

Aus der
Universitätsklinik für Allgemeine, Viszeral- und
Transplantationschirurgie Tübingen

**Infektiologische Komplikationen
nach Major-Leberresektion**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Bareiß, Sophia

2025

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professorin Dr. R. Ladurner
2. Berichterstatter: Professor C. Stein-Thoeringer

Tag der Disputation: 29.10.2025

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG.....	12
1.1	ANATOMIE UND HISTOLOGIE DER LEBER.....	13
1.2	LEBERRESEKTION	14
1.2.1	<i>Indikation</i>	14
1.2.2	<i>Voraussetzungen</i>	14
1.2.3	<i>Durchführung</i>	16
1.2.3.1	Major-Leberresektion	16
1.2.3.2	Extrahepatische Gallenwegsresektion, biliodigestive Anastomose	17
1.2.3.3	Gefäßrekonstruktion	18
1.3	POSTOPERATIVE KOMPLIKATIONEN	18
1.3.1	<i>Surgical site infection (SSI)</i>	19
1.3.1.1	Stellenwert der SSI	19
1.3.1.2	Risikofaktoren	19
1.3.1.3	Postoperative Mortalität	20
1.3.1.4	Wirtschaftliche Überlegungen	20
1.3.1.5	Prävention von SSI	22
1.3.2	<i>Postoperatives Leberversagen</i>	23
1.4	DEFINITIONEN	24
1.4.1	<i>MELD-Score</i>	24
1.4.2	<i>Leberfibrose</i>	24
1.4.3	<i>Einteilung PHLF</i>	25

1.4.4	<i>Postoperative Komplikationen nach Dindo et Clavien</i>	26
1.4.5	<i>Surgical site infection</i>	26
1.5	ZIELE DER ARBEIT	28
2	MATERIAL UND METHODEN	29
2.1	STUDIENDESIGN.....	29
2.2	ETHIKVOTUM UND VERÖFFENTLICHUNG.....	29
2.3	PATIENTENPOPULATION.....	29
2.3.1	<i>Einschlusskriterien</i>	29
2.3.2	<i>Ausschlusskriterien</i>	30
2.3.3	<i>Patientencharakteristika</i>	30
2.4	OPERATIVER EINGRIFF UND PERIOPERATIVES VORGEHEN.....	30
2.5	DATENERHEBUNG	31
2.6	ANALYSIERUNG UND DEFINIERUNG RELEVANTER ENDPUNKTE	32
2.6.1	<i>SSI</i>	32
2.7	LEBERFUNKTION	32
2.8	MIKROBIOLOGIE	32
2.9	LABORCHEMISCHE PARAMETER	33
2.10	POSTOPERATIVE KOMPLIKATIONEN	33
2.11	STATISTISCHE METHODEN.....	33
3	ERGEBNISSE	34
3.1	PATIENTENCHARAKTERISTIKA	34
3.1.1	<i>Geschlecht, Alter, BMI, Hauptdiagnose</i>	34
3.1.2	<i>Komorbiditäten und Charakteristika des Patientenkollektivs</i>	36

3.2	HISTOPATHOLOGISCHE ERGEBNISSE DES LEBERPARENCHYMS	38
3.2.1	<i>Leberparenchymqualität (Leberfibrose nach Ishak, Leberzirrhose, Steatose, nicht-alkoholische Steatohepatitis, Chemotherapie-assoziierte Steatohepatitis, Cholestase)</i>	38
3.2.2	<i>Leberfunktion</i>	39
3.3	EINGRIFF LEBERRESEKTION.....	40
3.3.1	<i>Art und Ausmaß der Leberresektion</i>	40
3.3.2	<i>Extrahepatische Gallenwegsresektion, biliodigestive Anastomose</i>	40
3.3.3	<i>Gefäßrekonstruktion</i>	41
3.3.4	<i>Operationsdauer.....</i>	41
3.3.5	<i>Geschätzter intraoperativer Blutverlust, Bluttransfusion in der Primär-Operation und für den Gesamtaufenthalt</i>	42
3.4	ANTIINFEKTIVE THERAPIE	42
3.4.1	<i>Prophylaktische Antibiotika-/ Antimykotika- Gabe</i>	42
3.4.2	<i>Perioperativ prolongierte Antibiotika-/ Antimykotika- Gabe</i>	42
3.4.3	<i>Small-for-size-Syndrom Prophylaxe.....</i>	43
3.5	MIKROBIOLOGIE	43
3.5.1	<i>Präoperative Rektalbesiedlung mit multiresistenten Gram-negativen Bakterien (MRGN) oder Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE)</i>	43
3.5.2	<i>Intraoperativer Abstrich zum Zeitpunkt des Primäreingriffs</i>	44
3.5.3	<i>Besiedlung des Gallengangstents zum Zeitpunkt des Primäreingriffs</i>	44
3.6	INTENSIVAUFWENTHALT	45
3.6.1	<i>Primärer Intensivaufenthalt</i>	45
3.6.2	<i>Gesamter Intensivaufenthalt</i>	45
3.7	POSTOPERATIVE KOMPLIKATIONEN NACH LEBER-MAJORRESEKTION	46

3.7.1	<i>Klassifikation nach Clavien-Dindo</i>	46
3.7.2	<i>Surgical site infection</i>	47
3.7.2.1	Präoperative Risikofaktoren für eine postoperative Wundinfektion	48
3.7.2.2	Intraoperative Risikofaktoren für eine postoperative Wundinfektion.....	50
3.7.2.3	Postoperative Risikofaktoren für eine postoperative Wundinfektion.....	50
3.7.2.4	Multivariate Analyse von möglichen Prädiktoren für eine SSI	54
3.7.2.5	Outcome der Patienten mit postoperativer Wundinfektion.....	55
3.7.2.6	SFSS-Prophylaxe, Single-Shot-Antibiose vs. prolongierte Antibiose	58
3.7.3	<i>Weitere postoperative Komplikationen</i>	59
3.7.3.1	Akute Nierenschädigung.....	59
3.7.3.2	Galleleckage	59
3.7.3.3	Sonstige Komplikationen	60
3.7.3.4	Revisionsoperation	61
4	DISKUSSION	65
4.1	PRÄOPERATIVE RISIKOFAKTOREN	65
4.2	INTRAOPERATIVE RISIKOFAKTOREN.....	70
4.3	POSTOPERATIVE RISIKOFAKTOREN	74
4.4	OUTCOME DER PATIENTEN MIT SSI.....	75
4.5	PRÄVENTION VON SSI	78
4.6	AUSBlick	79
5	ZUSAMMENFASSUNG	80
6	LITERATURVERZEICHNIS	82
7	ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL	90
8	VERÖFFENTLICHUNGEN	90

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Lebersegmente nach Couinaud (ursprünglich farbig, hier in Schwarz-Weiß) (nach AMBOSS).....	14
Abbildung 2: Klassifikation der Leberresektion - Erste Ordnung (ursprünglich farbig, hier in Schwarz-Weiß) (nach Strasberg et al. (2000)).....	16
Abbildung 3: Klassifikation der Leberresektion - Zweite Ordnung (ursprünglich farbig, hier in Schwarz-Weiß) (nach Strasberg et al. (2000)).....	17
Abbildung 4: Kosten für zusätzliche Krankenhausaufenthaltstage im Zusammenhang mit einer SSI (Leaper et al., 2004)	21
Abbildung 5: Kriterien für die Einstufung des post-hepatectomy liver failure (PHLF)(Rahbari et al., 2011).....	25
Abbildung 6: CDC National Healthcare Safety Network (NHSN) classification for surgical site infection. Modified from Horan TC, et al. (ursprünglich farbig, hier in Schwarz-Weiß) (nach Horan et al. (1992)).....	28
Abbildung 7: Maligne Hauptdiagnose; Sonstige: Klatskin- mimicking Lesion (n = 8), Gallenblasenkarzinom (n = 5), Lebersarkom (n = 5), gemischtes HCC/CCC (n = 1), Leberinfiltration durch Nebennierenrindenzellkarzinom (n = 1); CRLM = Kolorektale Lebermetastasen; iCCA = intrahepatisches Cholangiokarzinom; phCCA = perihiläres Cholangiokarzinom; HCC = hepatozelluläres Karzinom; LM = Lebermetastasen	35
Abbildung 8: Benigne Hauptdiagnose; Sonstige: posttraumatische Leberruptur (n = 1), Fokal noduläre Hyperplasie (n = 1), Leberatrophy unklarer Genese (n = 1), Angiomyolipom (n = 1), Gallengangstenose (n = 1), Duktale Plattenmalformation des Ductus hepaticus sinister (n = 1)	36

Abbildung 9: MELD-Score.....	39
Abbildung 10: Primärer Intensivaufenthalt.....	45
Abbildung 11: Komplikationsklassifikation nach Clavien-Dindo.....	47
Abbildung 12: Postoperative Komplikationen bei SSI	56

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Patientencharakteristika und Komorbiditäten des Patientenkollektivs	36
Tabelle 2: Pathohistologischer Befund der präoperativen Leber.....	38
Tabelle 3: Art der intraoperativ angelegten biliodigestiven Anastomose.....	40
Tabelle 4: Indikation für Major-Leberresektion und Inzidenz von SSI	47
Tabelle 5: Inzidenz von SSI nach Art des Eingriffs	48
Tabelle 6: Risikofaktoren für eine postoperative Wundinfektion.....	51
Tabelle 7: Multivariate Analyse von Prädiktoren für eine SSI, n = 354	55
Tabelle 8: Outcome der Patienten mit postoperativer Wundinfektion	57
Tabelle 9: Übersicht der postoperativen Komplikationen.....	60
Tabelle 10: Übersicht der postoperativen Komplikationen.....	61
Tabelle 11: Indikation Revisionsoperationen.....	63

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
AKIN	Acute kidney injury (Akute Nierenschädigung)
ASA	American Society of Anesthesiologists
BDA	Biliodigestive Anastomose
BMI	Body-Mass-Index
CASH	Chemotherapie-assoziierte Steatohepatitis
CI	Konfidenzintervall
CRLM	Kolorektale Lebermetastasen
CRP	C-reaktives Protein
D	day
d. h.	das heißt
EHGW	Extrahepatische Gallenwegsresektion
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HA	Arteria hepatica
Hb	Hämoglobin
HBV	Hepatitis-B-Virus-Infektion

HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis-C-Virus-Infektion
iCCA	intrahepatisches Cholangiokarzinom
Incl.	Inclusive
INR	International Normalized Ratio
ISGLS	International Study Group of Liver Surgery
IVC	Vena cava inferior
KHK	Koronare Herzkrankheit
LAE	Lungenarterienembolie
LV	Vena hepatica
Max.	Maximum
MELD	Model for End-Stage Liver Disease
Min.	Minimum
ml	Milliliter
MRGN	Multiresistente gramnegative Bakterien
NASH	Nicht-alkoholische Steatohepatitis
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
phCCA	perihiläres Cholangiokarzinom

PHLF	Posthepatectomy liver failure
PV	Vena portae
SD	Standardabweichung
SFSS-Prophylaxe	Small-for-size-Syndrom Prophylaxe
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SSI	surgical site infection
TIPPS	Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt
TVT	Tiefe Venenthrombose
V.	Vena
V. a.	Verdacht auf
VRE	Vancomycin-resistente Enterokokken
Y	year
Z. n.	Zustand nach
ZVK	Zentraler Venenkatheter

1 Einleitung

Jährlich werden deutschlandweit 19.000 Leberresektionen durchgeführt, davon ca. 2.500 Major-Leberresektionen, welche mindestens drei Lebersegmente umfassen (Filmann et al., 2019). Aufgrund der Größe des Eingriffes und individuellen Risikofaktoren ist mit Komplikationen zu rechnen.

In verschiedenen Studien wurden Komplikationsraten von 27,5 % bis 47,7 % nach Leberresektionen beschrieben, welche bei lebereigenen Tumoren am höchsten waren (38,0 %) (Benzoni et al., 2007, Schroeder et al., 2006). Besonders hohe Komplikationsraten traten zudem bei größeren Eingriffen wie Hemihepatektomien (38,7 %) und Trisegmentektomien (39,5 %) auf (Schroeder et al., 2006).

Angesichts der Komplikationsraten bei Leberresektionen stellt die postoperative Versorgung eine entscheidende Rolle bei der Minimierung weiterer Risiken dar. Ein wesentlicher Faktor, der den Heilungsverlauf beeinflussen kann, ist das Auftreten von nosokomialen Infektionen, die nicht nur die Morbidität erhöhen, sondern auch das Risiko für tödliche Verläufe signifikant steigern.

Circa 400.000 bis 600.000 Patienten erleiden jedes Jahr eine nosokomiale Infektion. Davon enden schätzungsweise 10.000 bis 15.000 der Infektionen tödlich (Gastmeier and Geffers, 2008). Weitaus höhere Zahlen veröffentlichte die Deutsche Gesellschaft für Krankenhaushygiene e.V. mit 800.000 bis 1,2 Millionen nosokomialen Infektionen und 20.000 bis 30.000 Todesfällen jährlich in Deutschland (DGKH, 2013).

Eine deutschlandweite Punkt-Prävalenzerhebung von 2022 beschrieb eine Prävalenz nosokomialer Infektion von 4,9 % (exklusive Infektionen, die in Pflegeeinrichtungen erworben wurden) (NRZ, 2022).

1.1 Anatomie und Histologie der Leber

Die Leber ist die größte Drüse des menschlichen Körpers und das zentrale Organ für den Stoffwechsel des Menschen. Sie ist von einer bindegewebigen Kapsel umgeben und befindet sich intraperitoneal unterhalb des Zwerchfells im rechten Oberbauch.

Die Einteilung der Leber kann sowohl anatomisch als auch funktionell erfolgen (Agrawal and Belghiti, 2011). Bei der anatomischen Einteilung unterscheidet man vier Leberlappen (Couinaud, 1957): Zum einen den größeren rechten Leberlappen (Lobus hepatis dexter) und den kleineren linken Leberlappen (Lobus hepatis sinister), die durch das Ligamentum falciforme hepatis voneinander getrennt werden, und zum anderen den von kaudal sichtbaren Lobus caudatus sowie den Lobus quadratus hepatis.

Die klinisch relevantere funktionelle Einteilung erfolgt in eine Pars hepatis dextra und eine Pars hepatis sinistra, welche durch eine gedachte Linie von der V. cava inferior bis zur Gallenblase getrennt werden. Grundlage hierfür sind die portalen Trias, welche sich aus der A. hepatica propria, V. portae hepatis und dem Ductus hepaticus communis zusammensetzen und an der Leberpforte in die Leber ziehen. Zunächst teilen sie sich dort in zwei größere Äste, die die Pars hepatis dextra und die Pars hepatis sinistra versorgen. Durch die weitere Aufteilung der Äste der portalen Trias entstehen acht Segmente, die funktionell recht unabhängig voneinander sind (Schünke and al., 2015). Dies ermöglicht den Operateuren die Entfernung einzelner Segmente, ohne dabei die Gesamtfunktion der Leber zu beeinträchtigen.

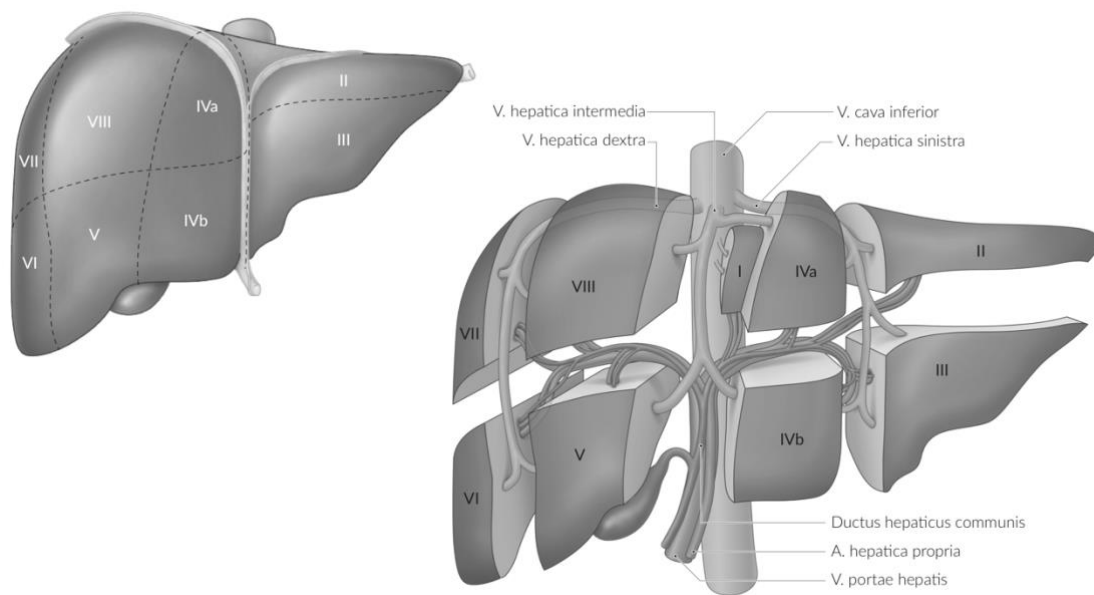


Abbildung 1: Lebersegmente nach Couinaud (ursprünglich farbig, hier in Schwarz-Weiß) (nach AMBOSS)

1.2 Leberresektion

1.2.1 Indikation

Die Indikation zur Leberresektion kann aufgrund gutartiger und bösartiger Lebererkrankungen gestellt werden. Überwiegend stellen bösartige Lebererkrankungen – etwa Lebermetastasen und primäre Lebertumore, wie das hepatozelluläre Karzinom (HCC) sowie das Cholangiokarzinom (CCA) - die Indikation zur Leberresektion (Riquelme et al., 2020) dar. Aber auch bei gutartigen Lebererkrankungen wie Echinokokkose, benignen Lebertumoren oder entzündlichen Veränderungen der Leber kann eine Leberresektion vonnöten sein.

1.2.2 Voraussetzungen

Grundvoraussetzung für eine Major-Leberresektion ist eine ausreichende Leberqualität und die damit verbundene Funktion. Einen großen Einfluss auf die Leberqualität spielen Komorbiditäten wie Alkoholabusus, Adipositas, Cholestase und vorausgegangene Zytostatikaapplikation (Nadalin et al., 2016). Die Regenerationsfähigkeit der Leber ermöglicht es, einen Großteil der Leber zu

entfernen. Bei guter Leberqualität kann bis zu 75 % des Organs reseziert werden (Nadalin et al., 2016). Bei fortgeschrittener Fibrose oder Zirrhose ist die Regenerationsfähigkeit der Leber jedoch stark eingeschränkt (Yamanaka et al., 1993). Daher ist bei einer Resektion von mehr als 60% einer fibrotischen Leber und 40% einer zirrhotischen Leber Vorsicht geboten (Nadalin et al., 2016).

Die Leberfunktion ist von der Leberqualität abhängig, steht aber nicht in einem linearen Zusammenhang. Sie kann anhand verschiedener Laborparameter und Funktionstest abgeschätzt werden (Nadalin et al., 2016). Indikatoren zur Beurteilung der Lebersynthese umfassen die Cholinesterase, das Albumin und der INR (International Normalized Ratio). Zur Bewertung der Leberexkretion werden Tests wie der GEC (Galactose Elimination Capacity), der MEGX-Test (Lidocain-Test), der ICG-Test (Indocyaningrün) und der LiMAx-Test (Maximal Liver Function Capacity basierend auf der ¹³C-Methacetin [MA]-Kinetik) herangezogen (Nadalin et al., 2016).

Das „Model of End-Stage Liver Disease“ (MELD-Score) wurde entwickelt, um die Sterblichkeit bei Patienten, die vor einer Lebertransplantation stehen oder vor der Anlage eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPPS) operiert werden sollen, näherungsweise einschätzen zu können (Freeman et al., 2002, Malinchoc et al., 2000). Dabei werden folgende Laborparameter miteinbezogen: Gesamt-Bilirubin (in mg/dl), international normalized ratio (INR) und Serum-Kreatinin (in mg/dl). Der Score wird vor allem im Eurotransplant Raum im Rahmen der Wartelistenführung und Organvermittlung zur Lebertransplantation angewendet (Bundesärztekammer, 2023).

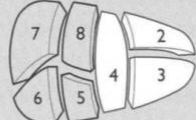
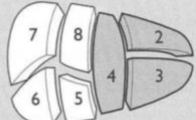
Der MELD-Score erwies sich als geeigneter Prädiktor für die Mortalität nach Abdominalchirurgie bei Patienten mit Leberzirrhose im Vergleich zu Patienten ohne Leberzirrhose. Der größte Unterschied in Bezug auf die 30-Tage-Sterblichkeit zeigte sich bei einem MELD-Score von ≥ 10 . Ab diesem Punktwert war die Zirrhose wesentlich stärker mit der Sterblichkeit verbunden (Johnson et al., 2021).

Im Hinblick auf die Vorhersage einer erhöhten Morbidität und Mortalität nach Leberresektion erwies sich der Child-Turcotte-Pugh Score (CTP-Score) und der ASA-Score (American Society of Anesthesiology) als überlegen gegenüber dem MELD-Score (Schroeder et al., 2006).

1.2.3 Durchführung

1.2.3.1 Major-Leberresektion

Die Klassifikation der Leberresektion orientiert sich an den Brisbane Kriterien. Bei der Major-Leberresektion werden mindestens drei Segmente der Leber entfernt. Bei der rechten Hemihepatektomie werden die Segmente fünf bis acht entfernt, bei der erweiterten rechten Hemihepatektomie noch zusätzlich das Segment vier. Bei der linken Hemihepatektomie werden die Segmente zwei bis vier (+/- Segment eins) reseziert, bei der erweiterten linken Hemihepatektomie zusätzlich die Segmente fünf und acht (Strasberg et al., 2000). Das erste Lebersegment („Segment 1“) ist separat zu beschreiben. Siehe Abbildung 2 und 3.

Table 1. First-order division			
Schematic diagram of the segments for reference in the table (for purposes of clarity Sg1 is not shown)			
Anatomical term	Couinaud segments referred to	Term for surgical resection	Diagram (pertinent area is in heavy black outline)
Right hemiliver OR Right liver	Sg5-8(+/- Sg1)	Right hepatectomy OR Right hemihepatectomy (stipulate +/- segment 1)	
Left hemiliver OR Left liver	Sg2-4 (+/- Sg1)	Left hepatectomy OR Left hemihepatectomy (stipulate +/- segment 1)	

Border or watershed:
The border or watershed of the first-order division which separates the two hemilivers is a plane that intersects the gallbladder fossa and the fossa for the IVC and is referred to as the *midplane of the liver*.

Abbildung 2: Klassifikation der Leberresektion - Erste Ordnung (ursprünglich farbig, hier in Schwarz-Weiß) (nach Strasberg et al. (2000))

Table 2. Second-order division			
Anatomical term	Couinaud segments referred to	Term for surgical resection	Diagram
Right anterior section	Sg5,8	Add '-ectomy' to any of the anatomical terms as in <i>Right anterior sectionectomy</i>	
Right posterior section	Sg6,7	<i>Right posterior sectionectomy</i>	
Left medial section	Sg4	<i>Left medial sectionectomy</i> OR <i>Resection segment 4</i> (also see under third order) OR <i>Segmentectomy 4</i> (also see under third order)	
Left lateral section	Sg2,3	<i>Left lateral sectionectomy</i> OR <i>Bisegmentectomy 2,3</i> (also see under third order)	
Right hemiliver plus left medial section	Sg4-8 (+/-Sg1)	<i>Right trisectionectomy</i> or <i>Extended right hepatectomy</i> or <i>Extended right hemihepatectomy</i>	
Left hemiliver plus right anterior section	Sg2,2-5,5,8 (+/-Sg1)	<i>Left trisectionectomy</i> or <i>Extended left hepatectomy</i> or <i>Extended left hemihepatectomy</i>	

Borders or watersheds:
The borders or watersheds of the sections are planes referred to as the *right and left intersectional planes*. The left intersectional plane passes through the umbilical fissure and the attachment of the falciform ligament. There is no surface marking of the right intersectional plane.

Abbildung 3: Klassifikation der Leberresektion - Zweite Ordnung (ursprünglich farbig, hier in Schwarz-Weiß) (nach Strasberg et al. (2000))

1.2.3.2 Extrahepatische Gallenwegsresektion, biliodigestive Anastomose

In bestimmten Fällen von Lebereingriffen ist eine Resektion der extrahepatischen Gallenwege mit Rekonstruktion durch eine biliodigestive Anastomose (BDA) notwendig. Die BDA bezeichnet eine chirurgische Verbindung zwischen dem Gallenabflusssystem und dem Verdauungstrakt, in der Regel dem Jejunum (Schumpelick V, 2010). Je nach Anzahl und genauer Lokalisation der

Anastomose wird die entsprechende Bezeichnung gewählt - etwa Hepatico-Jejunostomie (Verbindung eines einzelnen Gallengangs mit dem Jejunum), Bi-Hepatico-Jejunostomie (Anastomose von zwei Gallengängen mit dem Jejunum) und so weiter (Heidenhain et al., 2011, Largiadèr, 2022). Bei der Hepato-Choledochostomie hingegen wird eine direkte Verbindung zwischen der Leber und dem Hauptgallengang (Choledochus) hergestellt. Dadurch wird der normale Fluss der Gallenflüssigkeit von der Leber in den Hauptgallengang wiederhergestellt.

1.2.3.3 Gefäßrekonstruktion

Bisweilen ist es im Rahmen einer Leberresektion notwendig, Gefäße wie die Pfortader, die Vena cava inferior, die Arteria hepatica und die Vena hepatica zu reseziieren und rekonstruieren. Je nach Ausmaß erfolgt eine End-zu-End-Anastomose, bei der die Gefäße direkt miteinander verbunden werden. Alternativ kann ein Defekt im Gefäß (aufgrund einer Tumorerinfiltration), sofern eine ausreichende Gefäßlänge besteht, auch quer übernäht oder mittels Patch rekonstruiert werden.

Zur Rekonstruktion der venösen Gefäße können verschiedene Materialien verwendet werden, beispielsweise patienteneigene, xenotop oder alloplastische. Dazu gehören venöse Interponate und Perikard-Patches aus Rinderperikard oder Rohrprothesen aus Kunststoffen. (Heinrich et al., 2016).

1.3 Postoperative Komplikationen

Große Lebereingriffe können postoperative Komplikationen nach sich ziehen, die frühestmöglich erkannt und behandelt werden sollten. Insbesondere infektiologische Komplikationen können das langfristige Outcome der Patienten verschlechtern (Chen et al., 2021).

1.3.1 Surgical site infection (SSI)

1.3.1.1 Stellenwert der SSI

Schon vor über 40 Jahren erkannte Altemeier (1979), dass eine der schwerwiegendsten Komplikationen bei chirurgischen Patienten die Infektion von Inzisionswunden darstellt. Solche sogenannten „surgical site infections“ (SSI) gelten bis heute als die häufigste nosokomiale Infektion, was aktuelle Daten des Nationalen Referenzzentrums für Surveillance von nosokomialen Infektionen mit einem Anteil von 24 % belegen (NRZ, 2022).

SSI nach Leberresektionen hängen von der Indikation und dem operativen Vorgehen ab. Während bei Majorresektionen SSI-Raten zwischen 11,2 % und 28,1 % beschrieben werden, treten sie bei Minor-Resektionen zwischen 9,7 % und 25,4 % auf (Moreno Elola-Olaso et al., 2012, Zhao et al., 2016). Andere Studien konnten hingegen keinen Unterschied in der SSI-Inzidenz zwischen Major- und Minor-Resektionen feststellen (Uchiyama et al., 2011).

Die Infektionsraten variieren außerdem je nach Grunderkrankung: Bei Patienten mit hepatozellulärem Karzinom (HCC) wurde eine SSI-Rate von 11,3 % beobachtet, während sie bei Lebermetastasen lediglich 2,7 % betrug (Uchiyama et al., 2011).

1.3.1.2 Risikofaktoren

Bisher in Studien nachgewiesene Risikofaktoren für SSI nach Leberresektionen sind eine Operationsdauer von mindestens fünf Stunden, die Dauer der Leberparenchym-Durchtrennung, das Auftreten einer Galleleckage, ein Blutverlust von mindestens 2000 ml, das Verabreichen von Blutprodukten, eine wiederholte Hepatektomie und ein Body-Mass-Index (BMI) von über 25 bzw. 30 (Bonds et al., 2013, Ford et al., 1993, Hirao et al., 2013, Itani et al., 2008, Kappstein, 2008, Sadamori et al., 2013, Yoshimura et al., 2003).

Umstritten sind hingegen die Verwendung von prophylaktischen Antibiotika ((Hirokawa et al., 2013), ein höheres Alter sowie das Vorhandensein eines

Diabetes mellitus (Bonds et al., 2013, Kappstein, 2008, Malone et al., 2002, Sadamori et al., 2013, Togo et al., 2007).

1.3.1.3 Postoperative Mortalität

Surgical site infections (SSI) tragen maßgeblich zur Mortalität nach chirurgischen Eingriffen bei, wie verschiedene Studien belegen (Astagneau et al., 2001, Mangram et al., 1999, Moreno Elola-Olaso et al., 2012).

Ein wesentlicher Faktor für die Mortalitätsrate ist dabei der Umfang der Leberresektion. In einer Untersuchung zur Mortalität nach Leberresektion in Deutschland wurden Gesamt-Krankenhaussterblichkeitsraten von 5,8 % festgestellt, bei Major-Leberresektionen betrug diese sogar 10,4 % (Filmann et al., 2019).

Die Mortalitätsraten variieren nicht nur nach Art des Eingriffs, sondern auch je nach zugrunde liegender Erkrankung. Bei Patienten mit Lebermetastasen lag die Sterblichkeit beispielsweise zwischen 2,6 % und 5,5 % (Benzoni et al., 2007, Filmann et al., 2019). Für das hepatozelluläre Karzinom wurde eine höhere Mortalität von 7,4 % beschrieben, während sie beim intrahepatischen Cholangiokarzinom bei 11,0 % und beim extrahepatischen Cholangiokarzinom sogar bei 15,6 % lag (Benzoni et al., 2007).

Johnson et al. (2021) identifizierte darüber hinaus folgende Prädiktoren für die postoperative Sterblichkeit: zirrrosebedingte Merkmale (hoher MELD-Score, niedriges Serumalbumin, Aszites, Enzephalopathie), operationsbezogene Faktoren (Notfall vs. geplant, Art der Operation, intraoperative Bluttransfusion), Begleiterkrankungen (chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Krebs, Sepsis, Abhängigkeit vom Beatmungsgerät, körperliche Leistungsfähigkeit) sowie das Alter der Patienten.

1.3.1.4 Wirtschaftliche Überlegungen

Postoperative Wundinfektionen führen zu längeren und kostspieligeren Krankenhausaufenthalten bei den betroffenen Patienten im Vergleich zu denen

ohne solche Infektionen (Coello et al., 1993, Kirkland et al., 1999, Mangram et al., 1999, Moreno Elola-Olaso et al., 2012, Rios et al., 2003, Ronveaux et al., 1996). Das retrospektive Review von Leaper et al. (2004) analysierte die finanziellen Auswirkungen von zusätzlichen Krankenhausaufenthaltstagen im Zusammenhang mit SSI in Europa. Die entsprechenden Ergebnisse sind in der folgenden Abbildung 4 dargestellt:

Source	Country	Cost per day	Cost for mean of 9-8 days
Netten and Curtis (90)	UK	€409	€4008
Oostenbrink <i>et al.</i> (36)	Netherlands	€230	€2254
Geldner <i>et al.</i> (91)	Germany	€317	€3107
Pena <i>et al.</i> (92)	Spain	€170	€1666
PMSI (93)	France	€412	€4038
Orsi <i>et al.</i> (94)	Italy	€413	€4047

All general bed day costs.

Abbildung 4: Kosten für zusätzliche Krankenhausaufenthaltstage im Zusammenhang mit einer SSI (Leaper et al., 2004)

In der Studie von Kirkland et al. (1999) wurde festgestellt, dass Patienten mit SSI im Vergleich zu denen ohne solche Infektionen ein doppelt so hohes Risiko für den Tod hatten. Zudem war die Wahrscheinlichkeit eines Aufenthalts auf der Intensivstation um 60 % höher und die Wahrscheinlichkeit einer erneuten Einlieferung ins Krankenhaus mehr als fünfmal höher.

Umscheid et al. (2011) untersuchte nosokomiale Infektionen in US-Krankenhäusern, die "vernünftigerweise vermeidbar" gewesen wären, die damit verbundene Sterblichkeit und die angefallenen Kosten:

55 % der Fälle von SSI wären nach Meinung der Autoren durch evidenzbasierte Präventionsstrategien vermeidbar gewesen. So hätten hunderttausende nosokomialer Infektionen verhindert, zahlreiche Menschenleben gerettet und Milliarden von Dollar eingespart werden können (Umscheid et al., 2011).

Eine effektive Methode zur Reduzierung der Sterblichkeitsrate bei Operationen besteht in der Verwendung einer chirurgischen Sicherheitscheckliste der WHO. Die Implementierung dieser Checkliste führte zu einer gleichzeitigen

Verringerung der Sterblichkeits- und Komplikationsraten im Krankenhaus (van Klei et al., 2012, Haynes et al., 2009).

1.3.1.5 Prävention von SSI

Eine perioperative Single-Shot-Antibiose verringert das Risiko für postoperative Infektionen nach Abdominalchirurgischen Eingriffen (Allen et al., 2018). Eine postoperativ verlängerte Antibiose hingegen ist umstritten, obwohl dies noch immer ein weit verbreitetes Vorgehen ist (Chen et al., 2021, Shinkawa et al., 2019, Takayama et al., 2019).

In der aktuellen Handlungsempfehlung der Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA), der Infectious Diseases Society of America (IDSA), der Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology (APIC), der American Hospital Association (AHA), und der Joint Commission wurden unter anderem folgende Empfehlungen zur Prävention von SSI beschlossen:

Chirurgen und perioperatives Personal sollten über SSI-Präventionsmaßnahmen informiert werden und bei Bedarf auch Patienten sowie deren Angehörige aufgeklärt werden (Calderwood et al., 2023). Es empfiehlt sich, die antimikrobielle Prophylaxe gemäß den evidenzbasierten Standards und Leitlinien zu verabreichen (Bratzler DW, 2013, Griffin, 2007). In Fällen mit einem erhöhten Risiko für Staphylokokken-SSI, wie beispielsweise bei Prothesenmaterial, kann eine Dekolonisierung der chirurgischen Patienten durchgeführt werden (Calderwood et al., 2023). Sofern das Vorhandensein von Haaren den chirurgischen Eingriff nicht stört, sollten keine Haare an der Operationsstelle entfernt werden (Berrios-Torres et al., 2017, Espin Basany et al., 2020). Zur Vorbereitung der Haut vor dem Eingriff wird empfohlen, ein alkoholhaltiges Präparat in Kombination mit einem Antiseptikum zu verwenden (Calderwood et al., 2023).

Es ist empfehlenswert, in der perioperativen Phase eine Normothermie aufrechtzuerhalten und den Blutzuckerspiegel im Normbereich zu halten (Bratzler and Hunt, 2006). Bei Magen-Darm- und Gallenwegsoperationen sollten

undurchlässige Kunststoff-Wundschützer eingesetzt werden (Calderwood et al., 2023).

Richtlinien und Praktiken – wie in den oben beschriebenen Studien ausgeführt - sollten implementiert werden, um das Risiko einer SSI gemäß den geltenden evidenzbasierten Standards, Regeln und Vorschriften sowie den Gebrauchsanweisungen der Hersteller von Medizinprodukten zu verringern (Berríos-Torres et al., 2017, Bratzler and Hunt, 2006). Um bewährte Verfahren zur Verbesserung der Sicherheit chirurgischer Patienten sicherzustellen, kann eine Checkliste verwendet werden (Calderwood et al., 2023).

Zur Gewährleistung der Sicherheit chirurgischer Patienten ist es wichtig, Prozessmaßnahmen zu überwachen und dem Gesundheitswesen Rückmeldungen zu geben (Bratzler and Hunt, 2006). Eine effektive Überwachung von SSI kann durch die Nutzung automatisierter Daten verbessert werden und kontinuierliches Feedback zur SSI-Rate sollte dem chirurgischen und perioperativen Personal sowie der Führung zur Verfügung gestellt werden (Calderwood et al., 2023).

1.3.2 Postoperatives Leberversagen

Wird bei einer Leberteilresektion zu viel Lebervolumen entfernt beziehungsweise besteht zu wenig funktionsfähiges Restvolumen, kann dies zu einem Post-Hepatektomie-Leberversagen („post-hepatectomy liver failure“, PHLF) führen (Rahbari et al., 2011). Dabei kommt es zu einem Ausfall der Leberfunktion, die mit einer Hyperbilirubinämie, Koagulopathie, Aszites und hepatischer Enzephalopathie einhergehen kann (Helling, 2006, van den Broek et al., 2008). Das PHLF ist mit einer hohen postoperativen Mortalität assoziiert (Bolder et al., 1999, Detroz et al., 1994, Simmonds et al., 2006). Nachdem lange verschiedene Definitionen für das postoperative Leberversagen bestanden hatten, wurde 2011 durch die International Study Group of Liver Surgery (ISGLS) das Post-Hepatektomie Leberversagen definiert als: „Eine postoperativ erworbene Verschlechterung der Fähigkeit der Leber (bei Patienten mit normaler und abnormer Leberfunktion), ihre synthetischen, exkretorischen und entgiftenden

Funktionen aufrechtzuerhalten. Erkennbar an einem erhöhten INR (oder den Bedarf an Gerinnungsfaktoren, um einen normalen INR-Wert aufrechtzuerhalten), einer Hyperbilirubinämie (gemäß den vom lokalen Labor definierten normalen Grenzwerten) am oder nach dem fünften postoperativen Tag. Bei bereits präoperativ erhöhtem INR oder Serum-Bilirubin-Konzentration wird die PHLF durch einen ansteigenden INR (abnehmende Prothrombinzeit) und eine zunehmende Serum-Bilirubin-Konzentration am oder nach dem fünften postoperativen Tag definiert (im Vergleich zu den Werten des vorherigen Tages). Andere offensichtliche Ursachen für die beobachteten biochemischen und klinischen Veränderungen, wie beispielsweise Gallengangsobstruktion, sollten ausgeschlossen werden.“ (eigene Übersetzung nach Rahbari et al. (2011) S. 715).

1.4 Definitionen

1.4.1 MELD-Score

Der MELD-Score wurde mittels der Formel, die von Malinchoc et al. (2000) publiziert wurde, berechnet:

$$\text{MELD-Score} = 9,57 \times \ln (\text{Kreatinin [mg/dl]}) + 3,78 \times \ln (\text{Bilirubin [mg/dl]}) + 11,2 \times \ln (\text{INR}) + 6,43$$

1.4.2 Leberfibrose

Einteilung des Leberfibrosegrades (Ishak et al., 1995):

- Grad 0: Keine Fibrose
- Grad 1: Fibröse Expansion einzelner Portalfelder +/- kurze fibröse Septen
- Grad 2: Fibröse Expansion der meisten Portalfelder +/- kurze fibröse Septen
- Grad 3: Fibröse Expansion der meisten Portalfelder mit einzelnen portoportal Septen
- Grad 4: Fibröse Expansion der meisten Portalfelder mit deutlicher Brückenbildung (porto-portal, porto-zentral)

- Grad 5: Deutliche Brückenbildung (porto-portal, porto-zentral) mit einzelnen Knoten (inkomplette Zirrhose)
- Grad 6: Zirrhose

1.4.3 Einteilung PHLF

Mithilfe der PHLF-Kriterien kann das PHLF in Grad A bis Grad C eingeteilt werden (siehe Abbildung 5).

	<i>Criteria for PHLF Grade A</i>	<i>Criteria for PHLF Grade B</i>	<i>Criteria for PHLF Grade C</i>
Specific treatment	Not required	Fresh-frozen plasma Albumin Daily diuretics Noninvasive ventilation Transfer to intermediate/ intensive care unit	Transfer to the intensive care unit Circulatory support (vasoactive drugs) Need for glucose infusion Hemodialysis Intubation and mechanical ventilation Extracorporeal liver support Rescue hepatectomy/liver transplantation
Hepatic function	Adequate coagulation (INR <1.5) No neurological symptoms	Inadequate coagulation (INR \geq 1.5 <2.0) Beginning of neurologic symptoms (ie, somnolence and confusion)	Inadequate coagulation (INR \geq 2.0) Severe neurologic symptoms/ hepatic encephalopathy
Renal function	Adequate urine output ($>$ 0.5 mL/kg/h) BUN <150 mg/dL No symptoms of uremia	Inadequate urine output (\leq 0.5 ml/kg/h) BUN <150 mg/dL No symptoms of uremia	Renal dysfunction not manageable with diuretics BUN \geq 150 mg/dL Symptoms of uremia
Pulmonary function	Arterial oxygen saturation >90% May have oxygen supply via nasal cannula or oxygen mask	Arterial oxygen saturation <90% despite oxygen supply via nasal cannula or oxygen mask	Severe refractory hypoxemia (arterial oxygen saturation \leq 85% with high fraction of inspired oxygen)
Additional evaluation	Not required	Abdominal ultrasonography/CT Chest radiography Sputum, blood, urine cultures Brain CT	Abdominal ultrasonography/CT Chest radiography/CT Sputum, blood, urine cultures Brain CT ICP monitoring device

*The patient's PHLF is graded by the worst identified criteria in required treatment.
BUN, Blood urea nitrogen; ICP, intracranial pressure.

Abbildung 5: Kriterien für die Einstufung des post-hepatectomy liver failure (PHLF)(Rahbari et al., 2011)

1.4.4 Postoperative Komplikationen nach Dindo et Clavien

Die Unterteilung erfolgt in fünf Grade:

Grad I beinhaltet die Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf mit dem Einsatz von Analgetika, Antipyretika, Antiemetika, Diuretika, Elektrolyten oder Physiotherapie, sowie die bettseitige Eröffnung infizierter Wunden.

Grad II: zusätzlich erforderliche weitergehende pharmakologische Therapeutika und/oder eine parenterale Ernährung oder Bluttransfusionen.

Grad III: zusätzliche chirurgische, endoskopische oder radiologische Interventionen wegen postoperativer Komplikationen. Grad III wird nochmals in Grad IIIa, bei denen die Interventionen ohne Vollnarkose durchgeführt worden sind und Grad IIIb, bei denen die Interventionen unter Vollnarkosen durchgeführt wurden, unterteilt.

Grad IV: Lebensbedrohliche Komplikationen. Dabei wird die Dysfunktion eines einzelnen Organs als Grad IVa und die Dysfunktion mehrerer Organe als Grad IVb definiert.

Grad V: Tod des Patienten im postoperativen Verlauf (Dindo et al., 2004).

1.4.5 Surgical site infection

Die surgical site infection (SSI) wird gemäß den CDC-Kriterien des Centers for Disease Control and Prevention als Infektion von Gewebe oder Organen im Operationsgebiet definiert, die bei Eingriffen ohne Prothesenimplantation innerhalb von 30 Tagen nach der Operation auftritt (Mangram et al., 1999).

Postoperative oberflächliche Wundinfektion: Die oberflächliche SSI wird definiert als Entzündung an der Hautinzisionsstelle, bei der nur die Haut und/oder das Subkutangewebe betroffen sind. Die Infektion muss mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllen:

- eitrige Sekretion aus dem Wundbereich

- Keimnachweis aus dem Wundabstrich der Hautinzisionsstelle
- Entzündungssymptome (Schmerz/ Berührungsempfindlichkeit, Schwellung, Rötung, Überwärmung) und bewusstes Eröffnen der oberflächlichen Inzision durch den Chirurgen
- Diagnose einer oberflächlichen SSI durch den behandelnden Arzt

Postoperative tiefe Wundinfektion: Die tiefe SSI wird definiert als Entzündung des tiefen Weichgewebes des Operationsgebietes (Faszienschicht und Muskelgewebe) und muss mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllen:

- Eitrige Sekretion aus der Tiefe der Wunde
- Spontane Wunddehizens oder bewusste Eröffnung der Wunde durch den Chirurgen sowie Keimnachweis aus dem tiefen Wundabstrich
- Abszess oder sonstige Entzündungszeichen in den tieferen Schichten

Infektionen von Organen und Körperhöhlen im Operationsgebiet: Die Organ/Space SSI wird als Infektion definiert, die tiefere Schichten betrifft als die Faszien- oder Muskelschicht, die während der Operation eröffnet oder manipuliert wurden. Dabei muss mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt sein:

- Eitrige Sekretion aus einer Drainage, die in das Organ oder die Körperhöhle gelegt wurde (z.B. geschlossenes Drainagensystem, CT-gesteuerte Drainage)

- Kultureller Erregernachweis/ Abszess oder sonstige Entzündungszeichen des Organs oder der Körperhöhle

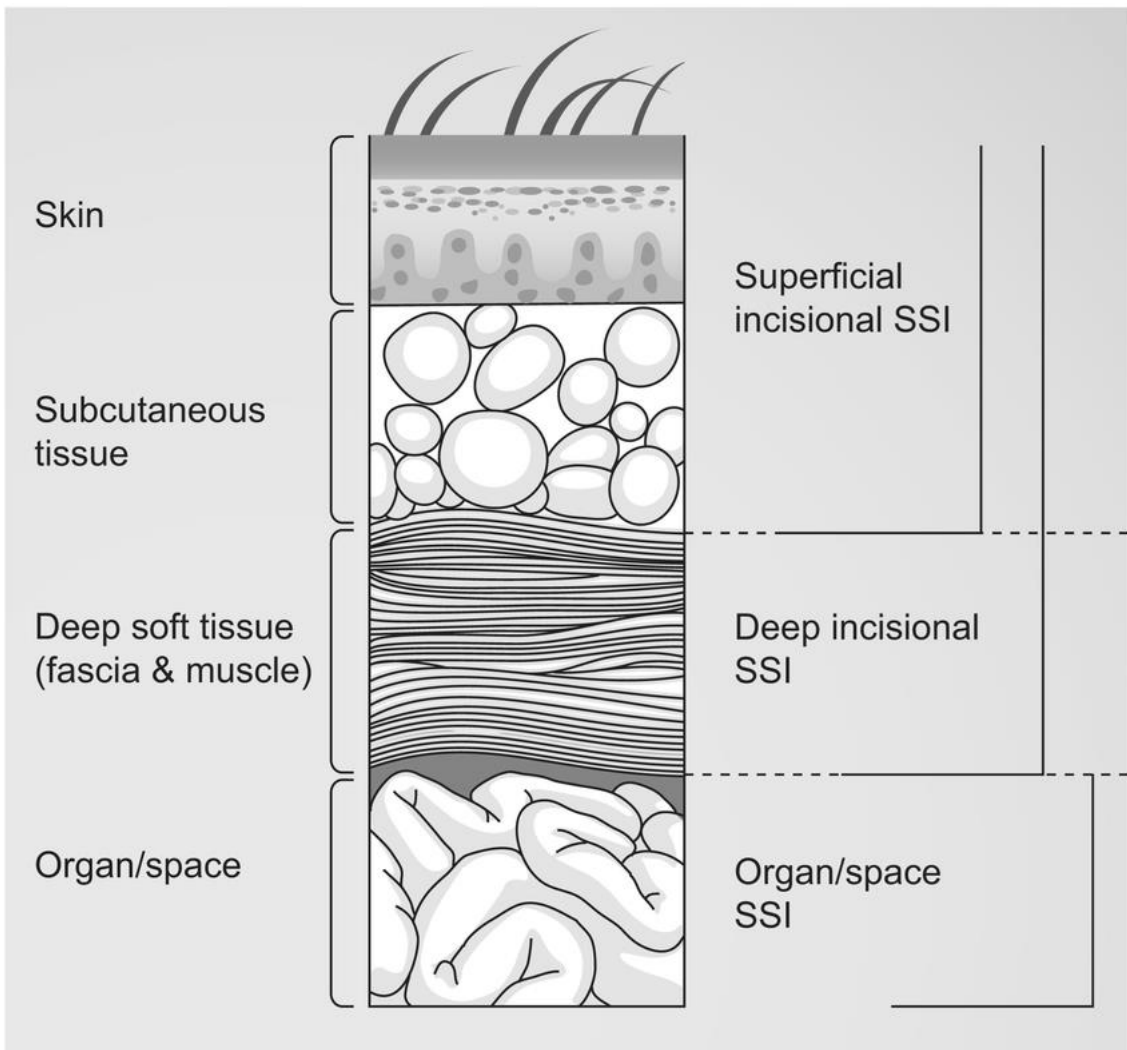


Abbildung 6: CDC National Healthcare Safety Network (NHSN) classification for surgical site infection. Modified from Horan TC, et al. (ursprünglich farbig, hier in Schwarz-Weiß) (nach Horan et al. (1992))

1.5 Ziele der Arbeit

Das Hauptziel dieser Arbeit besteht darin, die Inzidenz von nosokomialen Wundinfektionen (surgical site infections, SSI) nach einer Major-Leberresektion

zu untersuchen. Darüber hinaus sollen potenzielle Risikofaktoren identifiziert und das Behandlungsergebnis der betroffenen Patienten analysiert werden.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Die Dissertationsarbeit beinhaltet die retrospektive Analyse von 360 konsekutiven Patienten, bei denen im Zeitraum von 2016 bis 2021 eine Major-Leberresektion in der Abteilung für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie des Universitätsklinikums Tübingen durchgeführt wurde.

2.2 Ethikvotum und Veröffentlichung

Die Studie wurde von der lokalen Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität Tübingen unter der Referenznummer 419/2020/BO genehmigt und anhand einer konsekutiven Datenbank durchgeführt.

Im Rahmen der Promotionsarbeit wurde bereits ein Teil der Ergebnisse in der Publikation „The Prevalence and Clinical Significance of Anaerobic Bacteria in Major Liver Resection“ veröffentlicht (Strohaker et al., 2021).

2.3 Patientenpopulation

2.3.1 Einschlusskriterien

In die endgültige Analyse wurden alle konsekutiven Patienten aufgenommen, die sich einer Resektion von mindestens drei Lebersegmenten als Einzeleingriff unterzogen haben und mindestens 16 Jahre alt waren.

2.3.2 Ausschlusskriterien

Patienten, bei denen eine zweizeitige Leberresektion, wie beispielsweise eine In-Situ-Split-Resektion, durchgeführt wurde, wurden von der Datenanalyse ausgeschlossen. Dasselbe gilt für Patienten, welche einer Mesohepatektomie oder einer auxilliären Lebertransplantation unterzogen wurden.

2.3.3 Patientencharakteristika

Es wurden Geschlecht, Alter, Body-Mass-Index (BMI), Grunderkrankung, Komorbiditäten und die American Society of Anesthesiologists Risikoklassifikation (ASA-Score) erfasst.

Der BMI wurde mithilfe folgender Formel berechnet:
$$\text{BMI} = \text{Körpergewicht [kg]} / (\text{Körpergröße [m]})^2$$

Die ASA-Klassifikation stammt von den Empfehlungen der American Society of Anesthesiologists und wird wie folgt eingeteilt (Thieme eRefASA-Klassifikation):

- ASA 1: Patient ohne Systemerkrankung
- ASA 2: Patient mit leichter Systemerkrankung
- ASA 3: Patient mit schwerer Systemerkrankung
- ASA 4: Patient mit schwerster Systemerkrankung und konstanter Lebensbedrohung
- ASA 5: moribunder Patient, der ohne Operation/Intervention 24 Stunden voraussichtlich nicht überleben wird
- ASA 6: Patient mit dissoziiertem Hirntod, der zur Organspende vorgesehen ist

2.4 Operativer Eingriff und perioperatives Vorgehen

Der operative Eingriff erfolgte gemäß den Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV) nach erfolgter Indikationsstellung und wurde am Institut für Allgemein, Viszeral- und Transplantationschirurgie im

Zeitraum von 2016 bis 2021 durchgeführt. Zur Verringerung des Infektionsrisikos wurde das chirurgische Personal geschult und es wurden evidenzbasierte antimikrobielle Prophylaxen eingesetzt.

Das Ausmaß des Eingriffes, dessen Dauer sowie der geschätzte intraoperative Blutverlust, die Bluttransfusion beim Ersteingriff, Gefäßrekonstruktionen und die Anlage sowie Art einer biliodigestiven Anastomose (BDA) wurden erhoben.

Die Patienten erhielten präoperativ eine Single-Shot-Antibiose oder wurden bei vorhandener Indikation (bspw. einliegender Gallengangstent) einer prolongierten Antibiotikagabe über mindestens drei Tage zugeführt. Postoperativ erfolgte die Überwachung des Patienten auf der Intensivstation (ICU/ IMC) oder bei kardiopulmonaler Stabilität auf chirurgischer Normalstation. Bei komplikationslosem Verlauf wurden die Patienten unter regelmäßiger ambulanter Kontrolle in die hausärztliche Weiterbehandlung entlassen.

2.5 Datenerhebung

Die entsprechenden Patientendaten wurden retrospektiv mit Hilfe des klinikinternen Dokumentationssystems ISH (SAP ERP 6.0 EhP7, SAP NetWeaver 7.4, SP Stack 31 – Stand 03/2024) gesammelt und anhand der Operationsprotokolle, Arztbriefe, Anamnesebefunde, Laborwerte, histopathologischer, mikrobiologischer und radiologischer Befunde zusammengetragen. Dabei wurden präoperative Risikofaktoren, intraoperative Variablen sowie zahlreiche postoperative Variablen innerhalb von 90 Tagen nach Eingriff gesammelt und untersucht. Für Patienten, die in den Jahren 2016 – 2017 untersucht wurden, lagen digitalisierte Papierakten vor, welche als Scan gesichtet wurden.

2.6 Analysierung und Definierung relevanter Endpunkte

2.6.1 SSI

In der vorliegenden Studie wurden die Prävalenz von surgical site infections, potenzielle Risikofaktoren sowie das Outcome der betroffenen Patienten untersucht und analysiert.

2.7 Leberfunktion

Um die Leberfunktion beurteilen zu können, wurde der Punktwert des Model of Endstage Liver Disease (MELD-Score) berechnet.

Zudem wurde die Leberparenchymqualität mit Hilfe des histopathologischen Befundes aus der intraoperativ gewonnenen Gewebeprobe untersucht. Zur Einteilung des Ausmaßes einer Leberfibrose wurde die Gradeinteilung nach Ishak herangezogen (siehe Abschnitt 1.4.2).

2.8 Mikrobiologie

Es erfolgte die Erfassung der präoperativen Rektalbesiedlung, des Trägerstatus multiresistenter gramnegativer Bakterien/Vancomycin-resistenter Enterokokken (MRGN/VRE) zum Zeitpunkt des Primäreingriffs, intra- sowie postoperative Abstriche und die Besiedlung des Gallengangstents zum Zeitpunkt des Primäreingriffs. Zudem wurde die prophylaktische und perioperativ prolongierte Antibiotika- und Antimykotika-Gabe, deren Indikation und Gatedauer, sowie eine erhaltene Small-for-size-Syndrom Prophylaxe (SFSS) ausgewertet.

2.9 Laborchemische Parameter

Bei den präoperativen Laborwerten wurden folgende Parameter dokumentiert: Leukozyten, Thrombozyten, International Normalized Ratio (INR), Natrium, Kreatinin, Bilirubin, C-reaktives Protein (CRP), Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT), Albumin.

Zur Erhebung der Prävalenz des Posthepatektomie Leberversagens (PHLF) wurden postoperativ der INR und Bilirubin Wert am fünften postoperativen Tag bestimmt. Ebenso wurden alle Episoden mit einem Hämoglobin (Hb) ≤ 7 g/dl erfasst.

2.10 Postoperative Komplikationen

Postoperativ aufgetretene Komplikationen wurden anhand der Clavien-Dindo Klassifikation eingeteilt.

Für die Auswertung der postoperativen Komplikationen wurden das Auftreten einer Galleleckage, intraabdominelle postoperative tiefe Infektion, postoperative Cholangitiden, Pneumonie, Harnwegsinfektion, Infektion des zentralen Venenkatheters (ZVK), Wundheilungsstörung, Pleurapunktion, Blutung/Hämatom, Revisionsoperation sowie das Auftreten einer akuten Nierenschädigung (AKIN) und deren Stadieneinteilung erfasst. Bei den infektiologischen Komplikationen wurden zusätzlich Keimnachweise untersucht.

2.11 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe von „Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)“ (IBM SPSS Statistics, Version 28.0.0.0 (190)).

Um die ordinalen und nominalen Daten zu vergleichen, wurde der Chi-Quadrat-Test verwendet, bei dem das Chi-Quadrat nach Pearson das Signifikanzniveau

ergab. Zum Vergleich metrischer normalverteilter Daten zweier Gruppen wurde der T-Test angewandt, bei nicht normalverteilten Daten in zwei unabhängigen Gruppen der Mann-Whitney-U-Test. Die Effektstärke des Mann-Whitney-U-Tests betragen laut Cohen (1988) ab 0,1 (schwach), ab 0,3 (mittel) und ab 0,5 (stark).

Es wurde das Signifikanzniveau und das Odds Ratio zusammen mit dem 95 %-Konfidenzintervall (CI) angegeben. Hierbei galt das Ergebnis als signifikant, wenn das 95 %-Konfidenzintervall 1 ausschloss. Zudem wurde mit Hilfe der logistischen Regression eine multivariate Analyse durchgeführt, um unabhängige prädiktive Variablen auf infektiologische Komplikationen zu ermitteln.

Für alle Tests wurde das Signifikanzniveau mit $\alpha \leq 0,05$ festgelegt.

3 Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika

3.1.1 Geschlecht, Alter, BMI, Hauptdiagnose

Es wurden insgesamt 360 Patienten untersucht, die sich im Zeitraum von 2016 bis 2021 am Universitätsklinikum Tübingen in der Abteilung für Allgemeine, Viszeral- und Transplantationschirurgie einer Major-Leberresektion unterzogen. Darunter waren 54,4% (n = 196) Männer und 45,6% (n = 164) Frauen mit einem Medianalter von 64 Jahren (Range = 17 - 88 Jahre). Der BMI-Median des Patientenkollektivs betrug 24,8 kg/m² (Range = 16,3 - 50,2 kg/m²). Der Anteil adipöser Patienten (d.h. BMI \geq 30kg/m²) betrug 13,1 %. Die Mehrheit der Fälle (88,1 %, n = 317) hatte eine maligne Hauptdiagnose, während 43 Patienten (11,9 %) eine benigne Hauptdiagnose aufwiesen. Die detailliertere Unterteilung der Hauptdiagnosen ist Abbildung 7 und Abbildung 8 zu entnehmen.

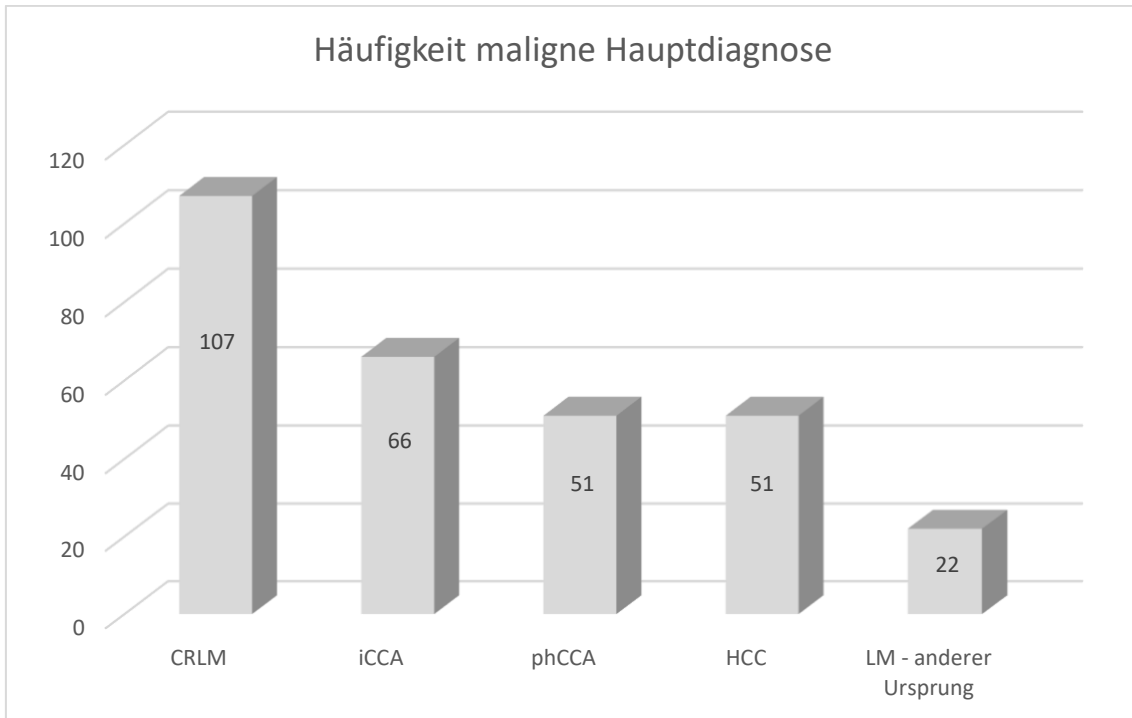


Abbildung 7: Maligne Hauptdiagnose;

Sonstige: Klatskin-mimicking Lesion (n = 8), Gallenblasenkarzinom (n = 5), Lebersarkom (n = 5), gemischtes HCC/CCC (n = 1), Leberinfiltration durch Nebennierenrindencarcinom (n = 1);

CRLM = Kolorektale Lebermetastasen; iCCA = intrahepatisches Cholangiokarzinom; phCCA = perihiläres Cholangiokarzinom; HCC = hepatozelluläres Karzinom; LM = Lebermetastasen

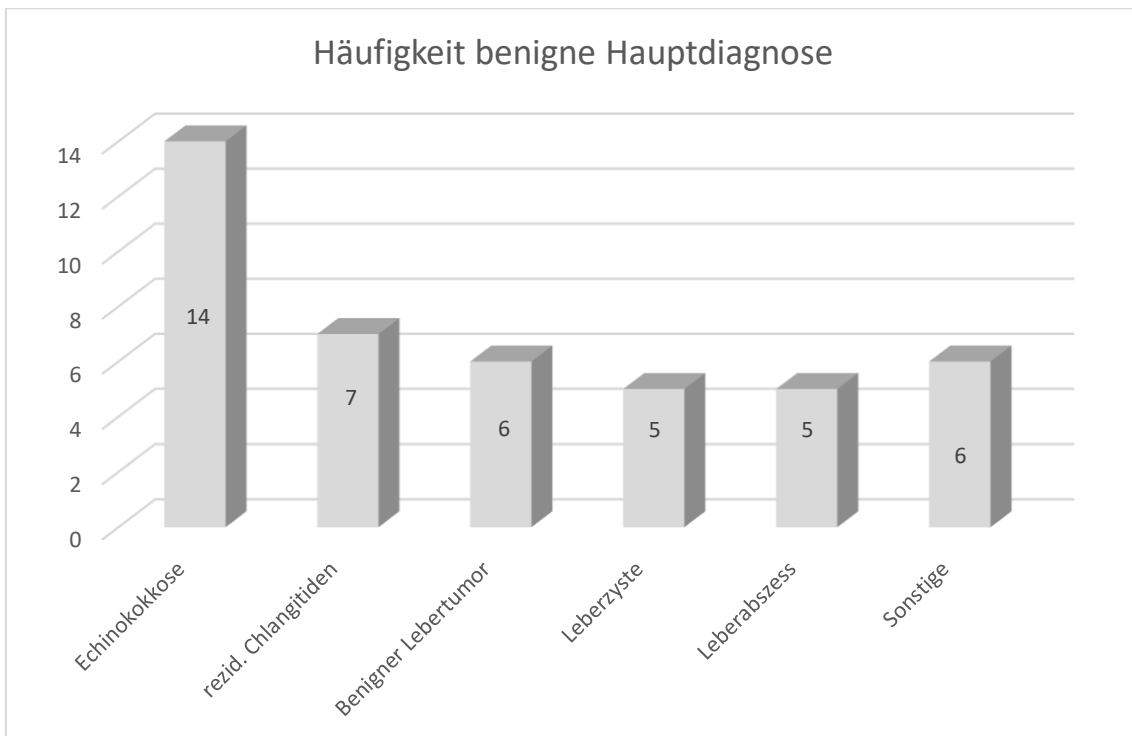


Abbildung 8: Benigne Hauptdiagnose;

Sonstige: posttraumatische Leberruptur (n = 1), Fokal noduläre Hyperplasie (n = 1), Leberatrophie unklarer Genese (n = 1), Angiomyolipom (n = 1), Gallengangstenose (n = 1), Duktale Plattenmalformation des Ductus hepaticus sinister (n = 1)

3.1.2 Komorbiditäten und Charakteristika des Patientenkollektivs

Neben der Dokumentation der Hauptdiagnose wurden deskriptiv die Komorbiditäten der Patienten untersucht. Vierundsechzig Patienten litten an Diabetes mellitus (17,8 %), 18 Patienten (5,0 %) hatten zum Zeitpunkt der Primäroperation eine zuvor diagnostizierte Leberzirrhose. An einer Virushepatitis litten 25 Patienten. In zehn Fällen lag eine ausgeheilte Hepatitis-B-Virus-(HBV-)Infektion vor, in neun eine chronische HBV-Infektion und in zwei Fällen lag eine aktive (virämische) HBV-Infektion vor. Zudem litten jeweils zwei Patienten an einer aktiven bzw. einer ausgeheilten HCV-Infektion. Um das präoperative Operationsrisiko einschätzen zu können, wurden die Patienten nach dem ASA-Score klassifiziert. Die Mehrheit der untersuchten Patienten wurde in die ASA-Klassen 2 (48,3 %) und 3 (45,3 %) eingestuft. Etwa ein Drittel der Patienten (32,5 %) hatte eine neoadjuvante Chemotherapie erhalten. Die weiteren Patientencharakteristika und Komorbiditäten sind der Tabelle 1 zu entnehmen.

Tabelle 1: Patientencharakteristika und Komorbiditäten des Patientenkollektivs

	(n = 360)
Geschlecht männlich, n (%)	196 (54,4)
Geschlecht weiblich, n (%)	164 (45,6)
Alter in Jahren, Median (Range)	64 (17 - 88)
Body-Mass-Index in kg/m ² , Median (Range)	24,8 (16,3 – 50,2)
<u>Kardiovaskuläre Risikofaktoren</u>	
Arterielle Hypertonie	177 (49,2 %)
Koronare Herzerkrankung	32 (8,9 %)
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	3 (0,8 %)

<u>Gerinnungsstörung</u>	
Präoperative Thrombose/ Tiefe Venenthrombose/ Lungenarterienembolie	39 (10,8 %)
Thrombopenie	3 (0,8 %)
Faktor-V-Leiden	3 (0,8 %)
Diabetes mellitus	64 (17,8 %)
<u>Hepatitis-B-Virusinfektion (HBV)</u>	
Aktive HBV-Infektion	2 (0,6 %)
Chronische HBV-Infektion	9 (2,5 %)
Ausgeheilte HBV-Infektion	10 (2,8 %)
<u>Hepatitis-C-Virusinfektion (HCV)</u>	
Aktive HCV-Infektion	2 (0,6 %)
Ausgeheilte HCV-Infektion	2 (0,6 %)
Zirrhose (klinisch):	18 (5 %)
<u>MELD-Score:</u>	
≤ 10	298 (82,8 %)
>10	59 (16,4 %)
ASA 1	16 (4,4 %)
ASA 2	174 (48,3 %)
ASA 3	163 (45,3 %)
ASA 4	6 (1,7 %)
Zustand nach neoadjuvanter Chemotherapie	117 (32,5 %)

3.2 Histopathologische Ergebnisse des Leberparenchyms

3.2.1 Leberparenchymqualität (Leberfibrose nach Ishak, Leberzirrhose, Steatose, nicht-alkoholische Steatohepatitis, Chemotherapie-assoziierte Steatohepatitis, Cholestase)

Bei einem Viertel der Patienten wurde in der pathohistologischen Untersuchung des Leberresektats eine Leberfibrose nach Ishak von 1/6 festgestellt (n = 89), bei 11,9 % eine Leberfibrose von 2/6 und bei 8,9 % eine Leberfibrose von 3/6. Bei 13 Patienten ergab die Untersuchung eine Leberfibrose nach Ishak von 4/6. Bei 22 Patienten wurde pathohistologisch eine Leberzirrhose diagnostiziert. Davon hatten elf Patienten eine inkomplette und elf eine komplette Leberzirrhose.

Bei etwa jedem fünften Patienten zeigte die postoperative Histologie eine Steatose der Leber. Jeder zehnte Patient hatte eine nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH) und bei neun Patienten wurde pathohistologisch eine Chemotherapie-assoziierte Steatohepatitis (CASH) nachgewiesen.

Tabelle 2: Pathohistologischer Befund der präoperativen Leber

	Häufigkeit für n = 360
Leberfibrose nach Ishak	
0/6	161 (44,7 %)
1/6	89 (24,7 %)
2/6	43 (11,9 %)
3/6	32 (8,9 %)
4/6	13 (3,6 %)
5/6 (inkomplette Zirrhose).	11 (3,1 %)
6/6 (komplette Zirrhose)	11 (3,1 %)
Steatose	82 (22,8 %)

Nichtalkoholische Steatohepatitis	35 (9,7 %)
Chemotherapie-assoziierte Steatohepatitis	9 (2,5 %)

3.2.2 Leberfunktion

In unserem Patientenkollektiv hatte der größte Anteil einen niedrigen MELD-Score von 6 Punkten (n = 170; 47,2 %), gefolgt von 75 Patienten mit einem MELD-Score von 7 Punkten (20,8 %). Eine detaillierte Übersicht der MELD-Score-Verteilung ist in Abbildung 9 dargestellt:

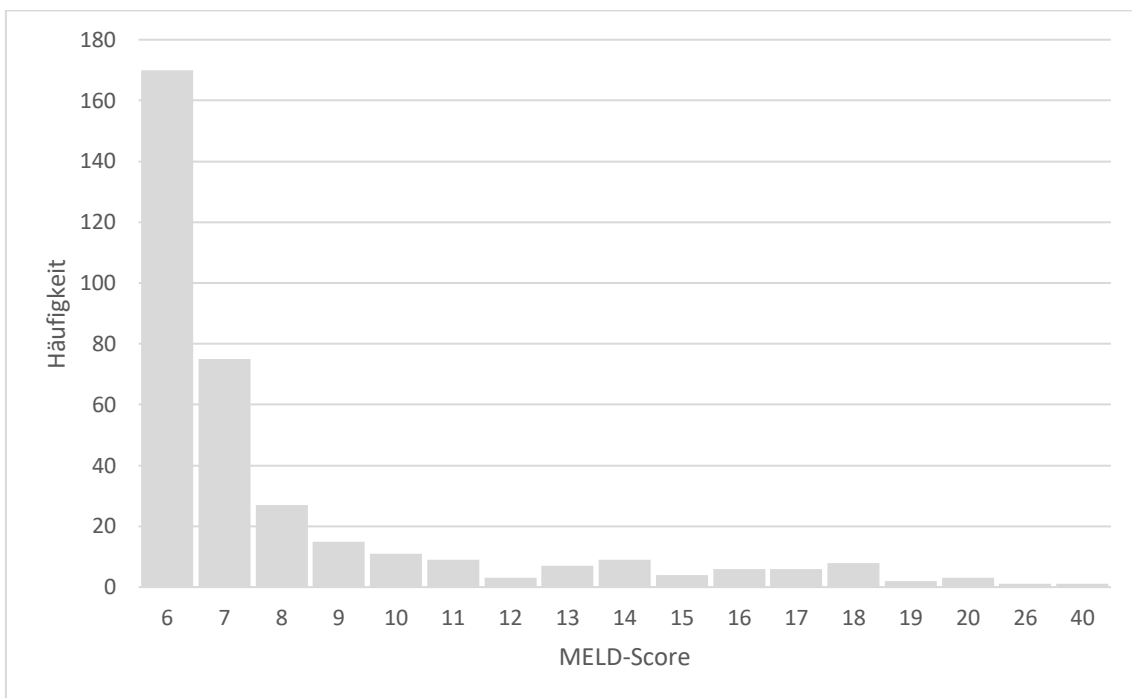


Abbildung 9: MELD-Score

3.3 Eingriff Leberresektion

3.3.1 Art und Ausmaß der Leberresektion

Bei 140 Patienten (38,9 %) erfolgte eine Hemihepatektomie rechts, bei 112 Patienten (31,1 %) eine erweiterte Hemihepatektomie rechts. Siebzig Patienten (19,4 %) erhielten eine Hemihepatektomie links und 38 (10,6 %) eine erweiterte Hemihepatektomie links.

3.3.2 Extrahepatische Gallenwegsresektion, biliodigestive Anastomose

Bei 122 Patienten wurde im Rahmen der primären Leberresektion eine Resektion der extrahepatischen Gallenwege mit Rekonstruktion durch eine biliodigestive Anastomose durchgeführt. Davon litten 62,3 % an einer präoperativ radiologisch nachgewiesenen Cholestase. In 51 Fällen lag ein perihiläres Cholangiokarzinom vor, in 28 Fällen ein intrahepatisches Cholangiokarzinom und in zehn Fällen ein hepatozelluläres Karzinom. Die Klatskin-mimicking Lesion war mit acht Patienten vertreten. Weitere Hauptdiagnosen der Patienten, bei denen eine extrahepatische Gallenwegsresektion durchgeführt wurde, waren eine Echinokokkose (n = 6), ein Gallenblasenkarzinom (n = 5), kolorektale Lebermetastasen (n = 5), rezidivierende Cholangitiden (n = 5), Lebersarkom (n = 1), Lebermetastasen mit anderem Primarius (n = 1), ein Leberabszess (n = 1) und eine Leberatrophie unklarer Genese (n = 1).

Die Art der angelegten Anastomose ist Tabelle 3 zu entnehmen.

Tabelle 3: Art der intraoperativ angelegten biliodigestiven Anastomose

	n
Hepatico-Jejunostomie	61
Bi-Hepatico-Jejunostomie	38
Tri-Hepatico-Jejunostomie	13
Quadri-Hepatico-Jejunostomie	1

Penta-Hepatico-Jejunostomie	3
Hepato-Porto-Jejunostomie	5
Hepato-Choledochostomie	1

3.3.3 Gefäßrekonstruktion

Es wurde bei 51 Patienten eine Gefäßrekonstruktion durchgeführt.

Neununddreißig Patienten erhielten eine Pfortaderresektion. Dabei wurden 35 Patienten End-zu-End (Pfortaderhauptstamm auf rechten/linken Pfortaderast) rekonstruiert, bei zwei Patienten wurde der Pfortaderdefekt mittels querer Naht verschlossen. Bei einem Patienten wurde die Pfortader mittels venösem Interponat aus einer allogenen Iliakalvene im Sinne eines Jump-Grafts zwischen Pfortaderhauptstamm und rechter Pfortader rekonstruiert. Zudem wurde bei einem weiteren Patienten die Pfortader mittels Bovine-Perikard-Patch rekonstruiert.

Bei elf Patienten wurde die Vena cava inferior rekonstruiert: Sechs Patienten erhielten ein Goretex-Protheseninterponat und fünf Patienten wurden mit einem Bovine-Perikard-Patch rekonstruiert.

Sieben Patienten erhielten eine Resektion mit Rekonstruktion der Arteria hepatica durch eine End-zu-End-Anastomose.

Drei Patienten erhielten eine Vena hepatica Rekonstruktion. Einer dieser Patienten wurde mittels allogennem Y-Veneninterponat rekonstruiert.

Am häufigsten war eine Gefäßrekonstruktion bei Patienten mit intrahepatischen und perihilären Cholangiokarzinom erforderlich. Die häufigste Gefäßrekonstruktion stellte die der Pfortader dar.

3.3.4 Operationsdauer

Die mediane Operationsdauer lag bei 249 Minuten, wobei die kürzeste Operation 78 Minuten und der längste Eingriff 691 Minuten dauerte.

3.3.5 Geschätzter intraoperativer Blutverlust, Bluttransfusion in der Primär-Operation und für den Gesamtaufenthalt

Die Daten zum geschätzten intraoperativen Blutverlust lagen nur bei 216 Patienten vor; in den übrigen Fällen wurde der Blutverlust nicht dokumentiert. Der geschätzte intraoperative Blutverlust betrug im Durchschnitt 1000 Milliliter (SD +/- 865). Der höchste gemessene Blutverlust während der Leberresektion lag bei 6 800 Milliliter.

Rund ein Fünftel (20,8%, n = 75) der Gesamtpopulation erhielt bei der Primäroperation eine Bluttransfusion mit einem Erythrozytenkonzentrat. Die Dokumentation der Gesamtanzahl an Erythrozytenkonzentrat (EK)-Gaben erfolgte für den Gesamtaufenthalt. Insgesamt wurden 143 Patienten (39,7 %) während des Gesamtaufenthalts mit Erythrozytenkonzentraten transfundiert. Bei den transfundierten Patienten erfolgten im Median vier Transfusionen. Rund ein Drittel (32,8 %; n = 118) der Patienten hatte im Gesamtverlauf mindestens eine nachweisliche Episode mit einem Hämoglobin von 7 g/dl oder niedriger.

3.4 Antiinfektive Therapie

3.4.1 Prophylaktische Antibiotika-/ Antimykotika- Gabe

Zu Beginn einer Leberresektion erhielten alle Patienten eine perioperative Single-Shot-Antibiose zur prophylaktischen Minimierung postoperativer infektiologischer Komplikationen. Die häufigste verabreichte Antibiose war Cefotaxim (91,8 %), häufig in Kombination mit Metronidazol (46,8 %). Bei einliegender Gallengangsprothetik („Stent“) oder Risikofaktoren für eine Pilzbesiedelung wurde die perioperative Prophylaxe um eine antifungale Substanz (24,2 %; Fluconazol n = 78, Anidulafungin n = 7, Caspofungin n = 1) ergänzt.

3.4.2 Perioperativ prolongierte Antibiotika-/ Antimykotika- Gabe

Etwa 46 % (n = 166) des Patientenkollektivs erhielten eine perioperativ verlängerte Gabe von Antibiotika oder Antimykotika. Die Entscheidung für die

zusätzliche Infektionsprophylaxe wurde von den Operateuren anhand des individuellen Risikoprofils gefällt. Mit 70% (n = 116) stellte die Small-for-size-Syndrom Prophylaxe die häufigste Indikation dar. Bei 20 % (n = 34) der Patienten war der einliegende Stent und bei zwölf Patienten der Verdacht auf einen Infekt die Ursache der verlängerten Antibiotika- oder Antimykotika-Gabe. Die führenden Antiinfektiva waren Cefotaxim (n = 114), Metronidazol (n = 91) und Fluconazol (n = 104). Um verschiedenste Erreger abzudecken, wurde meiste eine Kombination von mehreren Antiinfektiva gewählt.

Die intraoperative Verabreichung von Antiinfektiva wurde im Median um fünf Tage verlängert (Range = 1 – 24).

3.4.3 Small-for-size-Syndrom Prophylaxe

Es erhielten 64,4 % (n = 232) der Gruppe nach dem Primäreingriff eine medikamentöse Prophylaxe zur Vermeidung eines Small-for-size-Syndroms. Diese bestand aus Lactulose, Rifaximin, Ursodesoxycholsäure und Vitamin K.

3.5 Mikrobiologie

3.5.1 Präoperative Rektalbesiedlung mit multiresistenten Gram-negativen Bakterien (MRGN) oder Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE)

Die Entnahme eines präoperativen Abstrichs zum Ausschluss einer Besiedelung mit multiresistenten Erregern erfolgte in Abhängigkeit vom patientenspezifischen Risiko für einen Trägerstatus. In der Regel handelte es sich dabei um einen Rektalabstrich zum Testen auf MRGN oder VRE. Ein Viertel der untersuchten Patienten (n = 97) erhielt präoperativ keinen Rektalabstrich. Bei 62,8 % (n = 226) des Patientenkollektivs konnte im präoperativen Rektalabstrich kein MRGN oder VRE nachgewiesen werden. Elf Patienten hatten präoperativ einen positiven VRE-Nachweis im Rektalabstrich, sechs Patienten waren präoperativ mit einem 3-MRGN-Keim besiedelt und ein Patient mit einem 4-MRGN-Keim. Bei 21

Patienten war der Rektalabstrich positiv, aber ohne Nachweis von VRE oder 3- oder 4-MRGN.

3.5.2 Intraoperativer Abstrich zum Zeitpunkt des Primäreingriffs

Bei 69,2 % (n = 249) der Gesamtgruppe wurde intraoperativ kein Abstrich entnommen, während die übrigen 111 Patienten (30,8 %) einen Abstrich erhielten. Bei 74 Patienten (20,6 %) wurde ein Keimnachweis erbracht, während die Kulturen von 37 Patienten (10,3 %) steril blieben.

Die Abstrichentnahme erfolgte an verschiedenen Lokalisationen, vor allem am Gallengang, Gallengangstent, bei residuellen Biliomen/Verhalten aus Vor-OPs, Zysten, Abszessen, Hämatomen, aus dem Aszites und der Gallenblase. Ein Abstrich wurde subkutan entnommen.

3.5.3 Besiedlung des Gallengangstents zum Zeitpunkt des Primäreingriffs

Bei 58 Patienten (16,1 %) lag zum Zeitpunkt der Leberresektion eine Gallengangsprothetik (d.h. Stent) ein. Bei allen 36 mikrobiologisch untersuchten Gallengangsprothetiken konnte eine Keimbesiedlung nachgewiesen werden. Das am häufigsten nachgewiesene Bakterium war *Enterococcus faecalis* (n = 18), gefolgt vom *Enterococcus faecium* (n = 7) und *Escherichia coli* (n = 6). In 13 Abstrichen wurde *Candida albicans* nachgewiesen.

Bei etwa einem Viertel der Patienten konnte zum Zeitpunkt des Primäreingriffs eine Keimbesiedlung des Gallengangstents nachgewiesen werden (n = 14; 24,1 %). Bei diesen Patienten wurden auch im weiteren Verlauf Stentkeime in postoperativ gewonnenen Proben nachgewiesen.

In 21 Fällen konnte der Stentkeim in postoperativen Abstrichen nicht mehr isoliert werden, während in 23 Fällen kein weiterer postoperativer Abstrich erfolgte.

3.6 Intensivaufenthalt

Zur Dokumentation des Intensivaufenthalts wurde zwischen dem primären Intensivaufenthalt (Anzahl der postoperativen Tage auf Intensivstation) und dem gesamten Intensivaufenthalt (Gesamtzahl der Tage auf Intensivstation während der ersten 90 Tage nach dem Primäreingriff) unterschieden.

3.6.1 Primärer Intensivaufenthalt

Die mediane Verweildauer auf Intensivstation betrug zwei Tage. Die kürzeste Behandlungsdauer von null Tagen stellte die Verlegung auf Normalstation noch am Operationstag dar. Die längste primäre Intensivbehandlungsdauer betrug 75 Tage.

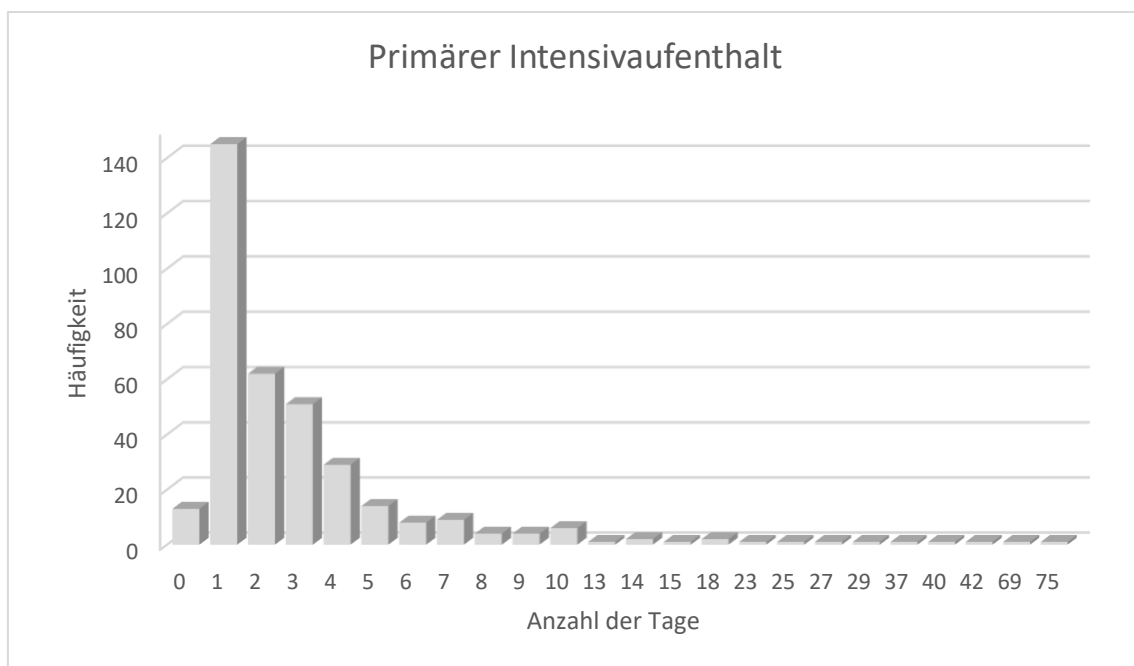


Abbildung 10: Primärer Intensivaufenthalt

3.6.2 Gesamter Intensivaufenthalt

43,9 % (n = 158) der Gesamtgruppe wurden postoperativ maximal einen Tag auf der Intensivstation (Intensive Care Unit + Intermediate Care) behandelt, 202 Patienten (56,1 %) länger als einen Tag nach der Leberresektion. Der mediane

Gesamtaufenthalt auf der Intensivstation betrug zwei Tage (Range = 0 - 75 Tage).

3.7 Postoperative Komplikationen nach Leber-Majorresektion

3.7.1 Klassifikation nach Clavien-Dindo

Nahezu alle Patienten (n = 357; 99,2 %) erlitten eine Komplikation nach der Clavien-Dindo Klassifikation.

Bei 65,3 % der Studienpopulation (n = 235) traten Minor-Komplikationen auf: Vier Patienten erlitten eine Komplikation Grad I der Clavien-Dindo Einteilung, und 231 Patienten (64,2 %) eine Komplikation Grad II.

Bei 33,9 % der Patienten (n = 122) traten Major-Komplikationen auf: 21, 7 % der Studienpopulation hatten eine Komplikation Grad III, darunter wurden 26 Patienten (7,2 %) in Grad IIIa und 52 Patienten (14,4 %) in Grad IIIb eingestuft. Fünf Patienten (1,4 %) wurden in Grad IVa, elf Patienten (3,1 %) in Grad IVb und 28 Patienten (7,8 %) in Grad V eingeteilt.

Bei drei Patienten (0,8 %) traten keine postoperativen Komplikationen auf.

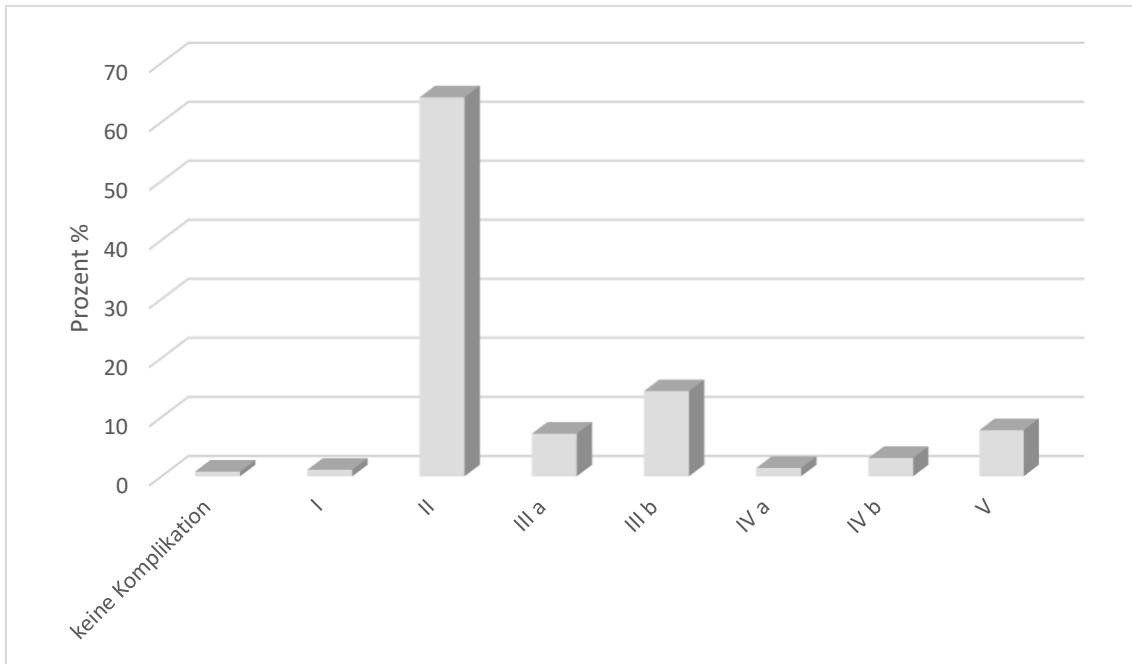


Abbildung 11: Komplikationsklassifikation nach Clavien-Dindo

3.7.2 Surgical site infection

Es wurden zwei Patientengruppen verglichen:

SSI-Gruppe: postoperative Wundinfektion innerhalb von 30 Tagen nach OP

Kontrollgruppe: keine Wundinfektion

Die SSI-Gruppe enthielt insgesamt 127 Patienten (35,3 %). Eine oberflächliche Wundinfektion trat in 60 Fällen (16,7 %) auf, eine tiefe Wundinfektion in 10 Fällen (2,8 %). In 93 Fällen (25,8 %) wurde eine Infektion des Organs oder der eröffneten Körperhöhle diagnostiziert.

Tabelle 4: Indikation für Major-Leberresektion und Inzidenz von SSI

Indikation	Patientenanzahl	
	Total	mit SSI
Maligne		
CRLM	107	23 (21,5 %)
iCCA	66	32 (48,5 %)
phCCA	51	23 (45,1 %)
HCC	51	21 (41,2 %)

Lebermetastasen anderer Ursprungstumor	22	6 (27,3 %)
Sonstige*	20*	10 (50,0 %)
Benigne		
Echinokokkose	14	3 (21,4 %)
Benigner Lebertumor	6	0
rezidivierende Cholangitiden	7	4 (57,1 %)
Leberzyste	5	0
Leberabszess	5	4 (80,0 %)
Sonstige**	6**	1 (16,7 %)
Total	360	127 (35,3 %)
<small>*Klatskin-mimickin Lesion (n = 8), Gallenblasenkarzinom (n = 5), Lebersarkom (n = 5), gemischtes HCC/CCC (n = 1), Leberinfiltration durch Nebennierenrindenzellkarzinom (n = 1); **Posttraumatische Leberruptur (n = 1), Fokale noduläre Hyperplasie (n = 1), Leberatrophie unklarer Genese (n = 1), Angiomyolipom (n = 1), Gallengangsstenose (n = 1), Duktale Plattenepithelmalformation des Ductus hepaticus sinister (n = 1) SSI = surgical site infection</small>		

Tabelle 5: Inzidenz von SSI nach Art des Eingriffs

Art des Eingriffs	Patientenanzahl	
	Total	mit SSI
HH rechts	140	41 (29,3 %)
Erweiterte HH rechts	112	51 (45,5 %)
HH links	70	20 (28,6 %)
Erweiterte HH links	38	15 (39,5 %)
Total	360	127 (35,3 %)
<small>HH = Hemihepatektomie; SSI = surgical site infection</small>		

3.7.2.1 Präoperative Risikofaktoren für eine postoperative Wundinfektion

Die univariate Analyse ergab, dass die Geschlechterverteilung in beiden Gruppen ähnlich war (57,5 % männlich vs. 52,8 % männlich; $p = 0,393$). Dasselbe galt für das mediane Alter (66 Jahre, (Range = 19 – 86) vs. 63 Jahre, (Range = 17 – 88); $p = 0,016$) und den Body-Mass-Index (BMI) ($25,2 \text{ kg/m}^2$ (17,2 – 49,0) vs. $24,6 \text{ kg/m}^2$ (16,3 – 50,2); $p = 0,098$).

In beiden Gruppen wurden häufiger bösartige Hauptdiagnosen festgestellt (88,2 % vs. 85,0 %; $p = 0,400$). Allerdings lag in der SSI-Gruppe signifikant häufiger ein Gallengangstent vor (23,6 % vs. 12,0 %; $p = 0,004$). Die Rate der

neoadjuvanten Chemotherapie war in der Kontrollgruppe höher (26,0 % vs. 36,1 %; $p = 0,051$). Die ASA-Klassifikation war in der SSI-Gruppe tendenziell höher (ASA 1: 5,5 % vs. 3,9 %, ASA 2: 40,9 % vs. 52,4 %, ASA 3: 51,2 % vs. 42,1 %, ASA 4: 2,4 % vs. 1,3 %; $p = 0,188$). Beim Vorliegen eines Diabetes mellitus Typ 2 zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (18,9 % in der SSI-Gruppe vs. 16,7 % in der Kontrollgruppe; $p = 0,606$).

Der MELD-Score war in der SSI-Gruppe signifikant höherer (≤ 10 Punkte: 69,3 % vs. 90,1 %, > 10 Punkte: 29,9 % vs. 9,0%; $p < 0,001$).

In der SSI-Gruppe zeigte die univariate Analyse, dass höhere Leberfibrosegrade nach Ishak signifikant häufiger auftraten. Während in der SSI-Gruppe nur 33,9 % der Patienten keine Leberfibrose aufwiesen, waren es in der Kontrollgruppe 50,6 %. Im Gegensatz dazu lag der Anteil an Patienten mit einer inkompletten oder vollständigen Leberzirrhose (Ishak 5/6 oder 6/6) in der SSI-Gruppe bei 10,2 %, verglichen mit 3,9 % in der Kontrollgruppe ($p = 0,009$). Das Vorliegen einer Steatohepatitis war in beiden Gruppen ähnlich (Nicht-alkoholische Steatohepatitis 11,0 % vs. 9,0 %, Chemotherapie-assoziierte Steatohepatitis 0 % vs. 3,9 %; $p = 0,071$).

In der SSI-Gruppe wurde häufiger ein positiver Trägerstatus eines resistenten Keims festgestellt, allerdings ohne statistische Signifikanz (9,4 % vs. 2,6 %; $p = 0,072$). In dieser Gruppe hatten sieben Patienten eine rektale Besiedlung mit Vancomycin-resistenten Enterokokken (vs. zwei Patienten in der Kontrollgruppe), zwei Patienten mit 3 - multiresistente gramnegative Stäbchenbakterien (3 MRGN) (vs. zwei Patienten in der Kontrollgruppe), ein Patient mit 4 - multiresistente gramnegative Stäbchenbakterien (4 MRGN) (vs. kein Patient in der Kontrollgruppe), ein Patient mit Vancomycin-resistenten Enterokokken inklusive 3 MRGN (vs. ein Patient in der Kontrollgruppe) und ein Patient mit Methicillin-resistentem Staphylokokkus aureus (MRSA) (vs. ein Patient in der Kontrollgruppe).

Die Raten an Abführmaßnahmen und präoperativer Darmdekontamination mit Paromomycin waren in beiden Gruppen vergleichbar (76,4 % vs. 76,4 %; $p = 0,872$ bzw. 33,9 % vs. 33,0%; $p = 0,946$).

3.7.2.2 Intraoperative Risikofaktoren für eine postoperative Wundinfektion

Es bestand ein signifikanter Unterschied in der Art des Eingriffs zwischen den beiden Kohorten. In der SSI-Gruppe wurden häufiger erweiterte Hemihepatektomien durchgeführt (erweiterte HH rechts 40,2 % vs. 26,2 %, erweiterte HH links 11,8 % vs. 9,9 %; $p = 0,029$). Zudem erfolgten in der SSI-Gruppe signifikant häufiger Gefäßrekonstruktionen (21,3 % vs. 10,3 %; $p = 0,004$) und extrahepatische Gallenwegsresektionen (53,5 % vs. 23,2 %; $p < 0,001$).

Die mediane Operationsdauer betrug in der SSI-Gruppe 286 Minuten (vs. 236 Minuten; $p < 0,001$) bei einem medianen Blutverlust von 1000 Milliliter (ml) (vs. 745 ml; $p = 0,034$).

Die Kontrollgruppe erhielt signifikant häufiger ausschließlich eine perioperative Single-Shot-Antibiose (61,8 % vs. 36,2 %; $p < 0,001$), während die SSI-Gruppe signifikant häufiger eine perioperativ prolongierte Antibiose erhielt (63,8 % vs. 36,5 %; $p < 0,001$).

3.7.2.3 Postoperative Risikofaktoren für eine postoperative Wundinfektion

Während des postoperativen Verlaufs wurden signifikante Unterschiede in Bezug auf das Auftreten von Leberversagen nach der Hepatektomie, die Dauer der Antibiotikabehandlung und die Anzahl der verabreichten Erythrozytenkonzentrate während des gesamten Krankenhausaufenthalts festgestellt.

In der SSI-Gruppe trat das Posthepatektomie-Leberversagens (PHLF) signifikant häufiger auf (Grad A: 15,0 % vs. 10,7 %, Grad B: 11,8 % vs. 5,2 %, Grad C: 20,5 % vs. 3,4 %; $p < 0,001$). Die Mehrheit der Patienten in der Kontrollgruppe hatte kein PHLF (80,7 % vs. 52,8 %; $p < 0,001$). Die Anzahl der verabreichten Erythrozytenkonzentrate (EKs) während des gesamten Krankenhausaufenthalts

war in der SSI-Gruppe signifikant höher (Median 4 EKs (Range = 1 – 79 EKs) vs. 3 EKs (Range = 1 – 31 EKs); p = 0,038).

Die detaillierten Ergebnisse sind weiter unten in der Tabelle 6 aufgeführt.

Tabelle 6: Risikofaktoren für eine postoperative Wundinfektion

	SSI-Gruppe n (%) für n = 127	Kontrollgruppe n (%) für n = 233	p
präoperativ			
Geschlecht männlich	73 (57,5 %)	123 (52,8 %)	0,393
Alter in Jahren (Range)	66 (19 – 86)	63 (17 – 88)	0,016
BMI in kg/ m ² (Range)	25,2 (17,2 – 49,0)	24,6 (16,3 – 50,2)	0,098
<u>Hauptdiagnose</u>			
maligne	112 (88,2 %)	198 (85,0 %)	0,400
benigne	15 (11,8 %)	35 (15,0 %)	
<u>Häufigste Hauptdiagnosen</u>			
- iCCA	32 (25,2 %)	34 (14,6 %)	0,002
- phCCA	23 (18,1 %)	28 (12,0 %)	
- CRLM	23 (18,1 %)	84 (36,1 %)	
- HCC	21 (16,5 %)	30 (12,9 %)	
- Andere Lebermetastasen	6 (4,7 %)	16 (6,9 %)	
- Andere	22 (17,3 %)	41 (17,6 %)	
Einliegender Gallengangstent	30 (23,6 %)	28 (12,0 %)	0,004
Neoadjuvante Chemotherapie	33 (26,0 %)	84 (36,1 %)	0,051

<u>ASA</u>			
ASA 1	7 (5,5 %)	9 (3,9 %)	0,188
ASA 2	52 (40,9 %)	122 (52,4 %)	
ASA 3	65 (51,2 %)	98 (42,1 %)	
ASA 4	3 (2,4 %)	3 (1,3 %)	
Diabetes mellitus Typ 2	24 (18,9 %)	39 (16,7 %)	0,606
<u>MELD-Score</u>			
≤ 10	88 (69,3 %)	210 (90,1 %)	< 0,001
> 10	38 (29,9 %)	21 (9,0 %)	
<u>Leberfibrose nach Ishak</u>			
keine	43 (33,9 %)	118 (50,6 %)	0,009
1/6	29 (22,8 %)	60 (25,8 %)	
2/6	21 (16,5 %)	22 (9,4 %)	
3/6	15 (11,8 %)	17 (7,3 %)	
4/6	6 (4,7 %)	7 (3,0 %)	
5/6	7 (5,5 %)	4 (1,7 %)	
6/6	6 (4,7 %)	5 (2,1 %)	
NASH	14 (11,0 %)	21 (9,0 %)	
CASH	0 (0 %)	9 (3,9 %)	
<u>Trägerstatus zum OP-Zeitpunkt</u>			
Gesamt	12 (9,4 %)	6 (2,6 %)	0,072
VRE	7 (5,5 %)	2 (0,9 %)	
3 MRGN	2 (1,6 %)	2 (0,9 %)	
4 MRGN	1 (0,8 %)	0 (0 %)	
VRE + 3 MRGN	1 (0,8 %)	1 (0,4 %)	
MRSA	1 (0,8 %)	1 (0,4 %)	
Abführmaßnahmen (Endofalk, Moviprep/ Movicol, Citrafleet, Klean- Prep, andere)	97 (76,4 %)	178 (76,4 %)	0,872
Dekontamination (Paromycin)	43 (33,9 %)	77 (33,0 %)	0,946

intraoperativ			
<u>Eingriff</u>			
HH rechts	41 (32,3 %)	99 (42,5 %)	0,029
Erweiterte HH rechts	51 (40,2 %)	61 (26,2 %)	
HH links	20 (15,7 %)	50 (21,5 %)	
Erweiterte HH links	15 (11,8 %)	23 (9,9 %)	
Gefäßrekonstruktion	27 (21,3 %)	24 (10,3 %)	0,004
Extrahepatische Gallenwegsresektion	68 (53,5 %)	54 (23,2 %)	< 0,001
Blutverlust in ml (Range)	1000 (25 – 6800)	745 (50 – 5000)	0,034
OP-Dauer in Minuten (Range)	286 (141– 691)	236 (78 – 553)	< 0,001
Small-for-size-Syndrom Prophylaxe	104 (81,9 %)	128 (54,9 %)	< 0,001
nur Single-Shot-Antibiose	46 (36,2 %)	144 (61,8 %)	< 0,001
Perioperativ prolongierte Antibiose	81 (63,8 %)	85 (36,5 %)	< 0,001
postoperativ			
<u>PHLF</u>			< 0,001
Kein PHLF	67 (52,8 %)	188 (80,7 %)	
Grad A	19 (15,0 %)	25 (10,7 %)	
Grad B	15 (11,8 %)	12 (5,2 %)	
Grad C	26 (20,5 %)	8 (3,4 %)	
Anzahl der Erythrozytenkonzentratgaben im Gesamtaufenthalt (Range)	4 (1 – 79)	3 (1 – 31)	0,038

3.7.2.4 Multivariate Analyse von möglichen Prädiktoren für eine SSI

Im Rahmen der multivariaten binären logistischen Regression wurden zunächst alle in der univariaten Analyse als potenziell relevante Prädiktoren identifizierte Variablen in das Modell aufgenommen. Anschließend wurden diejenigen entfernt, die keine statistisch signifikante Assoziation mit dem Auftreten einer SSI aufwiesen. Im Modell blieben somit nur diejenigen Variablen erhalten, die auch unter Berücksichtigung anderer Faktoren eine signifikante Korrelation mit dem SSI-Risiko zeigten.

Das Modell war statistisch signifikant ($\chi^2 = 70,911$, $p < 0,001$) mit einer Varianzaufklärung nach Cox und Snell von $R^2 = 0,180$ und nach Nagelkerke's von $R^2 = 0,248$, was darauf hinweist, dass es eine effektive Methode zur Risikoanalyse für SSI darstellt.

Der Hosmer-Lemeshow-Test war nicht signifikant ($p = 0,663$), was auf eine gute Anpassungsgüte des Modells hinweist. Der Gesamtprozentsatz der Accuracy lag bei 73,4 %, wobei die Sensitivität 48,4 % und die Spezifität bei 87,0 % betrug. Der positive prädiktive Wert (PPV) lag bei 67,0 %, der negative prädiktive Wert (NPV) bei 75,6 %.

Hinsichtlich präoperativer Risikofaktoren zeigte die multivariate Analyse ein signifikantes Odds-Ratio von 1,020 für das Alter zum Zeitpunkt der Operation (95 % CI: 1,001-1,041; $p = 0,042$) sowie ein Odds-Ratio von 2,111 für einen BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$ (95 % CI: 1,047-4,253; $p = 0,037$). Der MELD-Score erwies sich ebenfalls als ein signifikanter Risikofaktor (95 % CI: 1,011-1,180; $p = 0,025$).

Als intraoperative Risikofaktoren wurden die extrahepatische Gallenwegsresektion (OR 1,876; 95 % CI: 1,018-3,456; $p = 0,044$) sowie die Verabreichung einer SFSS-Prophylaxe (OR 2,538; 95 % CI: 1,451-4,439; $p = 0,010$) identifiziert. Obwohl die Operationsdauer nicht signifikant war (OR 1,193; 95 % CI: 0,995-1,431; $p = 0,057$), lag sie nahe an der statistischen Signifikanzgrenze, was auf eine potenzielle Assoziation hinweist.

Weitere Details sind Tabelle 7 zu entnehmen.

Tabelle 7: Multivariate Analyse von Prädiktoren für eine SSI, n = 354

BMI = Body-Mass-Index, CI = Konfidenzintervall, EHGW = Extrahepatische Gallenwegsresektion, MELD = Model of End-stage Liver Disease, OP = Operation, OR = Odd's Ratio, SFSS = Small-for-size-Syndrom

	Regressions- koeffizient B	Standard- fehler	Wald	OR	95 % CI	p
Alter zum Zeitpunkt der OP	0,020	0,010	4,131	1,020	1,001-1,041	0,042
BMI > 30,0 kg/m ²	0,747	0,357	4,366	2,111	1,047-4,253	0,037
MELD-Score	0,089	0,039	5,027	1,093	1,011-1,180	0,025
OP-Dauer	0,177	0,093	3,631	1,193	0,995-1,431	0,057
EHGW	0,629	0,312	4,070	1,876	1,018-3,456	0,044
SFSS-Prophylaxe gegeben	0,931	0,285	10,659	2,538	1,451-4,439	0,010
Konstante	-4,501	0,852	27,897	0,011		<0,001

3.7.2.5 Outcome der Patienten mit postoperativer Wundinfektion

Im Vergleich der Outcomes beider Gruppen (SSI-Gruppe und Kontrollgruppe) wurden bei der univariaten Analyse in allen Kategorien statistisch signifikante Unterschiede festgestellt.

In Bezug auf Blutung/Hämatom traten bei 63 Patienten in der SSI-Gruppe (49,6 %) Blutungen oder Hämatome auf (vs. 18,5 %; $p < 0,001$). Eine Galleleckage wurde bei 52 Patienten in der SSI-Gruppe (40,9 %) festgestellt - im Vergleich zu 32 Patienten in der Kontrollgruppe (13,7 %; $p < 0,001$), wobei die Odds-Ratio signifikant erhöht war (OR 3,336; 95 % CI: 1,861-5,981; $p < 0,001$). Das Auftreten von Pneumonie war in der SSI-Gruppe mit 22 Patienten (17,3 %) höher als in der Kontrollgruppe mit 13 Patienten (5,6 %; $p < 0,001$), ebenso wie die Inzidenz von Sepsis (21,3 % vs. 3,0 %; $p < 0,001$), Cholangitiden (12,6 % vs. 0,4 %; $p < 0,001$),

Harnwegsinfektionen (10,2 % vs. 2,1 %; $p < 0,001$) sowie Infektionen des zentralen Venenkatheters (6,3 % vs. 0,9 %; $p = 0,003$).

Zusätzlich wurde eine signifikant höhere Inzidenz von akuter Nierenschädigung in der SSI-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe festgestellt (AKIN I: 22,8 % vs. 20,2 %, AKIN II: 10,2 % vs. 5,6 %, AKIN III: 25,2 % vs. 3,9 %; $p < 0,001$).

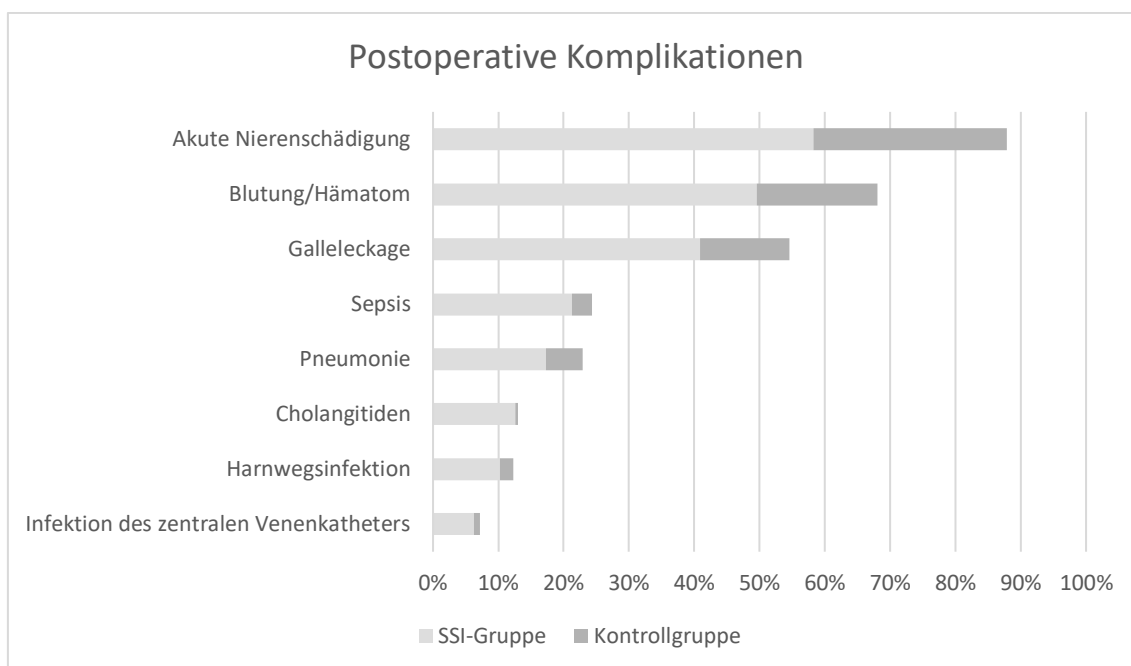


Abbildung 12: Postoperative Komplikationen bei SSI

Patienten mit einer SSI hatten einen längeren Krankenhausaufenthalt (21 Tage vs. 11 Tage; $r = 0,5$; $p < 0,001$). Die Dauer des primären Intensivaufenthalts (3 Tage vs. 1 Tag; $r = 0,3$; $p < 0,001$) und die Dauer des Gesamtintensivaufenthalts (3 Tage vs. 1 Tag; $r = 0,4$; $p < 0,001$) ergaben einen signifikanten Unterschied in den beiden Kohorten mit mittlerer Effektstärke.

Bei der Kohorte der Patienten, die eine postoperative Wundinfektion entwickelten, trat signifikant häufiger die Notwendigkeit einer Revisionsoperation auf. Die Daten zeigen, dass in dieser Gruppe eine höhere Rate an Einzelrevisionen (33,1 % vs. 6,9 %; $p < 0,001$), zweifachen Revisionen (10,2 % vs. 0,9 %; $p < 0,001$) und drei oder mehr Revisionen (7,1 % vs. 0 %; $p < 0,001$) auftrat.

Patienten mit einer SSI starben signifikant häufiger innerhalb von 90 Tagen nach dem Eingriff (17,3 % vs. 1,7 %; $p < 0,001$).

Die Zusammenfassung der Ergebnisse ist in der nachfolgenden Tabelle 8 dargestellt:

Tabelle 8: Outcome der Patienten mit postoperativer Wundinfektion

	SSI-Gruppe n (%) für n = 127	Kontrollgruppe n (%) für n = 233	p
<u>Akute Nierenschädigung</u>	74 (58,3 %)	69 (29,6 %)	< 0,001
AKIN I	29 (22,8 %)	47 (20,2 %)	
AKIN II	13 (10,2 %)	13 (5,6 %)	
AKIN III	32 (25,2 %)	9 (3,9 %)	
Blutung/ Hämatom	63 (49,6 %)	43 (18,5 %)	< 0,001
Galleleckage	52 (40,9 %)	32 (13,7 %)	< 0,001
Sepsis	27 (21,3 %)	7 (3,0 %)	< 0,001
Pneumonie	22 (17,3 %)	13 (5,6 %)	< 0,001
Cholangitiden	16 (12,6 %)	1 (0,4 %)	< 0,001
Harnwegsinfektion	13 (10,2 %)	5 (2,1 %)	< 0,001
Infektion des zentralen Venenkatheters	8 (6,3 %)	2 (0,9 %)	0,003
innerhalb 90 Tagen postoperativ verstorben	22 (17,3 %)	4 (1,7 %)	< 0,001

Dauer des primären Intensivaufenthalts in Tagen (Range)	3 (0 – 75)	1 (0 – 14)	< 0,001
Dauer des Gesamtintensivaufenthalts in Tagen (Range)	3 (0 – 75)	1 (0 – 29)	< 0,001
Dauer des primären Krankenhausaufenthalts in Tagen (Range)	21 (5 – 94)	11 (7 – 85)	< 0,001
<u>Revisionsoperationen</u>			< 0,001
- genau eine Revision	42 (33,1 %)	16 (6,9 %)	
- genau zwei Revisionen	13 (10,2 %)	2 (0,9 %)	
- ≥ 3 Revisionen	9 (7,1 %)	0 (0 %)	
- keine	63 (49,6 %)	215 (92,3 %)	

3.7.2.6 SFSS-Prophylaxe, Single-Shot-Antibiose vs. prolongierte Antibiose

SFSS-Prophylaxe

Bei der Analyse des Vergleichs zwischen der Gruppe mit postoperativen Wundinfektionen und derjenigen ohne derartige Komplikationen wurde eine signifikante Diskrepanz im Zusammenhang mit der Anwendung der SFSS-Prophylaxe aufgedeckt. Es wurde festgestellt, dass die SSI-Gruppe signifikant häufiger eine SFSS-Prophylaxe erhalten hatte im Vergleich zur Gruppe ohne postoperative Infektionen (81,9 % vs. 54,9 %; $p < 0,001$).

Single-Shot-Antibiose vs. prolongierte Antibiose

Es wurden zwei Gruppen hinsichtlich des Auftretens einer postoperativen Wundinfektion und des Einliegens eines Gallengangstents untersucht. Die erste Gruppe erhielt lediglich eine Single-Shot-Antibiose, während bei der zweiten Gruppe die Antibiose prolongiert wurde.

In der Gruppe, die ausschließlich eine Single-Shot-Antibiose erhielt, wurde signifikant weniger postoperative Wundinfektionen beobachtet als in der Gruppe, die eine prolongierte Antibiose erhielt (23,7 % vs. 48,8 %; $r = 0,3$; $p < 0,001$). Patienten dieser Gruppe hatten seltener einen Gallengangstent im Vergleich zur anderen Gruppe (2,6 % vs. 31,9 %; $r = 0,4$; $p < 0,001$).

3.7.3 Weitere postoperative Komplikationen

3.7.3.1 Akute Nierenschädigung

Die häufigste Komplikation stellte die akute Nierenschädigung (Acute Kidney Injury, AKIN) dar, die bei 143 Patienten (39,7 %) auftrat. Die Mehrzahl der Patienten mit AKIN konnte der Stadieneinteilung AKIN I zugeordnet werden ($n = 76$). Sechszwanzig Patienten wurden einem AKIN II und 41 Patienten einem AKIN III zugeordnet. Im Verlauf wurden 28 Patienten mit einem Nierenersatzverfahren therapiert. Der Median der Behandlungsdauer an der Dialyse betrug sechs Tage. Die längste Dialysebehandlung lag bei 25 Tagen, die kürzeste bei einem Tag.

3.7.3.2 Galleleckage

Eine weitere postoperative Komplikation stellte das Auftreten einer Galleleckage dar. Diese trat bei 84 Patienten auf. Die drei häufigsten Hauptdiagnosen dieser Patientengruppe waren das intrahepatische Cholangiokarzinom (21,4 %), das perihiläre Cholangiokarzinom (20,2 %) und das hepatozelluläre Karzinom (16,7 %).

Bei 21,4 % der Patienten mit Galleleckage lag vor der Operation ein Gallengangstent vor (vs. 14,5 % der Patienten ohne Galleleckage). Es wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen in Bezug auf das Vorliegen eines Gallengangstents festgestellt ($p = 0,130$).

Bei der Betrachtung des Outcomes von Patienten mit Galleleckage im Vergleich zu Patienten ohne Galleleckage wurden signifikante Unterschiede in Bezug auf die folgenden Komplikationen festgestellt: SSI (61,9 % vs. 27,2 %; $p < 0,001$),

Blutung/ Hämatom (42,9 % vs. 25,4 %; $p = 0,002$), Sepsis (19,0 % vs. 6,5 %; $p < 0,001$), Auftreten einer akuten Nierenschädigung (53,6 % vs. 35,5 %; $p = 0,003$) und Harnwegsinfektion (9,5 % vs. 3,6 %; $p = 0,030$). Bei der Häufigkeit des Auftretens einer Pneumonie, Cholangitiden und Infektion des zentralen Venenkatheters zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der beiden Gruppen.

Die 90-Tage-Mortalität war bei Patienten mit postoperativer Galleleckage ($n = 84$) deutlich erhöht im Vergleich zu jenen ohne Galleleckage ($n = 276$), mit einer Sterblichkeitsrate von 13,1 % (11/84) versus 5,4 % (15/276) ($p = 0,018$). Auch die Notwendigkeit einer Revisionsoperation war in der Gruppe mit Galleleckage deutlich häufiger: 51,2 % (43/84) der betroffenen Patienten mussten reoperiert werden, verglichen mit 14,1 % (39/276) in der Gruppe ohne Galleleckage ($p < 0,001$). Darüber hinaus zeigte sich, dass es bei Patienten mit Galleleckage häufiger zu mehreren Revisionsoperationen kam: Bei 7,1 % (6/84) waren ≥ 3 Revisionseingriffe erforderlich, während dies in der Gruppe ohne Galleleckage lediglich bei 1,1 % (3/276) der Fall war ($p = 0,002$). Die Dauer des primären Intensivaufenthalts (2 Tage vs. 2 Tage; $p = 0,028$) sowie des Gesamtintensivaufenthalts (3 Tage vs. 2 Tage; $p = 0,005$) waren in den beiden Gruppen ähnlich. Die Galleleckagegruppe hatte jedoch einen längeren primären Krankenhausaufenthalt (20 Tage vs. 12 Tage; $p < 0,001$).

3.7.3.3 Sonstige Komplikationen

Postoperativ erkrankten 35 Patienten an einer Pneumonie, 34 Patienten erlitten eine Sepsis, sowie 18 Harnwegsinfektionen, 17 Cholangitiden und zehn Infektionen des zentralen Venenkatheters (ZVK).

Die folgende Tabelle 9 gibt die Komplikationen nach der Leber-Majorresektion, dessen Zeitpunkt des Auftretens und ob ein Keimnachweis erfolgte, wieder.

Tabelle 9: Übersicht der postoperativen Komplikationen

Komplikation	n	Mediane Diagnosestellung	Keimnachweis erfolgt
--------------	---	-----------------------------	----------------------

		in Tagen (Range)	
<u>Akute Nierenschädigung</u>	143 (39,7 %)		
AKIN I	76 (21,1 %)		
AKIN II	26 (7,2 %)		
AKIN III	41 (11,4 %)		
<u>SSI</u>	127 (35,3 %)		
Oberflächliche SSI	60 (16,7 %)		
Tiefe SSI	10 (2,8 %)		
Organ/ Space SSI	93 (25,8 %)		
Blutung/ Hämatom	106 (29,4 %)	4 (0 - 34)	
Galleleckage	84 (23,3 %)	7 (1 - 78)	37 (10,3 %)
Pneumonie	35 (9,7 %)	6 (1 - 59)	17 (4,7 %)
Sepsis	34 (9,4 %)		
Harnwegsinfektion	18 (5,0 %)	13 (7 - 49)	14 (3,9 %)
Cholangitiden	17 (4,7 %)	18 (3 - 70)	5 (1,4 %)
Infektion des zentralen Venenkatheters	10 (2,8 %)	17 (5 - 44)	9 (2,5 %)

Tabelle 10: Übersicht der postoperativen Komplikationen

3.7.3.4 Revisionsoperation

Insgesamt erlitt knapp ein Viertel der Patienten (n = 82; 22,8 %) eine komplikationsbedingte Revisionsoperation. Von diesen 82 Patienten wurden 24

(6,7 %) ein zweites Mal revidiert, und von diesen 24 wiederum mussten neun Patienten (2,5 %) ein drittes Mal revidiert werden.

Im Median erfolgte die Revisionsoperation am siebten postoperativen Tag (Range = 0 – 81).

Die häufigste Indikation für eine Reoperation war eine Galleleckage, gefolgt von einer Blutung bzw. einem Hämatom oder einer Fasziendehiszenz.

Tabelle 11: Indikation Revisionsoperationen

	Erste Revision n = 82	Zweite Revision n = 24	Dritte Revision n = 9
Indikation (Anzahl)	Galleleckage (27)	Galleleckage (8)	Blutung/ Hämatom (2)
	Blutung/ Hämatom (20)	Blutung/ Hämatom (5)	Abszess/ Verhalt (2)
	Platzbauch (10)	Platzbauch (3)	Platzbauch (2)
	Ileus (5)	Darmperforation (2)	Darmperforation (1)
	Multiorganversagen (3)	Sekundäre Wundheilung (2)	Sekundäre Wundheilung (1)
	Leberversagen (3)	Leberversagen (1)	Darmischämie (1)
	Darmischämie (2)	Darmischämie (1)	
	Lebernekrose (2)	Abszess/ Verhalt (1)	
	Darmperforation (2)	Nahtinsuffizienz Kolonsegmentresektion (1)	

	Thrombotischer Verschluss bei Z. n. Rekonstruktion (2)		
	Abszess/ Verhalt (1)		
	Kompartmentsyndrom (1)		
	Intrahepatische Cholestase (1)		
	Sekundäre Wundheilung (1)		
	Hämatothorax (1)		
	Kardiogener Schock (1)		

4 Diskussion

Die vorliegende Dissertation untersuchte die Häufigkeit, die Risikofaktoren sowie das Outcome postoperativer Wundinfektionen (SSI) nach einer Major-Leberresektion.

Die Relevanz von SSI in der chirurgischen Versorgung wurde bereits vor Jahrzehnten erkannt und durch die vorliegende Studie bestätigt. SSI gehören zu den häufigsten nosokomialen Infektionen und tragen erheblich zur Morbidität und Mortalität von chirurgischen Patienten bei (Altemeier, 1979, Astagneau et al., 2001, Coello et al., 1993, Cruse and Foord, 1980, Haley et al., 1981, Mayon-White et al., 1988). Sie stellen bis heute eine ernstzunehmende Komplikation dar.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass bei über einem Drittel (35,3 %) der Patienten nach einer Major-Leberresektion eine SSI auftrat. Die Ergebnisse dieser Studie legen nahe, dass bestimmte Faktoren das Risiko für SSI erhöhen können. Dazu gehören prä-, intra- und postoperative Risikofaktoren.

4.1 Präoperative Risikofaktoren

Patienten, die eine Leberresektion benötigen, weisen oft bereits Begleiterkrankungen auf, die sich negativ auf die Wundheilung auswirken können. Naheliegende Beispiele sind Diabetes mellitus, vorausgegangene Chemotherapie und fortgeschrittene Leberfibrose.

Das Geschlecht scheint keinen maßgeblichen Einfluss auf das Auftreten einer SSI zu haben, was sowohl durch die vergleichbare Geschlechterverteilung in unserer Untersuchung (57,5 % männlich in der SSI-Gruppe vs. 52,8 % in der Kontrollgruppe; $p = 0,393$) als auch durch die Ergebnisse der Studie von Zhao et al. (2016) (76,2 % vs. 77,4 %; $p = 0,87$) bestätigt wird. Eine abweichende Beobachtung wurde jedoch in einer anderen Studie gemacht, in der ein signifikanter Überschuss männlicher Patienten in der SSI-Gruppe festgestellt wurde (Moreno Elola-Olaso et al. (2012): 58,6 % vs. 48,1 %; $p = 0,001$).

Frühere Studien haben unterschiedliche Ergebnisse hinsichtlich des Alters als potenziellen Prädiktor für SSIs gezeigt. Einige haben ein höheres Alter als möglichen Risikofaktor für SSIs identifiziert (Bonds et al., 2013, Kappstein, 2008, Malone et al., 2002, Togo et al., 2007), während andere festgestellt haben, dass höheres Alter kein unabhängiger Risikofaktor für SSIs ist (Moreno Elola-Olaso et al., 2012, Sadamori et al., 2013, Shirata et al., 2018, Zhao et al., 2016).

Obwohl die univariate Analyse dieser Studie vergleichbare Werte für das mediane Alter zwischen der SSI-Gruppe und der Kontrollgruppe ergab, identifizierte die multivariate Regressionsanalyse das Alter als signifikanten Faktor (OR 1,020; 95 % CI: 1,001-1,041; $p = 0,042$).

Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass ein BMI von über 30 kg/m² ein zusätzlicher Risikofaktor für postoperative Wundinfektionen sein kann (OR 2,111; 95 % CI: 1,047–4,253; $p = 0,037$). Dieser Zusammenhang wird durch weitere Studien gestützt, wie zum Beispiel durch Moreno Elola-Olaso et al. (2012), Shirata et al. (2018) und Okabayashi et al. (2009).

Die Betrachtung der SSI-Raten nach Major-Leberresektionen zeigt erhebliche Unterschiede. So variieren die berichteten SSI-Raten in der Literatur zwischen 11,2 % und 28,1 % (Moreno Elola-Olaso et al., 2012, Zhao et al., 2016). Ein wesentlicher Unterschied zwischen diesen Studien liegt in der Betrachtung der zugrunde liegenden Diagnosen. Moreno Elola-Olaso et al. (2012) nahmen keine detaillierte Aufschlüsselung nach Diagnosen vor. Dies könnte ein Grund für die insgesamt niedrigeren SSI-Raten in ihrer Untersuchung sein, da in ihrer Kohorte eine hohe Anzahl von Patienten mit Lebermetastasen (57,6 %) und nur 21,6 % HCC-Patienten enthalten war.

Zhao et al. (2016) fokussierten sich ausschließlich auf HCC-Patienten und fanden eine höhere SSI-Rate, was die Bedeutung der zugrunde liegenden Diagnose als wichtigen Einflussfaktor unterstreicht. Auch die Studie von Uchiyama et al. (2011) zeigte einen signifikanten Unterschied in der SSI-Inzidenz in Abhängigkeit von der Hauptdiagnose. So war die SSI-Rate bei HCC-Patienten

mit 11,3 % signifikant höher als bei Patienten mit Lebermetastasen, bei denen nur 2,7 % eine SSI entwickelten.

In unserer Studie stellten Patienten mit HCC oder Cholangiokarzinom 46,7 % der gesamten Kohorte dar. Die SSI-Raten zeigten dabei deutliche Unterschiede: Bei Patienten mit intrahepatischem Cholangiokarzinom (iCCA) lag die Rate bei 48,5 %, bei perihilärem Cholangiokarzinom (phCCA) bei 45,1 % und beim hepatozellulären Karzinom (HCC) bei 41,2 %. Im Vergleich dazu wiesen Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen (CRLM) eine SSI-Rate von 21,5 % auf.

Diese Unterschiede verdeutlichen, dass neben der Art der Leberresektion auch die zugrunde liegende Diagnose einen entscheidenden Einfluss auf die SSI-Inzidenz hat. In unserem Fall lässt sich die hohe SSI-Rate insbesondere bei Patienten mit HCC und Cholangiokarzinom durch die spezifischen Krankheitsbilder und deren Behandlungskomplexität erklären.

In der Kontrollgruppe war der Anteil der Patienten, die eine neoadjuvante Chemotherapie erhielten, höher (26,0 % vs. 36,1 %; $p = 0,051$). Allerdings konnte dieser Befund in der multivariaten Analyse nicht bestätigt werden. Wahrscheinlich handelt es sich um einen Surrogatparameter, da Patienten mit neoadjuvanter Chemotherapie aufgrund ihrer Grunderkrankung häufiger an CRLM litten, was beispielsweise auch zu einer geringeren Häufigkeit von BDAs und damit Gallenleckagen führte. Ähnliche Ergebnisse wurden auch in anderen Studien erzielt, die keinen signifikanten Zusammenhang zwischen kürzlicher Chemotherapie und der Entwicklung von SSI fanden (Moreno Elola-Olaso et al. (2012): 7,5 % vs. 7,9 %; $p = 0,783$).

Deskriptiv lässt sich in einigen Studien, einschließlich unserer eigenen, eine höhere ASA-Klassifikation bei Patienten mit SSI beobachten (Zhao et al., 2016). In einigen Fällen war dieser Unterschied auch statistisch signifikant (Moreno Elola-Olaso et al., 2012).

Unsere Analyse ergab, dass Diabetes mellitus kein unabhängiger Risikofaktor für SSI ist. Diese Ergebnisse stimmen teilweise mit den Befunden von Sadamori et al. (2013) und Shirata et al. (2018) überein. Allerdings berichteten andere Studien von einer signifikant höheren Häufigkeit von SSI bei Patienten mit Diabetes mellitus (Zhao et al., 2016) oder identifizierten Diabetes sogar als potenziellen Risikofaktor für SSI (Bonds et al., 2013, Kappstein, 2008, Malone et al., 2002, Shirata et al., 2018, Togo et al., 2007), wobei hier mutmaßlich die adäquate Kontrolle der Erkrankung wichtiger ist, als die formale Diagnose.

Obwohl der MELD-Score ursprünglich zur Vorhersage der Dreimonatsmortalität bei Patienten mit Leberzirrhose entwickelt und validiert wurde, kann er auch als Surrogatparameter zur Beurteilung der Leberfunktion herangezogen werden. In unserer multivariaten Analyse bestätigte sich ein hoher MELD-Score als unabhängiger Risikofaktor für SSI (OR 1,093; 95 % CI: 1,011-1,180; p = 0,025).

Die Qualität der Leber und ihre Regenerationsfähigkeit sind wichtige Einflussfaktoren für die Entwicklung postoperativer Wundinfektionen. Unsere Daten zeigen, dass ein höherer Leberfibrosegrad nach Ishak signifikant häufiger bei Patienten diagnostiziert wurde, die später eine postoperative Wundinfektion entwickelten. Diese Beobachtung wird durch die Ergebnisse von Shirata et al. (2018) gestützt: In ihrer univariaten Analyse hatten Patienten mit Leberzirrhose ebenfalls ein signifikant erhöhtes Risiko, eine Organ-/Space-SSI zu entwickeln.

In einer Untersuchung von Barger et al. (2019) wurden zirrhotische Patienten vor einer Lebertransplantation, die eine VRE-Infektion aufwiesen (Kulturprobe: Blut, Urin, Aszites, Wundabstrich, bronchoalveoläre Lavage; n = 65), mit Patienten verglichen, die mit gramnegativen Erregern infiziert waren (n = 80) sowie mit nicht infizierten Patienten (n = 306). Der Einfluss auf Morbidität, 30-Tage-Mortalität und 1-Jahres-Mortalität wurde dabei analysiert.

Nachdem potenzielle Störfaktoren (Alter, Geschlecht, Ethnie, MELD-Score) beseitigt wurden, konnte ein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Dauer des Intensivaufenthalts sowie des Gesamtkrankenhausaufenthalts bei Patienten mit VRE-Infektion im Vergleich zu zirrhotischen Patienten ohne VRE-Infektion

festgestellt werden. Die Gruppe mit VRE-Infektion hatte im Vergleich zu den Patienten mit Gram-negativen Erregern einen längeren Intensivaufenthalt (OR 14,0; CI 5,5-22,6 vs. OR 3,1; CI 1,4-4,8; $p < 0,001$) sowie einen längeren Gesamtkrankenhausaufenthalt (OR 24,7; CI 18,2-31,2 vs. OR 11,2; CI 8,3-14,0; $p < 0,001$). Im Vergleich zu den nicht-infizierten Patienten fiel ebenfalls ein längerer Intensivaufenthalt (OR 10,4; CI 4,8-15,9 vs. OR 2,7; CI 1,8-3,5; $p < 0,001$) sowie ein längerer Gesamtkrankenhausaufenthalt (OR 21,9; CI 17,0-26,8 vs. OR 8,2; CI 7,2-9,2; $p < 0,001$) auf.

Die 30-Tage-Mortalität war bei einer VRE-Infektion nicht signifikant erhöht im Vergleich zu anderen gramnegativen Erregern (OR 1,09; 95 % CI: 0,36-3,30; $p = 0,88$) und im Vergleich zu nicht infizierten Personen (OR 0,58; 95 % CI: 0,23-1,46; $p = 0,25$). Auch die 1-Jahres-Mortalität war nach Beseitigung potenzieller Störfaktoren bei einer VRE-Infektion nicht signifikant erhöht im Vergleich zu gramnegativen Erregern (OR 2,26; 95 % CI: 0,88-5,84; $p = 0,09$) und im Vergleich zu nicht infizierten Personen (OR 1,97; 95 % CI: 0,88-4,41; $p = 0,10$). Berücksichtigte man jedoch nur die Störfaktoren Alter, Geschlecht und Ethnie, so zeigte sich ein signifikanter Unterschied. Dieser war im Vergleich zu gramnegativen Erregern (OR 2,96; 95 % CI: 1,23-7,14; $p = 0,02$) und im Vergleich zu nicht infizierten Personen (OR 2,87; 95 % CI: 1,39-5,93; $p = 0,005$) signifikant.

Die Studie ergab keine eindeutige Unterscheidung darüber, ob die VRE-Infektion eigenständig zu einem erhöhten Sterberisiko führt oder vielmehr als Indikator für schwerwiegendere Gesundheitszustände (bzw. für Patienten mit einem stark eingeschränkten Allgemeinzustand) zu betrachten ist, die wiederum mit einem höheren Sterberisiko verbunden sind. Daher sollte die Rolle multiresistenter Keime bei der Umsetzung von Präventionsmaßnahmen berücksichtigt werden. Dies betont auch die Bedeutung prästationärer Rektalabstriche.

In einer früheren Studie wurde festgestellt, dass sowohl eine Besiedlung mit MRSA (methicillinresistenter *Staphylococcus aureus*) als auch der Trägerstatus von *Staphylococcus aureus* das Risiko für SSI erhöhen (Bode et al., 2016). Darüber hinaus zeigte sich, dass MRSA insbesondere bei SSI nach wiederholter Hepatektomie beim Leberzellkarzinom häufiger nachgewiesen wurde. Träger

von *Staphylococcus aureus* tragen ein erhöhtes Risiko, eine SSI mit diesem Erreger zu entwickeln.

Takara et al. (2011) identifizierten präoperative MRSA-positive Gallengangskulturen als einen unabhängigen Risikofaktor für postoperative MRSA-Infektionen bei Patienten, die sich einer Leberchirurgie unterziehen. Diese präoperative MRSA-Kolonisation war mit einer erhöhten SSI-Rate verbunden und unterstreicht die Bedeutung präventiver Maßnahmen. Die Erkennung und Dekolonisierung von *Staphylococcus aureus* senken nicht nur das SSI-Risiko, sondern auch die 1-Jahres-Mortalität bei chirurgischen Patienten nach sauberen Eingriffen (Bode et al., 2016). Aufgrund der geringen MRSA-Prävalenz in unserem Kollektiv konnte die Relevanz dieser Beobachtungen jedoch nicht überprüft werden.

4.2 Intraoperative Risikofaktoren

Das Ausmaß des Eingriffs hat eine wichtige Rolle für die Wahrscheinlichkeit von postoperativen Wundinfektionen. Zahlreiche Studien zeigen eine deutliche Variation der SSI-Raten zwischen Minor- und Major-Leberresektionen. Bei Minor-Leberresektionen wurden SSI-Raten von 9,7 % bis 25,4 % berichtet, während bei Major-Leberresektionen SSI-Raten von 11,2 % bis 28,1 % festgestellt wurden (Moreno Elola-Olaso et al., 2012, Zhao et al., 2016). Hepatobiliäre Eingriffe haben dabei mit 19 % die höchste Inzidenz (Gillespie et al., 2021).

Eine detaillierte Betrachtung der Majorresektionen zeigt, dass Moreno Elola-Olaso et al. (2012) für die rechtsseitige Hemihepatektomie eine SSI-Rate von 13,3 % und für die linksseitige Hemihepatektomie eine Rate von 11,2 % dokumentierten. Diese Werte fallen jedoch deutlich niedriger aus als die Ergebnisse in unserer Untersuchung, bei der 29,3 % der rechtsseitigen und 28,6 % der linksseitigen Hemihepatektomien zu einer SSI führten. Ähnlich berichteten Zhao et al. (2016) eine höhere SSI-Rate von 29,4 % für Hemihepatektomien. Der wesentliche Unterschied zwischen diesen Studien liegt in der Betrachtung der zugrunde liegenden Diagnosen, wie oben bereits beschrieben.

Besondere Aufmerksamkeit verdienen auch erweiterte Eingriffe, wie die Hemihepatektomie mit Gefäßrekonstruktionen oder extrahepatischen Gallenwegsresektionen. Patienten, die solche komplexeren Eingriffe durchführten, wiesen eine höhere Rate postoperativer Wundinfektionen auf. Dies ist auf die größere Komplexität dieser Eingriffe und die damit verbundene längere Operationsdauer zurückzuführen. In einer multivariaten Analyse konnte nach Ausschluss nicht signifikanter Parameter die extrahepatische Gallenwegsresektion als unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten einer SSI identifiziert werden (OR 1,876; 95 % CI: 1,018-3,456; $p = 0,044$).

In Bezug auf den operativen Zugang ist die konventionelle chirurgische Durchführung von Major-Leberresektionen, insbesondere mittels Laparotomie, nach wie vor weit verbreitet. Diese Methode ist jedoch mit einem höheren Infektionsrisiko verbunden, da sie aufgrund der größeren Wundfläche eine einfache Eintrittsmöglichkeit für Krankheitserreger bietet und zusätzlich zu einem größeren Blutverlust führt, was die Morbidität und das Risiko für SSI erhöht (Garibaldi et al., 1991, Hirokawa et al., 2013, Kanazawa et al., 2013, Petrosyan et al., 2021, Takahara et al., 2015).

Eine Studie von Shinkawa et al. (2019) untersuchte 403 Patienten, die sich einer Leberresektion unterzogen. Von diesen wurden 185 Patienten (45,9 %) mittels laparoskopischer Leberresektion und 218 Patienten (54,1 %) mittels offener Leberresektion behandelt. Es stellte sich heraus, dass die Gruppe der offenen Leberresektion häufiger längere Operationszeiten (≥ 8 Stunden), größeren intraoperativen Blutverlust (≥ 500 ml), schwerwiegendere postoperative Komplikationen (\geq Clavien-Dindo-Grad II), infektiöse Komplikationen und SSI aufwies als diejenigen, die mittels laparoskopischer Technik operiert wurden. Von der Gesamtkohorte traten bei 32 Patienten SSI auf (7,9 %). Es bestand ein signifikanter Unterschied der SSI-Raten im Vergleich der beiden Gruppen. In der offenen Resektions-Gruppe lag die SSI-Rate bei 13,3 % (vs. 1,6 %; $p < 0,001$). Davon hatten 11,0 % eine Organ/Space SSI (vs. 1,6 %; $p < 0,001$) und 4,1 % eine oberflächliche SSI (vs. 0 %; $p = 0,062$).

Die Rolle des intraoperativen Blutverlusts als Risikofaktor für SSI wird in der Literatur unterschiedlich bewertet. Zahlreiche Studien belegen jedoch, dass ein erhöhter Blutverlust mit einem höheren Risiko für das Auftreten von SSI verbunden ist (Sadamori et al., 2013, Shirata et al., 2018).

Okabayashi et al. (2009) zeigten, dass ein geschätzter intraoperativer Blutverlust von > 810 ml ein unabhängiger Risikofaktor für SSI ist (OR 4.4; 95 % CI: 1.4-13.8; p = 0.010). Sadamori et al. (2013) berichteten, dass ein intraoperativer Blutverlust von mindestens 2000 ml mit einem erhöhten Risiko für postoperative Wundinfektionen assoziiert ist (OR 2,63; p = 0,010).

Frühere Untersuchungen haben zudem gezeigt, dass die Verabreichung von Erythrozytenkonzentraten, häufig als Folge eines hohen Blutverlusts, mit einem erhöhten Risiko für schwere Infektionen verbunden ist (Ford et al., 1993).

Unsere Ergebnisse zeigten in der univariaten Analyse deutliche Unterschiede zwischen den Patientengruppen mit und ohne postoperative Wundinfektionen. Obwohl der Blutverlust nicht immer einheitlich dokumentiert wurde, war er in der Gruppe mit Wundinfektionen signifikant höher. Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass eine höhere Blutverlustrate möglicherweise ein Bias-Risiko darstellt, da ein auffallend hoher Blutverlust vermutlich genauer dokumentiert wurde. In der multivariaten Analyse war der intraoperative Blutverlust jedoch kein unabhängiger Risikofaktor für SSI.

Andersson et al. (1990) beschrieben, dass längere Operationszeiten das Risiko für die Entwicklung intraabdominaler Abszesse signifikant erhöhen (400 vs. 275 Minuten; p < 0,05). Diese Ergebnisse werden durch die Untersuchungen von Sadamori et al. (2013) gestützt, die ebenfalls eine verlängerte Operationsdauer von mindestens 300 Minuten als Risikofaktor für Organ/Space SSIs identifizierten (OR 2,99; p < 0,001). Ähnlich dazu wies die multivariate Analyse von Shirata et al. (2018) darauf hin, dass eine Operationsdauer von über 311 Minuten mit einem erhöhten Risiko für SSIs verbunden ist (OR 2,34; p = 0,03).

Unsere eigenen Ergebnisse ergänzen diese bisherigen Befunde, indem auch in unserer univariaten Analyse signifikante Unterschiede in der Operationsdauer zwischen Patienten mit und ohne SSI nachgewiesen wurden. Patienten mit einer SSI wiesen signifikant längere Operationszeiten auf. In der multivariaten Risikoanalyse zeigte sich die Operationsdauer jedoch knapp außerhalb des Signifikanzbereichs (OR 1,193; 95 % CI: 0,995–1,431; $p = 0,057$). Die Ergebnisse deuten auf eine mögliche Assoziation hin, die bei einer größeren Stichprobe statistisch signifikant werden könnte. Dies legt nahe, dass die Operationsdauer ein relevanter Risikofaktor für SSIs ist, auch wenn dieser Zusammenhang in unserer Studie nicht eindeutig signifikant war. Zukünftige Untersuchungen mit größeren Kohorten könnten dazu beitragen, den genauen Einfluss der Operationsdauer zu klären und Schwellenwerte zu identifizieren, ab denen das Risiko für SSIs deutlich ansteigt.

Die Bedeutung der antibiotischen Prophylaxe spielt eine wichtige Rolle bei der Verhinderung postoperativer Wundinfektionen. Dennoch zeigt die Fachliteratur uneinheitliche Ergebnisse zur Wirksamkeit der prophylaktischen Antibiotikagabe nach einer Leberresektion.

Unsere Ergebnisse stimmen mit den Studien von Hirokawa et al. (2013) und Shinkawa et al. (2019) überein, die ebenfalls keine Reduktion der SSI durch eine postoperative Antibiotikaprophylaxe feststellen konnten. Hirokawa et al. (2013) berichteten über eine SSI-Rate von 7,5 % gegenüber 13,8 % ($p = 0,235$), während Shinkawa et al. (2019) eine Rate von 13,5 % gegenüber 10,8 % ($p = 0,80$) beobachteten.

Die Meta-Analyse von Murtha-Lemekhova et al. (2022) weist zudem darauf hin, dass eine verlängerte Antibiotikaprophylaxe (≥ 4 Tage) sogar mit einem erhöhten Risiko für tieferliegende Wundinfektionen assoziiert sein kann (OR 1,54; 95 % CI: 1,17-2,03; $p = 0,03$).

Die von uns festgestellte erhöhte Inzidenz von SSI bei Patienten mit SFSS-Prophylaxe (81,9 % mit Prophylaxe vs. 18,1 % ohne Prophylaxe; $p < 0,001$; OR 2,538; 95 % CI: 1,451-4,439; $p = 0,010$), lässt sich möglicherweise durch eine

gezielte Anwendung dieser Strategie bei Risikopatienten erklären. Die Ergebnisse unterstreichen die Notwendigkeit, den Einsatz spezifischer prophylaktischer Strategien insbesondere bei Risikopatienten sorgfältig zu evaluieren.

Ein weiterer Aspekt ist die Dauer des Krankenhausaufenthalts. Hirokawa et al. (2013) berichten von einer signifikanten Verkürzung des Aufenthalts bei Patienten ohne Antibiotikaprohylaxe (Median 12 Tage; Range = 4 - 91 Tage vs. Median 14 Tage; Range = 5 - 265 Tage; $p = 0,034$).

Zusätzlich stellt die weltweit zunehmende Antibiotikaresistenz ein Problem dar (Antimicrobial Resistance, 2022), da postoperativ auftretende Infektionen möglicherweise nicht mehr so effektiv behandelt werden können. Dies erschwert die Kontrolle von Infektionen nach der Operation und kann zu einer Verschlechterung des Outcomes führen.

Insgesamt zeigten die Ergebnisse der genannten Studien keine überzeugende Wirksamkeit der Antibiotikaprohylaxe zur Verhinderung postoperativer Infektionen. Dies wirft die Frage auf, ob die Prophylaxe tatsächlich eine präventive Wirkung hat und ob ihr breiter Einsatz gerechtfertigt ist, oder ob sie in einer bereits gefährdeten Population den Selektionsdruck auf Bakterien erhöht und Problemkeime selektioniert.

4.3 Postoperative Risikofaktoren

Obwohl sowohl das Auftreten von PHLF als auch ein erhöhter Transfusionsbedarf in der SSI-Gruppe häufiger beobachtet wurden, konnten diese Faktoren in der multivariaten Analyse nicht als unabhängige Risikofaktoren für SSI identifiziert werden. Bislang existieren jedoch keine Studien, die den spezifischen Zusammenhang zwischen PHLF und SSI bei Major-Leberresektionen näher untersuchen.

4.4 Outcome der Patienten mit SSI

Unsere Ergebnisse zeigen, dass Patienten mit SSI im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant häufiger von Komplikationen betroffen waren. Zu den auffälligen Unterschieden zählten akute Nierenschädigungen, Blutungen/Hämatome, Pneumonien, Sepsis, Cholangitiden, Harnwegsinfektionen sowie Infektionen des zentralen Venenkatheters.

Ein weiterer wesentlicher Aspekt, der signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen zeigt, war das Auftreten von Galleleckagen.

Patienten mit einer SSI wiesen signifikant häufiger Galleleckagen auf. Diese Beobachtung wird durch mehrere Studien gestützt (Sadamori et al., 2013, Shirata et al., 2018, Togo et al., 2007), die Galleleckagen als unabhängigen Risikofaktor für das Auftreten von Organ/Space SSI identifizieren (Sadamori et al. (2013): OR 3,16; $p < 0,001$; Shirata et al. (2018): OR 4,77; 95 % CI: 2,77–8,11; $p < 0,0001$). Diese Ergebnisse verdeutlichen die Bedeutung einer frühzeitigen Diagnose und Behandlung von Galleleckagen, um das Risiko für schwere Wundinfektionen zu minimieren.

Patienten, die nach einer chirurgischen Operation eine SSI entwickeln, haben ein etwa 4,5-fach höheres Risiko, innerhalb von 30 Tagen zu versterben, verglichen mit Patienten ohne SSI (Astagneau et al., 2001). Dieser Zusammenhang zeigt sich insbesondere bei Eingriffen mit höherer Komplexität, wie der Gallengang-, Leber- und Pankreaschirurgie, bei der die Mortalität nochmals erhöht ist (Astagneau et al., 2001, Filmann et al., 2019).

Astagneau et al. (2001) analysierten die Auswirkungen von SSI auf Morbidität und Mortalität bei chirurgischen Patienten. Dabei waren die häufigsten Eingriffe gastrointestinale Operationen (40,2 %), orthopädische Eingriffe (25,2 %) und gynäkologische Eingriffe (10,0 %). Die Gallengang-, Leber- und Pankreaschirurgie machte nur 1,6 % ($n = 608$) aus, wies jedoch eine deutlich höhere Gesamtmortalität von 4,9 % auf, verglichen mit 1,5 % im Gesamtkollektiv. Noch deutlicher war die Fallsterblichkeit bei SSI: Insgesamt war die

Mortalitätsrate bei chirurgischen Patienten mit SSI signifikant höher als bei denen ohne SSI (5,8 % vs. 1,3 %; OR 1,6; 95 % CI: 1,3-2,2; $p < 0,001$). In der Gallengang-, Leber- und Pankreaschirurgie lag diese sogar bei 10,6 %.

Unsere Untersuchung bestätigt diese Ergebnisse: Nach Major-Leberresektionen war die 90-Tages-Mortalität bei Patienten mit SSI signifikant höher als bei Patienten ohne SSI, und zwar etwa zehnmal höher (17,3 % vs. 1,7 %; $p < 0,001$). Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass die Gallengang-, Leber- und Pankreaschirurgie mit einer erhöhten Mortalität im Vergleich zu anderen chirurgischen Eingriffen verbunden ist, insbesondere wenn postoperativ eine SSI auftritt.

Beim Betrachten des Gesamtkollektivs der Analyse von Astagneau et al. (2001) wurden verschiedene Variablen, die mit einem erhöhten Risiko für Mortalität verbunden waren, analysiert. Dies waren neben dem männlichen Geschlecht, einem Patientenalter von über 65 Jahren, auch der präoperative Krankenhausaufenthalt von mehr als 48 Stunden und Notfalloperationen. Zudem wurde festgestellt, dass Organ/Space SSI und tiefe SSI mit einer höheren Sterblichkeitsrate assoziiert waren und häufiger eine erneute Operation erforderten als die oberflächliche SSI.

Die Bedeutung der Leberparenchymqualität für das Outcome der Patienten wurde bereits in der Studie von Johnson et al. (2021) unterstrichen. In dieser Studie stützte sich die Diagnose der Zirrhose auf ICD-9- und ICD-10-Codes für Zirrhose oder damit verbundene Komplikationen, die in mindestens zwei stationären oder ambulanten Kontakten dokumentiert waren. Die Ergebnisse zeigten eine signifikant höhere 30-Tage-Mortalität bei Patienten mit Leberzirrhose im Vergleich zu nicht zirrhotischen Patienten, selbst wenn sie an chronischer Hepatitis B leiden (4,4 % vs. 1,3 %; aOR 2,80; 95 % CI: 1,57-4,98). Verglichen mit nicht-zirrhotischen Patienten ohne jegliche chronische Lebererkrankung war der Unterschied noch deutlicher (4,4 % vs. 0,8 %; aOR 4,68; 95 % CI: 3,27-6,69) (Johnson et al., 2021).

Zu den Faktoren, die die postoperative Mortalität vorhersagten, gehörten zirrrosebedingte Charakteristika wie ein hoher MELD-Score, niedrige Serumalbuminwerte, das Vorhandensein von Aszites und Enzephalopathie (Johnson et al., 2021).

In einer anderen Studie wurde kein signifikanter Unterschied im Vorliegen einer Leberzirrhose zwischen der Gruppe, die intraperitoneale septische Komplikationen nach einer Hepatektomie hatte, und der Kontrollgruppe, die weder intraperitoneale septische Komplikationen noch eine 30-Tage postoperative Mortalität nach der Hepatektomie aufwies, festgestellt (Yanaga K, 1986).

Die Aussagen der verschiedenen Studien sind jedoch schwer vergleichbar, da keine einheitliche Zirrhosedefinition vorliegt (z.B. Ishak-Definition vs. ICD-9/ICD-10 Codierung).

Die postoperative Mortalität wird maßgeblich vom Umfang des chirurgischen Eingriffs beeinflusst. Die Untersuchung von Filmann et al. (2019) befasste sich mit der Mortalität nach Lebereingriffen in Deutschland über einen Zeitraum von sechs Jahren und stellte eine Gesamtmortalitätsrate von 5,8 % sowie eine Rate von 10,4 % bei Majorresektionen fest. In unserer Studie hingegen ergab sich für Majorresektionen eine niedrigere 90-Tage-Mortalität von 7,2 %.

In der Studie von Filmann et al. (2019) wurde ein signifikanter Unterschied in der Mortalitätsrate zwischen der linken und rechten Hemihepatektomie festgestellt (6,2 % vs. 10,7 %; $p < 0,001$). Ein ähnlicher Trend zeigte sich auch in unserer Untersuchung, jedoch ohne statistische Signifikanz (2,9 % vs. 8,6 %; $p = 0,118$).

Erweiterte Resektionen wiesen eine noch höhere Mortalität von 16,2 % auf. Wurde bei den Majorresektionen eine biliodigestive Anastomose angelegt, stieg die Mortalitätsrate auf 22,0 %, bei erweiterten Resektionen mit einer BDA war die Mortalität sogar auf 25,5 % erhöht (Filmann et al., 2019).

Es zeigte sich außerdem, dass Patienten mit SSI eine längere Behandlungsdauer auf der Intensivstation benötigten. Sowohl die Dauer des

initialen Intensivaufenthalts (3 Tage vs. 1 Tag; $r = 0,3$; $p < 0,001$) als auch die Gesamtdauer aller Intensivaufenthalte (3 Tage vs. 1 Tag; $r = 0,4$; $p < 0,001$) war bei diesen Patienten signifikant verlängert.

Die verlängerte Intensivbehandlungsdauer spiegelt sich auch im Gesamtaufenthalt wider: Patienten mit SSI verblieben insgesamt signifikant länger im Krankenhaus als Patienten ohne SSI (21 Tage vs. 11 Tage; $r = 0,5$; $p < 0,001$). Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit den Daten von Shirata et al. (2018), die ebenfalls einen verlängerten Krankenhausaufenthalt bei Patienten mit SSI beobachteten. Dabei war der Aufenthalt bei Patienten ohne SSI deutlich kürzer als bei Patienten mit oberflächiger SSI (19 vs. 15 Tage; $p = 0,0012$) oder Organ/Space SSI (28 vs. 15 Tage; $p < 0,001$).

Auch im Fall, dass eine Revisionsoperation erforderlich wird, stellt dies nachweislich einen unabhängigen Risikofaktor für eine Organ/Space SSI dar, wie mehrere Studien belegen (Sadamori et al. (2013): OR 4,29; $p < 0,001$; Shirata et al. (2018): OR 2,14; 95 % CI: 1,27–3,60). Unsere Ergebnisse bestätigen diese Erkenntnisse: Die SSI-Gruppe wies eine signifikant höhere Rate an Einzelrevisionen (50,4 % vs. 7,7 %; $r = 0,5$; $p < 0,001$), zweifachen Revisionen (17,3 % vs. 0,9 %; $r = 0,3$; $p < 0,001$) und drei oder mehr Revisionen (7,1 % vs. 0 %; $r = 0,2$; $p < 0,001$) auf.

4.5 Prävention von SSI

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie betonen die Notwendigkeit, präventive Maßnahmen zu ergreifen, um das Risiko von SSI zu reduzieren. Empfehlungen zur SSI-Prävention umfassen die Schulung des chirurgischen Personals, die Verwendung evidenzbasierter antimikrobieller Prophylaxe, die adäquate Vorbereitung der Haut vor dem Eingriff sowie die Implementierung von Prozessmaßnahmen, die das Risiko einer SSI verringern sollen (Calderwood et al., 2023). Die Verwendung einer chirurgischen Sicherheitscheckliste der WHO hat sich ebenfalls als wirksame Methode zur Reduzierung von Komplikationen und SSI erwiesen (Haynes et al., 2009, van Klei et al., 2012).

4.6 Ausblick

Ein weiterer wichtiger Aspekt, der in zukünftigen Studien berücksichtigt werden sollte, ist die Erforschung neuer Behandlungsansätze für SSI. Angesichts des Anstiegs von Antibiotikaresistenzen und der Herausforderungen bei der Behandlung von Infektionen mit resistenten Keimen ist es von entscheidender Bedeutung, nach alternativen Therapieoptionen zu suchen. Neue antimikrobielle Strategien, innovative Wundversorgungstechniken und individualisierte Ansätze könnten dazu beitragen, die Behandlung von SSI zu verbessern und die Auswirkungen dieser Komplikation zu verringern.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse dieser Dissertation, dass postoperative Wundinfektionen nach einer Major-Leberresektion mit verschiedenen prä-, intra- und postoperativen Risikofaktoren in Verbindung stehen. Die Erkenntnisse dieser Studie können einen wichtigen Beitrag dazu leisten, das Risiko von Wundinfektionen zu verringern und das Behandlungsergebnis dieser Patienten zu verbessern. Die Berücksichtigung eines breiten Spektrums von Einflussfaktoren ist entscheidend, um eine umfassende und effektive postoperative Versorgung sicherzustellen und das Risiko von Komplikationen zu minimieren.

Bei der Interpretation der präsentierten Ergebnisse und Diskussionen sollten einige Limitationen dieser Studie berücksichtigt werden. Es wurde ein retrospektives Patientenkollektiv untersucht, was bedeutet, dass mögliche Störfaktoren berücksichtigt werden müssen. Die primäre Erfassung der klinischen Daten erfolgte im Rahmen des klinischen Alltags durch geschultes medizinisches Personal. Zukünftige prospektive Studien mit umfassenderen Daten und einer sorgfältigeren Erfassung von Faktoren könnten zu genaueren Ergebnissen führen. Es ist wichtig anzumerken, dass diese Studie in einem spezialisierten Zentrum für Leberresektion und Lebertransplantation durchgeführt wurde. Daher können die hier präsentierten Ergebnisse möglicherweise nicht auf andere, weniger spezialisierte Zentren übertragen werden. Obschon die Sterblichkeit mit 7,2 % unter dem Landesdurchschnitt

liegen dürfte, werden in unserer Klinik Grenzbereiche der Operabilität behandelt, was ebenfalls einen Anteil zur Mortalität beitragen dürfte.

Weitere multizentrische Studien könnten die Ergebnisse validieren und den Einfluss von SSI in einer breiteren Patientenpopulation bestätigen.

Trotz dieser Einschränkungen unterstreichen die Ergebnisse dieser Studie die Bedeutung der SSI-Prävention und die Notwendigkeit weiterer Forschung in diesem Bereich. SSI verursachen nicht nur erhebliches Leid für die betroffenen Patienten, sondern belasten auch das Gesundheitssystem durch längere Krankenhausaufenthalte, zusätzliche Behandlungskosten und potenzielle Reoperationen.

5 Zusammenfassung

Die vorliegende Dissertation untersuchte postoperative Wundinfektionen nach einer Major-Leberresektion und deren Zusammenhang mit verschiedenen Risikofaktoren und dem Patientenoutcome. Bei mehr als einem Drittel der Patienten trat eine SSI auf.

Präoperative Risikofaktoren, die in der multivariaten Analyse mit Wundinfektionen assoziiert waren, umfassten das Alter zum Zeitpunkt der Operation, einen BMI > 30,0 kg/m² und den MELD-Score. Die Verabreichung einer SFSS-Prophylaxe führte nicht zu einer Reduktion der Wundinfektionen; bei diesen Patienten wurde sogar eine erhöhte SSI-Rate beobachtet.

Bei Patienten, die einer extrahepatischen Gallenwegsresektion unterzogen wurden, war das Risiko für Wundinfektionen ebenfalls erhöht. Die Operationsdauer zeigte einen Effekt, der jedoch knapp außerhalb des Signifikanzniveaus lag.

Es gab signifikante Unterschiede im Patientenoutcome zwischen den beiden Gruppen. Patienten mit Wundinfektionen litten häufiger unter Blutungen/Hämatomen, Galleleckagen, Pneumonien, Sepsis, Cholangitiden, Harnwegsinfektionen und Infektionen des zentralen Venenkatheters. Die

Inzidenz akuter Nierenschädigung war ebenfalls höher. Diese Patienten hatten längere Krankenhausaufenthalte und intensivmedizinische Behandlungen. Eine höhere Rate an Revisionsoperationen war erforderlich, und die Sterblichkeitsrate innerhalb von 90 Tagen nach dem Eingriff war erhöht. Resistenten Keimen wurde eine höhere Prävalenz im präoperativen Rektalabstrich bei Patienten mit Wundinfektionen zugeschrieben.

Zusammenfassend zeigen die Untersuchungen, dass postoperative Wundinfektionen nach einer Major-Leberresektion mit verschiedenen prä-, intra- und postoperativen Risikofaktoren assoziiert sind. Die Ergebnisse können helfen, das Infektionsrisiko zu verringern und das Patientenoutcome zu verbessern. Es ist jedoch zu beachten, dass die Studie retrospektiv durchgeführt wurde und die Ergebnisse möglicherweise nicht auf andere, weniger spezialisierte Zentren übertragbar sind. Darüber hinaus sind weitere Studien mit einer größeren Stichprobe erforderlich.

6 Literaturverzeichnis

- AGRAWAL, S. & BELGHITI, J. 2011. Oncologic resection for malignant tumors of the liver. *Ann Surg*, 253, 656-65.
- ALLEN, J., DAVID, M. & VEERMAN, J. L. 2018. Systematic review of the cost-effectiveness of preoperative antibiotic prophylaxis in reducing surgical-site infection. *BJS Open*, 2, 81-98.
- ALTEMEIER, W. A. 1979. Surgical infections: incisional wounds. *Hospital infections*, 287-306.
- AMBOSS, S. *Lebersegmente (nach Couinaud)* [Online]. Berlin und Köln. Available: https://next.amboss.com/de/article/F60g5S?m=tlaXAk&full_screen=true [Accessed 26.03.2025 2025].
- ANDERSSON, R., SAARELA, A., TRANBERG, K. G. & BENGMARK, S. 1990. Intraabdominal abscess formation after major liver resection. *Acta Chir Scand*, 156, 707-10.
- ANTIMICROBIAL RESISTANCE, C. 2022. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*, 399, 629-655.
- ASTAGNEAU, P., RIOUX, C., GOLLIOT, F., BRUCKER, G. & GROUP, I. N. S. 2001. Morbidity and mortality associated with surgical site infections: results from the 1997-1999 INCISO surveillance. *J Hosp Infect*, 48, 267-74.
- BARGER, M., BLODGET, E., PENA, S., MACK, W. & FONG, T. L. 2019. VRE in cirrhotic patients. *BMC Infect Dis*, 19, 711.
- BENZONI, E., COJUTTI, A., LORENZIN, D., ADANI, G. L., BACCARANI, U., FAVERO, A., ZOMPICCHIATI, A., BRESADOLA, F. & UZZAU, A. 2007. Liver resective surgery: a multivariate analysis of postoperative outcome and complication. *Langenbecks Arch Surg*, 392, 45-54.
- BERRIOS-TORRES, S. I., UMSCHIED, C. A., BRATZLER, D. W., LEAS, B., STONE, E. C., KELZ, R. R., REINKE, C. E., MORGAN, S., SOLOMKIN, J. S., MAZUSKI, J. E., DELLINGER, E. P., ITANI, K. M. F., BERBARI, E. F., SEGRETI, J., PARVIZI, J., BLANCHARD, J., ALLEN, G., KLUYTMANS, J., DONLAN, R., SCHECTER, W. P. & HEALTHCARE INFECTION CONTROL PRACTICES ADVISORY, C. 2017. Centers for Disease Control and Prevention Guideline for the Prevention of Surgical Site Infection, 2017. *JAMA Surg*, 152, 784-791.
- BODE, L. G., VAN RIJEN, M. M., WERTHEIM, H. F., VANDENBROUCKE-GRAULS, C. M., TROELSTRA, A., VOSS, A., VERBRUGH, H. A., VOS, M. C. & KLUYTMANS, J. A. 2016. Long-term Mortality After Rapid Screening and Decolonization of Staphylococcus Aureus Carriers: Observational Follow-up Study of a Randomized, Placebo-controlled Trial. *Ann Surg*, 263, 511-5.

- BOLDER, U., BRUNE, A., SCHMIDT, S., TACKE, J., JAUCH, K. W. & LOHLEIN, D. 1999. Preoperative assessment of mortality risk in hepatic resection by clinical variables: a multivariate analysis. *Liver Transpl Surg*, 5, 227-37.
- BONDS, A. M., NOVICK, T. K., DIETERT, J. B., ARAGHIZADEH, F. Y. & OLSON, C. H. 2013. Incisional negative pressure wound therapy significantly reduces surgical site infection in open colorectal surgery. *Dis Colon Rectum*, 56, 1403-8.
- BRATZLER DW, D. E., OLSEN KM, ET AL. 2013. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am J Health Syst Pharm*.
- BRATZLER, D. W. & HUNT, D. R. 2006. The surgical infection prevention and surgical care improvement projects: national initiatives to improve outcomes for patients having surgery. *Clin Infect Dis*, 43, 322-30.
- BUNDESÄRZTEKAMMER 2023. Neubekanntmachung der Richtlinie gem. § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 und 5 TPG für die Wartelistenführung und Organvermittlung zur Lebertransplantation.
- CALDERWOOD, M. S., ANDERSON, D. J., BRATZLER, D. W., DELLINGER, E. P., GARCIA-HOUCHINS, S., MARAGAKIS, L. L., NYQUIST, A. C., PERKINS, K. M., PREAS, M. A., SAIMAN, L., SCHAFFZIN, J. K., SCHWEIZER, M., YOKOE, D. S. & KAYE, K. S. 2023. Strategies to prevent surgical site infections in acute-care hospitals: 2022 Update. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 44, 695-720.
- CHEN, Q., DENG, Y., CHEN, J., ZHAO, J., BI, X., ZHOU, J., LI, Z., HUANG, Z., ZHANG, Y., CHEN, X., ZHAO, H. & CAI, J. 2021. Impact of Postoperative Infectious Complications on Long-Term Outcomes for Patients Undergoing Simultaneous Resection for Colorectal Cancer Liver Metastases: A Propensity Score Matching Analysis. *Front Oncol*, 11, 793653.
- COELLO, R., GLENISTER, H., FERERES, J., BARTLETT, C., LEIGH, D., SEDGWICK, J. & COOKE, E. M. 1993. The cost of infection in surgical patients: a case-control study. *J Hosp Infect*, 25, 239-50.
- COHEN, J. 1988. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*.
- COUINAUD, C. 1957. *Le foie: études anatomiques et chirurgicales*, Masson & Cie.
- CRUSE, P. J. & FOORD, R. 1980. The epidemiology of wound infection. A 10-year prospective study of 62,939 wounds. *Surg Clin North Am*, 60, 27-40.
- DETROZ, B., SUGARBAKER, P. H., KNOL, J. A., PETRELLI, N. & HUGHES, K. S. 1994. Causes of death in patients undergoing liver surgery. *Cancer Treat Res*, 69, 241-57.
- DGKH 2013. Stellungnahme der DGKH zu Prävalenz, Letalität und Präventionspotenzial nosokomialer Infektionen in Deutschland 2013.

- DINDO, D., DEMARTINES, N. & CLAVIEN, P. A. 2004. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*, 240, 205-13.
- ESPIN BASANY, E., SOLIS-PENA, A., PELLINO, G., KREISLER, E., FRACCALVIERI, D., MUINELO-LORENZO, M., MASEDA-DIAZ, O., GARCIA-GONZALEZ, J. M., SANTAMARIA-OLABARRIETA, M., CODINA-CAZADOR, A. & BIONDO, S. 2020. Preoperative oral antibiotics and surgical-site infections in colon surgery (ORALEV): a multicentre, single-blind, pragmatic, randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 5, 729-738.
- FILMANN, N., WALTER, D., SCHADDE, E., BRUNS, C., KECK, T., LANG, H., OLDHAFFER, K., SCHLITT, H. J., SCHON, M. R., HERRMANN, E., BECHSTEIN, W. O. & SCHNITZBAUER, A. A. 2019. Mortality after liver surgery in Germany. *Br J Surg*, 106, 1523-1529.
- FORD, C. D., VANMOORLEGHEM, G. & MENLOVE, R. L. 1993. Blood transfusions and postoperative wound infection. *Surgery*, 113, 603-7.
- FREEMAN, R. B., JR., WIESNER, R. H., HARPER, A., MCDIARMID, S. V., LAKE, J., EDWARDS, E., MERION, R., WOLFE, R., TURCOTTE, J., TEPERMAN, L., UNOS/OPTN LIVER DISEASE SEVERITY SCORE, U. O. L., INTESTINE & COMMITTEES, U. O. P. T. 2002. The new liver allocation system: moving toward evidence-based transplantation policy. *Liver Transpl*, 8, 851-8.
- GARIBALDI, R. A., CUSHING, D. & LERER, T. 1991. Predictors of intraoperative-acquired surgical wound infections. *J Hosp Infect*, 18 Suppl A, 289-98.
- GASTMEIER, P. & GEFFERS, C. 2008. [Nosocomial infections in Germany. What are the numbers, based on the estimates for 2006?]. *Dtsch Med Wochenschr*, 133, 1111-5.
- GILLESPIE, B. M., HARBECK, E., RATTRAY, M., LIANG, R., WALKER, R., LATIMER, S., THALIB, L., ANDERSSON, A. E., GRIFFIN, B., WARE, R. & CHABOYER, W. 2021. Worldwide incidence of surgical site infections in general surgical patients: A systematic review and meta-analysis of 488,594 patients. *Int J Surg*, 95, 106136.
- GRIFFIN, F. A. 2007. Reducing surgical complications. *Jt Comm J Qual Patient Saf*, 33, 660-5.
- HALEY, R. W., SCHABERG, D. R., CROSSLEY, K. B., VON ALLMEN, S. D. & MCGOWAN, J. E., JR. 1981. Extra charges and prolongation of stay attributable to nosocomial infections: a prospective interhospital comparison. *Am J Med*, 70, 51-8.
- HAYNES, A. B., WEISER, T. G., BERRY, W. R., LIPSITZ, S. R., BREIZAT, A. H., DELLINGER, E. P., HERBOSA, T., JOSEPH, S., KIBATALA, P. L., LAPITAN, M. C., MERRY, A. F., MOORTHY, K., REZNICK, R. K., TAYLOR, B., GAWANDE, A. A. & SAFE SURGERY

- SAVES LIVES STUDY, G. 2009. A surgical safety checklist to reduce morbidity and mortality in a global population. *N Engl J Med*, 360, 491-9.
- HEIDENHAIN, C., ROSCH, R. & NEUMANN, U. P. 2011. Hepatobiliary anastomosis techniques. *Chirurg*, 82, 7-10, 12-3.
- HEINRICH, S., BAUMGART, J., MITTLER, J. & LANG, H. 2016. Vascular reconstruction in hepatic surgery. *Chirurg*, 87, 100-7.
- HELLING, T. S. 2006. Liver failure following partial hepatectomy. *HPB (Oxford)*, 8, 165-74.
- HIRAO, M., TSUJINAKA, T., IMAMURA, H., KUROKAWA, Y., INOUE, K., KIMURA, Y., SHIMOKAWA, T., FURUKAWA, H. & OSAKA GASTROINTESTINAL CANCER CHEMOTHERAPY STUDY, G. 2013. Overweight is a risk factor for surgical site infection following distal gastrectomy for gastric cancer. *Gastric Cancer*, 16, 239-44.
- HIROKAWA, F., HAYASHI, M., MIYAMOTO, Y., ASAKUMA, M., SHIMIZU, T., KOMEDA, K., INOUE, Y., UCHIYAMA, K. & NISHIMURA, Y. 2013. Evaluation of postoperative antibiotic prophylaxis after liver resection: a randomized controlled trial. *Am J Surg*, 206, 8-15.
- HORAN, T. C., GAYNES, R. P., MARTONE, W. J., JARVIS, W. R. & EMORI, T. G. 1992. CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992: a modification of CDC definitions of surgical wound infections. *Am J Infect Control*, 20, 271-4.
- ISHAK, K., BAPTISTA, A., BIANCHI, L., CALLEA, F., DE GROOTE, J., GUDAT, F., DENK, H., DESMET, V., KORB, G., MACSWEEN, R. N. & ET AL. 1995. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol*, 22, 696-9.
- ITANI, K. M., JENSEN, E. H., FINN, T. S., TOMASSINI, J. E. & ABRAMSON, M. A. 2008. Effect of body mass index and ertapenem versus cefotetan prophylaxis on surgical site infection in elective colorectal surgery. *Surg Infect (Larchmt)*, 9, 131-7.
- JOHNSON, K. M., NEWMAN, K. L., GREEN, P. K., BERRY, K., CORNIA, P. B., WU, P., BESTE, L. A., ITANI, K., HARRIS, A. H. S., KAMATH, P. S. & IOANNOU, G. N. 2021. Incidence and Risk Factors of Postoperative Mortality and Morbidity After Elective Versus Emergent Abdominal Surgery in a National Sample of 8193 Patients With Cirrhosis. *Ann Surg*, 274, e345-e354.
- KANAZAWA, A., TSUKAMOTO, T., SHIMIZU, S., KODAI, S., YAMAZOE, S., YAMAMOTO, S. & KUBO, S. 2013. Impact of laparoscopic liver resection for hepatocellular carcinoma with F4-liver cirrhosis. *Surg Endosc*, 27, 2592-7.
- KAPPSTEIN, I. 2008. Postoperative Wundinfektionen - Ursachen und Prävention. *Krankenhaushygiene up2date*, 3, 9-28.

- KIRKLAND, K. B., BRIGGS, J. P., TRIVETTE, S. L., WILKINSON, W. E. & SEXTON, D. J. 1999. The impact of surgical-site infections in the 1990s: attributable mortality, excess length of hospitalization, and extra costs. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 20, 725-30.
- LARGIADÈR 2022. *Checkliste Chirurgie*, Thieme.
- LEAPER, D. J., VAN GOOR, H., REILLY, J., PETROSILLO, N., GEISS, H. K., TORRES, A. J. & BERGER, A. 2004. Surgical site infection - a European perspective of incidence and economic burden. *Int Wound J*, 1, 247-73.
- MALINCHOC, M., KAMATH, P. S., GORDON, F. D., PEINE, C. J., RANK, J. & TER BORG, P. C. 2000. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology*, 31, 864-71.
- MALONE, D. L., GENUIT, T., TRACY, J. K., GANNON, C. & NAPOLITANO, L. M. 2002. Surgical site infections: reanalysis of risk factors. *J Surg Res*, 103, 89-95.
- MANGRAM, A. J., HORAN, T. C., PEARSON, M. L., SILVER, L. C. & JARVIS, W. R. 1999. Guideline for Prevention of Surgical Site Infection, 1999. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Am J Infect Control*, 27, 97-132; quiz 133-4; discussion 96.
- MAYON-WHITE, R. T., DUCCEL, G., KERESLIDZE, T. & TIKOMIROV, E. 1988. An international survey of the prevalence of hospital-acquired infection. *J Hosp Infect*, 11 Suppl A, 43-8.
- MORENO ELOLA-OLASO, A., DAVENPORT, D. L., HUNDLEY, J. C., DAILY, M. F. & GEDALY, R. 2012. Predictors of surgical site infection after liver resection: a multicentre analysis using National Surgical Quality Improvement Program data. *HPB (Oxford)*, 14, 136-41.
- MURTHA-LEMEKHOVA, A., FUCHS, J., TEROERDE, M., CHIRIAC, U., KLOTZ, R., HORNUSS, D., LARMANN, J., WEIGAND, M. A. & HOFFMANN, K. 2022. Routine Postoperative Antibiotic Prophylaxis Offers No Benefit after Hepatectomy-A Systematic Review and Meta-Analysis. *Antibiotics (Basel)*, 11.
- NADALIN, S., KÖNIGSRAINER, A., CAPOBIANCO, I., MALEK, N. & PLENTZ, R. 2016. Primäre Lebertumoren. *Allgemein- und Viszeralchirurgie up2date*, 10, 35-47.
- NRZ 2022. <PPS_2022_Abschlussbericht_Final_Upload.pdf>.
- OKABAYASHI, T., NISHIMORI, I., YAMASHITA, K., SUGIMOTO, T., YATABE, T., MAEDA, H., KOBAYASHI, M. & HANAZAKI, K. 2009. Risk factors and predictors for surgical site infection after hepatic resection. *Journal of Hospital Infection*, 73, 47-53.
- PETROSYAN, Y., THAVORN, K., MACLURE, M., SMITH, G., MCISAAC, D. I., SCHRAMM, D., MOLOO, H., PRESTON, R. & FORSTER, A. J. 2021. Long-term Health Outcomes

and Health System Costs Associated With Surgical Site Infections: A Retrospective Cohort Study. *Ann Surg*, 273, 917-923.

RAHBARI, N. N., GARDEN, O. J., PADBURY, R., BROOKE-SMITH, M., CRAWFORD, M., ADAM, R., KOCH, M., MAKUUCHI, M., DEMATTEO, R. P., CHRISTOPHI, C., BANTING, S., USATOFF, V., NAGINO, M., MADDERN, G., HUGH, T. J., VAUTHEY, J. N., GREIG, P., REES, M., YOKOYAMA, Y., FAN, S. T., NIMURA, Y., FIGUERAS, J., CAPUSSOTTI, L., BUCHLER, M. W. & WEITZ, J. 2011. Posthepatectomy liver failure: a definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS). *Surgery*, 149, 713-24.

RIOS, J., MURILLO, C., CARRASCO, G. & HUMET, C. 2003. [Increase in costs attributable to surgical infection after appendicectomy and colectomy]. *Gac Sanit*, 17, 218-25.

RIQUELME, F., MUNOZ, C., AUSANIA, F., HESSHEIMER, A. J., TORRES, F., CALATAYUD, D., SANDOMENICO, R., GARCIA PEREZ, R., FERRER, J., FUSTER, J., GARCIA-VALDECASAS, J. C. & FONDEVILA, C. 2020. Laparoscopic versus open hemihepatectomy: comprehensive comparison of complications and costs at 90 days using a propensity method. *Updates Surg*, 72, 1041-1051.

RONVEAUX, O., MERTENS, R. & DUPONT, Y. 1996. Surgical wound infection surveillance: results from the Belgian hospital network. *Acta Chir Belg*, 96, 3-10.

SADAMORI, H., YAGI, T., SHINOURA, S., UMEDA, Y., YOSHIDA, R., SATOH, D., NOBUOKA, D., UTSUMI, M. & FUJIWARA, T. 2013. Risk factors for major morbidity after liver resection for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg*, 100, 122-9.

SCHROEDER, R. A., MARROQUIN, C. E., BUTE, B. P., KHURI, S., HENDERSON, W. G. & KUO, P. C. 2006. Predictive indices of morbidity and mortality after liver resection. *Ann Surg*, 243, 373-9.

SCHUMPELICK V, B. N., MOMMSEN P 2010. *Kurzlehrbuch Chirurgie*, Stuttgart, Thieme.

SCHÜNKE, M. & AL., E. 2015. *Prometheus Lernatlas der Anatomie: Innere Organe*, Georg Thieme Verlag.

SHINKAWA, H., TANAKA, S., TAKEMURA, S., AMANO, R., KIMURA, K., NISHIOKA, T., ITO, T., MIYAZAKI, T., ISHIHARA, A. & KUBO, S. 2019. Giving short-term prophylactic antibiotics in patients undergoing open and laparoscopic hepatic resection. *Ann Gastroenterol Surg*, 3, 506-514.

SHIRATA, C., HASEGAWA, K., KOKUDO, T., ARITA, J., AKAMATSU, N., KANEKO, J., SAKAMOTO, Y., MAKUUCHI, M. & KOKUDO, N. 2018. Surgical Site Infection after Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma. *Dig Surg*, 35, 204-211.

- SIMMONDS, P. C., PRIMROSE, J. N., COLQUITT, J. L., GARDEN, O. J., POSTON, G. J. & REES, M. 2006. Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: a systematic review of published studies. *Br J Cancer*, 94, 982-99.
- STRASBERG, S. M., BELGHITI, J., CLAVIEN, P. A., GADZIJEV, E., GARDEN, J. O., LAU, W. Y., MAKUUCHI, M. & STRONG, R. W. 2000. The Brisbane 2000 Terminology of Liver Anatomy and Resections. *Hpb*, 2, 333-339.
- STROHAKER, J., BAREISS, S., NADALIN, S., KONIGSRAINER, A., LADURNER, R. & MEIER, A. 2021. The Prevalence and Clinical Significance of Anaerobic Bacteria in Major Liver Resection. *Antibiotics (Basel)*, 10.
- TAKAHARA, T., WAKABAYASHI, G., NITTA, H., HASEGAWA, Y., KATAGIRI, H., TAKEDA, D., MAKABE, K. & SASAKI, A. 2015. Laparoscopic liver resection for hepatocellular carcinoma with cirrhosis in a single institution. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 4, 398-405.
- TAKARA, D., SUGAWARA, G., EBATA, T., YOKOYAMA, Y., IGAMI, T. & NAGINO, M. 2011. Preoperative biliary MRSA infection in patients undergoing hepatobiliary resection with cholangiojejunostomy: incidence, antibiotic treatment, and surgical outcome. *World J Surg*. .
- TAKAYAMA, T., ARAMAKI, O., SHIBATA, T., OKA, M., ITAMOTO, T., SHIMADA, M., ISAJI, S., KANEMATSU, T., KUBO, S., KUSUNOKI, M., MOCHIZUKI, H. & SUMIYAMA, Y. 2019. Antimicrobial prophylaxis for 1 day versus 3 days in liver cancer surgery: a randomized controlled non-inferiority trial. *Surg Today*, 49, 859-869.
- THIEME. ASA- *Klassifikation* [Online]. Available: <https://eref.thieme.de/cockpits/clAINS0001/0/coAnae00008/4-625> [Accessed abgerufen am 6.5.2022].
- TOGO, S., MATSUO, K., TANAKA, K., MATSUMOTO, C., SHIMIZU, T., UEDA, M., MORIOKA, D., NAGANO, Y., ENDO, I. & SHIMADA, H. 2007. Perioperative infection control and its effectiveness in hepatectomy patients. *J Gastroenterol Hepatol*, 22, 1942-8.
- UCHIYAMA, K., UENO, M., OZAWA, S., KIRIYAMA, S., KAWAI, M., HIRONO, S., TANI, M. & YAMAUE, H. 2011. Risk factors for postoperative infectious complications after hepatectomy. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 18, 67-73.
- UMSCHEID, C. A., MITCHELL, M. D., DOSHI, J. A., AGARWAL, R., WILLIAMS, K. & BRENNAN, P. J. 2011. Estimating the proportion of healthcare-associated infections that are reasonably preventable and the related mortality and costs. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 32, 101-14.

- VAN DEN BROEK, M. A., OLDE DAMINK, S. W., DEJONG, C. H., LANG, H., MALAGO, M., JALAN, R. & SANER, F. H. 2008. Liver failure after partial hepatic resection: definition, pathophysiology, risk factors and treatment. *Liver Int*, 28, 767-80.
- VAN KLEI, W. A., HOFF, R. G., VAN AARNHEM, E. E., SIMMERMACHER, R. K., REGLI, L. P., KAPPEN, T. H., VAN WOLFSWINKEL, L., KALKMAN, C. J., BUHRE, W. F. & PEELEN, L. M. 2012. Effects of the introduction of the WHO "Surgical Safety Checklist" on in-hospital mortality: a cohort study. *Ann Surg*, 255, 44-9.
- YAMANAKA, N., OKAMOTO, E., KAWAMURA, E., KATO, T., ORIYAMA, T., FUJIMOTO, J., FURUKAWA, K., TANAKA, T., TOMODA, F. & TANAKA, W. 1993. Dynamics of normal and injured human liver regeneration after hepatectomy as assessed on the basis of computed tomography and liver function. *Hepatology*, 18, 79-85.
- YANAGA K, K. T., TAKENAKA K, SUGIMACHI K. 1986. Intraoperative Septic Complications after Hepatectomy. *Ann Surg* 148-152.
- YOSHIMURA, Y., KUBO, S., HIROHASHI, K., OGAWA, M., MORIMOTO, K., SHIRATA, K. & KINOSHITA, H. 2003. Plastic iodophor drape during liver surgery operative use of the iodophor-impregnated adhesive drape to prevent wound infection during high risk surgery. *World J Surg*, 27, 685-8.
- ZHAO, Y., JIN, Y. & WU, Y. 2016. Postoperative infectious complications after liver resection for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Ther*, 12, C268-C270.

7 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Universitätsklinik für Allgemeine, Viszeral- und Transplantationschirurgie unter Betreuung von Frau Prof. Dr. med. Ruth Ladurner durchgeführt.

Die Konzeption der Studie und Betreuung während der Erstellung erfolgte durch Herrn Dr. med. Jens Strohäker, Facharzt für Viszeralchirurgie.

Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig nach Anleitung durch Herrn Dr. med. Jens Strohäker verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Stuttgart, den 26.03.2025

Sophia Bareiß

8 Veröffentlichungen

Teile der vorliegenden Promotionsarbeit wurden bereits in den folgenden Publikationen veröffentlicht:

Jens Strohäker, Sophia Bareiß, Silvio Nadalin, Alfred Königsrainer, Ruth Ladurner, Anke Meier – „The Prevalence and Clinical Significance of Anaerobic Bacteria in Major Liver Resection“ – antibiotics – 2021 – 10 – 139