der Operation				
Notfall	19(73.1)	7(26.9)		
elektiv	1399(85.7)	233(14.3)	0.452(0.188-1.088)	0.076
Art der Operation				
PPPD	979(86.5)	153(13.5)		
Whipple	439(83.5)	87(16.5)	1.268(0.952-1.689)	0.104
OP-Zugang				
offen	1318.6(85.7)	219.8(14.3)		
laparoskopisch	43.4(87.5)	6.2(12.5)	0.855(0.361-2.026)	0.723
lap. assisted	34(82.9)	7(17.1)	1.235(0.540-2.823)	0.616
lap. mit Konversion	22(75.9)	7(24.1)	1.909(0.805-4.525)	0.142
Pfortaderresektion				
nein	1277(85.0)	226(15.0)		
ja	141(91.0)	14(9.0)	0.561(0.318-0.990)	0.046
Kolonresektion				
nein	1388(85.5)	235(14.5)		
ja	30(85.7)	5(14.3)	0.984(0.378-2.565)	0.974
Leberresektion				
nein	1388(85.5)	236(14.5)		
ja	30(88.2)	4(11.8)	0.784(0.274-2.248)	0.651
Dünndarmresektion				
nein	1379(85.4)	235(14.6)		
ja	39(88.6)	5(11.4)	0.752(0.293-1.930)	0.554
Magenresektion				
nein	1372(85.4)	235(14.6)		
ja	46(90.2)	5(9.8)	0.635(0.249-1.615)	0.340
Lymphadenektomie				
keine	71.2(85.6)	12(14.4)		
standard	1236.4(85.6)	208.6(14.4)	1.001(0.533-1.880)	0.998
erweitert	110.4(85.1)	19.4(14.9)	1.042(0.478-2.276)	0.917
Pankreasparenchym				
weich	615(79.9)	155(20.1)		
hart	453(92.4)	37(7.6)	0.324(0.222-0.473)	0.000

Tabelle A2: Univariate Analyse Modellierungsdatensatz

Parameter	keine/POPF A	POPF B/C	OR (95%CI)	p-Wert
nicht bestimmt	343(87.7)	48(12.3)	0.555(0.391-0.788)	0.001
Pankreasparenchym				
weich	827.4(81.8)	183.8(18.2)		
hart	590.6(91.3)	56.2(8.7)	0.428(0.303-0.605)	0.000
Pankreasgangdiameter				
<3	760(83.0)	156.2(17.0)		
≥ 3	658(88.7)	83.8(11.3)	0.619(0.421-0.909)	0.017
Durchtrennung des Pankreas				
Skalpell	695(88.4)	90.8(11.6)		
Stapler	48.2(84.0)	9.2(16.0)	1.461(0.687-3.106)	0.325
Ligasur	38(77.6)	11(22.4)	2.217(1.090-4.509)	0.028
Ultracision	47.6(74.8)	16(25.2)	2.574(1.393-4.757)	0.003
Bipolar	40.6(78.7)	11(21.3)	2.074(1.026-4.194)	0.042
Monopolar	505.4(85.0)	89(15.0)	1.348(0.975-1.863)	0.070
Ultraschalldissektor	43.2(76.9)	13(23.1)	2.304(1.191-4.454)	0.013
Pankreasanastomose				
Pankreatojejunostomie	1175(86.2)	188.6(13.8)		
Pankreatogastrostomie	243(82.5)	51.4(17.5)	1.318(0.936-1.854)	0.113
duct-to-mucosa Anastomose				
nein	540.4(84.2)	101.2(15.8)		
ja	877.6(86.3)	138.8(13.7)	0.845(0.638-1.117)	0.237
MPD Stent				
nein	1137.2(86.3)	181(13.7)		
ja	280.8(82.6)	59(17.4)	1.320(0.957-1.821)	0.091
Nahtverstärkung				
keine	1229(85.2)	212.8(14.8)		
Fibrin	34.4(89.6)	4(10.4)	0.672(0.236-1.913)	0.456
Tachosil	26.4(72.5)	10(27.5)	2.189(1.037-4.617)	0.040
Seromuskulärer Patch/Lig. te-	20(95.2)	1(4.8)	0.289(0.039-2.166)	0.227
res hepatitis				
Omentaler Patch	59.4(90.5)	6.2(9.5)	0.602(0.256-1.413)	0.243
andere	48.8(89.1)	6(10.9)	0.710(0.300-1.680)	0.436
perioperative Antibiotika Gabe				
nein	66(89.2)	8(10.8)		
ja	1352(85.4)	232(14.6)	1.416(0.670-2.989)	0.362
Erythrozytenkonzentrate				
0	1258(85.3)	216.8(14.7)		
1	41.8(85.7)	7(14.3)	0.972(0.430-2.196)	0.945
2	73(84.9)	13(15.1)	1.033(0.563-1.898)	0.916
>2	45.2(93.4)	3.2(6.6)	0.408(0.124-1.337)	0.138
*Alter			0.593(0.175-2.003)	0.399
*BMI[kg/m ²]			0.002(0.000-0.035)	0.000
*Hämoglobin[g/dl]			2.786(1.262-6.150)	0.011
*Leukozyten[x10 ³ /μl]			1.376(0.912-2.078)	0.129
*Kreatinin[mg/dl]			0.810(0.568-1.155)	0.204
*Bilirubin[mg/dl]			0.919(0.681-1.240)	0.576
*Albumin[g/dl]			0.195(0.009-4.009)	0.249
*Amylase[U/l]			0.961(0.838-1.101)	0.542
*AP[U/l]			0.912(0.840-0.990)	0.029
*CRP [mg/l]			1.013(0.971-1.056)	0.555

Tabelle A2: Univariate Analyse Modellierungsdatensatz

Parameter	keine/POPF A	POPF B/C	OR (95%CI)	p-Wert
* γ -GT[U/l]			0.853(0.631-1.154)	0.299
*Lipase[U/l]			0.993(0.959-1.028)	0.667
*OP-Zeit			12.596(3.598-44.102)	0.000
*Erythrozytenkonzentrate			0.866(0.713-1.052)	0.147

$$*Alter = \frac{Alter}{100}$$

$$*BMI = \left(\frac{BMI}{10}\right)^{-2}$$

$$*Hämoglobin = \frac{Hämoglobin}{10}$$

$$*Leukozyten = \frac{Leukozyten}{10}$$

$$*Bilirubin = \frac{Bilirubin}{10}$$

$$*Kreatinin = (Kreatinin)^{-2}$$

$$*Albumin = \frac{Albumin}{10}$$

$$*Amylase = \frac{Amylase}{100}$$

$$*AP = \frac{AP}{100}$$

$$*CRP = \frac{CRP}{10}$$

$$*\gamma\text{-GT} = \frac{\gamma\text{-GT}}{1000}$$

$$*Lipase = \frac{Lipase}{100}$$

$$*OP\text{-Zeit} = \frac{OP\text{-Zeit}}{1000}$$

$$*Erythrozytenkonzentrate = Erythrozytenkonzentrate + 1$$

7.2. Anhang B: Imputationsvalidierung

Abb. B1: Konvergenz der Imputation ausgewählter Variablen

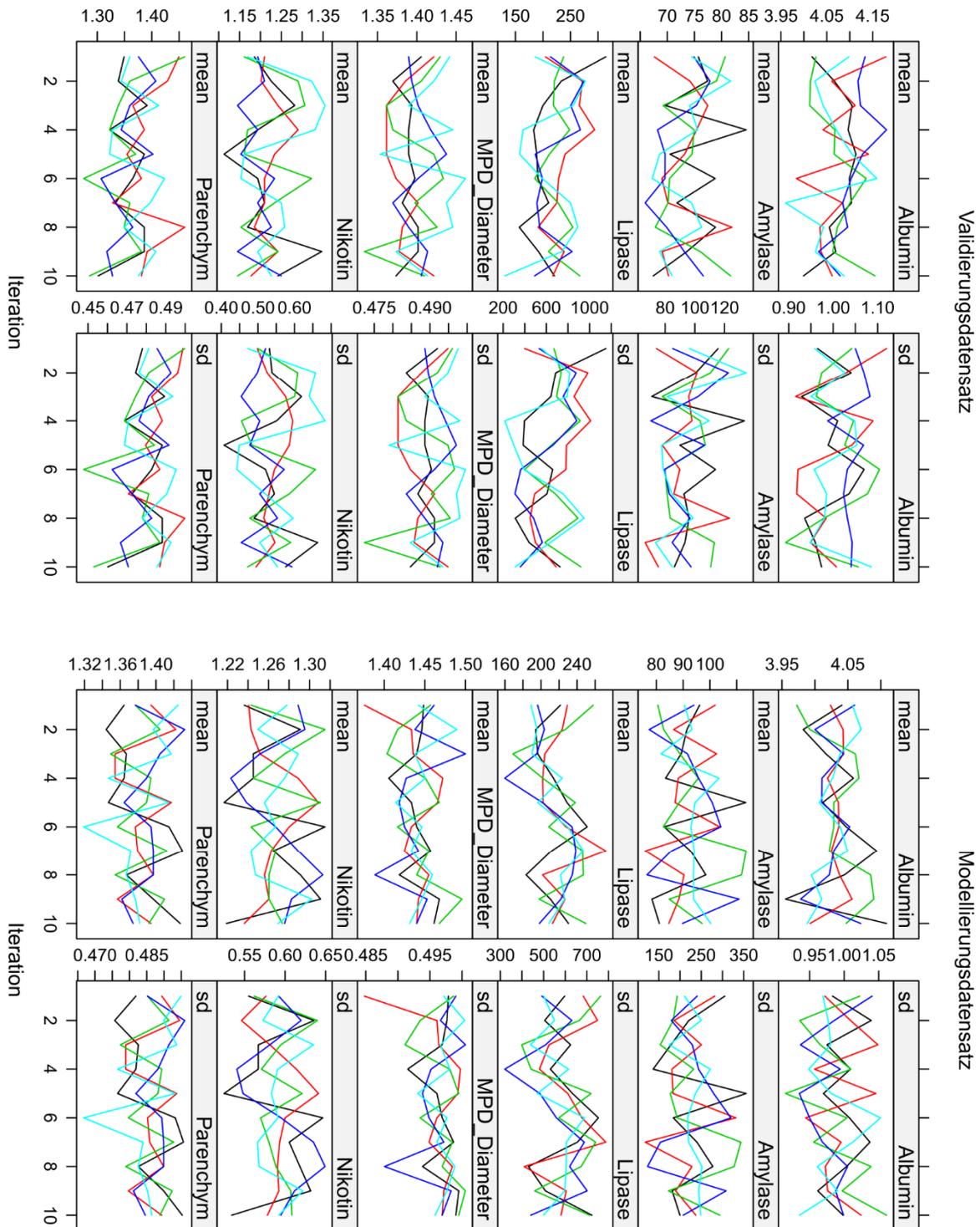
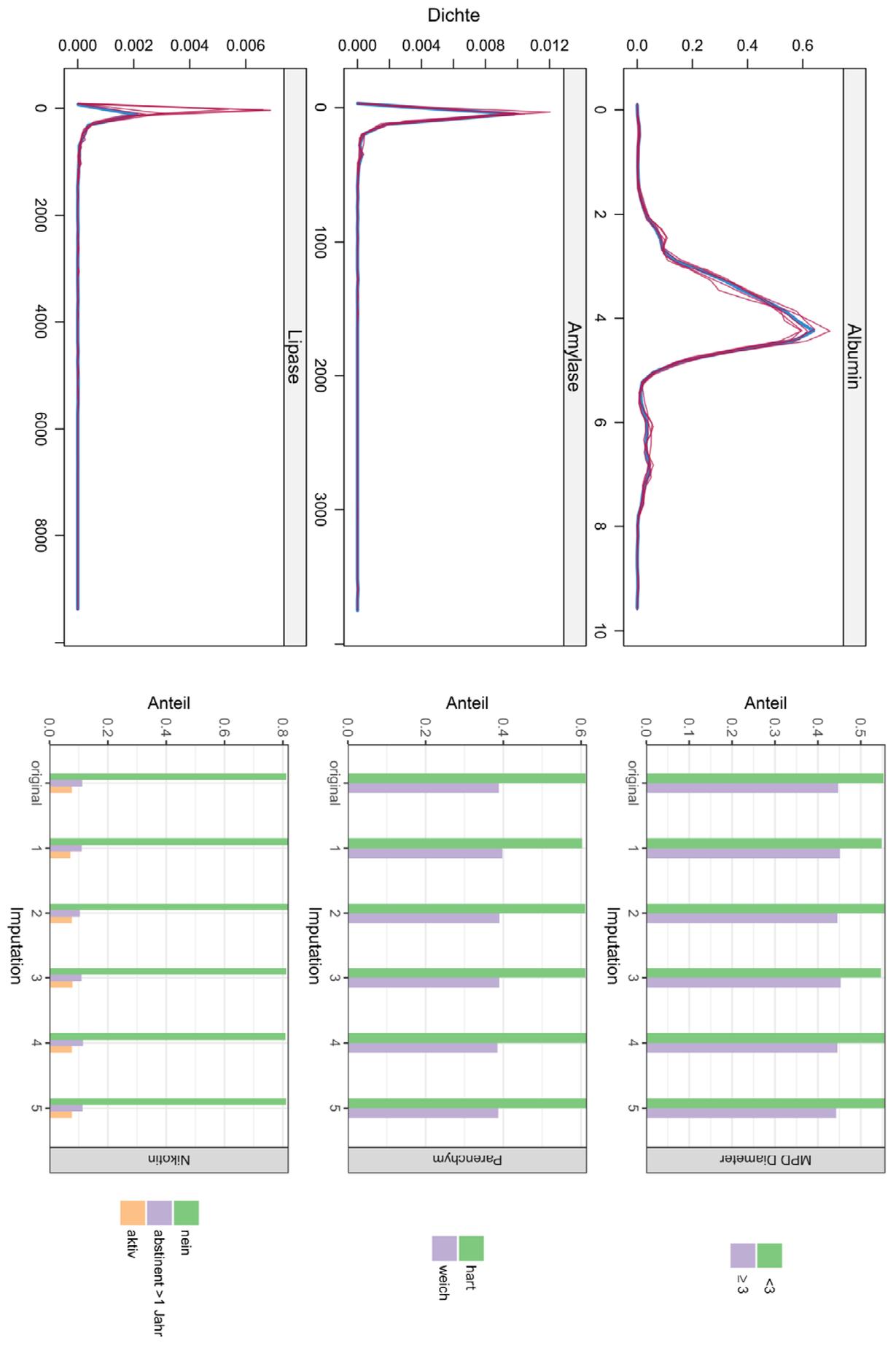


Abb. B2: Verteilung der imputierten Werte ausgewählter Variablen



7.3. Anhang C: Ethikvotum



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

Universität zu Lübeck · Ratzeburger Allee 160 · 23538 Lübeck

Herrn
PD Dr. med. Ulrich Wellner
Klinik für Chirurgie

im Hause

Ethik-Kommission

Vorsitzender:
Herr Prof. Dr. med. Alexander Katalinic
Stellv. Vorsitzender:
Herr Prof. Dr. med. Frank Gieseler

Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck

Sachbearbeitung: Frau Janine Erdmann
Tel.: +49 451 3101 1008
Fax: +49 451 3101 1024
ethikkommission@uni-luebeck.de

Aktenzeichen: 17-188A
Datum: 14. Juni 2017

Evaluation von Fistula Risk Scores anhand von DGAV StuDoQIPankreas Ihr Schreiben vom 19. Mai 2017 – hier eingehend am 09. Juni 2017

Sehr geehrter Herr Dr. Wellner,

mit Ihrem o.g. Schreiben informieren Sie die Ethik-Kommission über Ihr geplantes Vorhaben.

Es werden ausschließlich anonymisierte Daten verarbeitet.

Die Ethik-Kommission nimmt das von Ihnen in Ihrem Anschreiben beschriebene Vorhaben zur Kenntnis. Eine Behandlung im normalen Antragsverfahren wird nicht für notwendig erachtet.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Alexander Katalinic
Vorsitzender

8. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich dem Herrn PD Dr. Ulrich Wellner für die wissenschaftliche Betreuung dieser Doktorarbeit danken. Ich danke auch dem Prof. Dr. Tobias Keck für die Förderung von Forschungsvorhaben an der Klinik für Chirurgie, UKSH Campus Lübeck. Ich danke der DGAV und insbesondere Prof. Dr. Heinz-Johannes Buhr und Herrn Carsten Klinger für die Möglichkeit, diese Arbeit mit StuDoQ|Pankreas-Daten durchzuführen. Ich danke meinen Eltern und meinen Geschwistern für die bedingungslose Unterstützung.

9. Lebenslauf



Ekaterina Stoycheva Petrova

02/2017- 12/2017	Anfertigung der vorliegenden Promotionsarbeit
Berufserfahrung	
12/2013-dato	Assistenzärztin Klinik für Chirurgie, UKSH Campus Lübeck
03/2013-09/2013	Assistenzärztin Klinik für Allgemein-, Visceral-, und Thoraxchirurgie, Klinikum Osnabrück
03/2010-01/2011	Werkstudentin Siemens Healthcare, Forchheim Verarbeitung von CT-Bilddatensätzen
08/2009-09/2009	Werkstudentin Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, R&D Cardiovascular, Frankfurt am Main Entwicklung von Software-Tools zur Analyse histologischer Bilddaten
06/2006-08/2006	Praktikantin MeVis Research GmbH (heute Fraunhofer MeViS), Bremen Entwicklung von Software-Tools zur Vermessung und Analyse von bildbasierten Regenerationsdaten nach Leberlebendspende

06/2005-08/2005	Praktikantin Institut für Medizinische Informatik, Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf Modellierung atmungsbedingter Lungenbewegungen anhand von 4D-CT-Daten
Ausbildung	
2009-2012	Julius-Maximilians-Universität Würzburg Medizinstudium Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung am 31.10.2012
2006-2009	Universität des Saarlandes, Medizinische Fakultät, Homburg/Saar Medizinstudium Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung am 03.09.2008
2003-2006	International University Bremen (heute Jacobs University Bremen), Bremen Bachelor of Science in Mathematics, Juni 2006
1997-2003	Gymnasium für Naturwissenschaften und Mathematik, Blagoevgrad, Bulgarien Abschluss der Hochschulreife
Publikationen	
Originalarbeiten	<p>Petrova E., Rückert F., Zach S. et al., Survival outcome and prognostic factors after pancreatoduodenectomy for distal bile duct carcinoma: a retrospective multicenter study (2017), Langenbecks Arch Surg.; 402(5):831-840</p> <p>Knief J., Reddemann K., Lazar-Karsten P., Herhahn T., Petrova E., Wellner U., Thorns, C. (2016). Prognostic implications of RASAL1 expression in oesophagogastric adenocarcinoma. Journal of clinical pathology. 70.10.1136/jclinpath-2016-204132.</p> <p>Knief J., Reddemann K., Petrova E., Herhahn T., Wellner U., Thorns C. (2016). Expression of cyclooxygenase-2 has no impact on survival in adenocarcinoma of the esophagogastric junction but is associated with favourable clinicopathologic features. Histology and histopathology. 32. 11843. 10.14670/HH-11-843</p> <p>Knief J., Reddemann K., Petrova E., Herhahn T., Wellner U., Thorns C. (2016). High Density of Tumor-infiltrating B-Lymphocytes and Plasma Cells Signifies Prolonged Overall Survival in Adenocarcinoma of the Esophagogastric Junction. Anticancer Research. 36. 5339-5346. 10.21873/anticancer.11107.</p> <p>Petrova E., Neuner C., Haaf T., Schmid M, Wirbelauer J., Jurkutat A., Wermke K., Nanda I., Kunstmann E. (2014) et al., A Boy with an LCR3/4-Flanked 10q22.3q23.2 Microdeletion and Uncommon Phenotypic Features (2013), Mol Syndromol</p>

Abstracts, Poster, Präsentationen	<p>Petrova E., Deichmann S., Lapshyn H., Bausch D., Keck T., Wellner U., Risikostratifizierung für postoperative Pankreasfisteln anhand DGAV StuDoQ Pankreas Abstract mit Kurzvortrag, Viszeralmedizin 2017 Dresden</p> <p>Petrova E., Wellner U., Bausch D., Keck T. Metastasenchirurgie bei periampullärem Karzinom vom intestinalen Typ. Klinische Falldemonstration, 198. Tagung der Vereinigung Norddeutscher Chirurgen, 24.-26. November 2016 Hamburg</p> <p>Petrova E., Rückert F., Bausch D., Grützmann R., Rau B., Hopt U., Keck T., Wellner U. Preoperative CA 19-9 is a measure of lymph node metastasis and an independent prognostic parameter after resection of distal cholangiocarcinoma – a multicenter study. Kurzvortrag, 20. Chirurgische Forschungstage, 08. – 10. September 2016 in Magdeburg</p> <p>Petrova E., Knief J., Herhahn T., Thorns C., Hoffmann M., Bausch D., Keck T., Wellner U. Response auf neoadjuvante Therapie ist der wichtigste Prognosefaktor nach Resektion beim fortgeschrittenen Adenocarcinom des gastroösophagealen Übergangs. Abstract mit Kurvortrag, Viszeralmedizin 2015 Leipzig</p>
-----------------------------------	--