

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie

Direktor: Prof. Dr. med. Thilo Hackert

Postoperative Infektionen nach Leberteilresektion

Eine Risikofaktoranalyse

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Steven Martin
aus Frankfurt am Main

15.05.2023

Berlin

**Angenommen von der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am:
04.03.2024**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität
Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Peter Bannas

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: PD. Dr. Matthias Reeh

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis.....	2
Abkürzungsverzeichnis	3
1. Arbeitshypothese und Fragestellung.....	5
2. Operationstechniken und Verfahren einer Leberteilresektion.....	7
3. Indikation einer Leberteilresektion.....	11
3.1 Benigne Leberraumforderungen.....	11
3.2 Primäre maligne Leberraumforderungen.....	12
3.3 Sekundäre maligne Leberraumforderungen.....	12
4. Postoperative Infektionen nach einer Leberteilresektion.....	14
4.1 Ätiopathogenese postoperativer Infektionen nach einer Leberteilresektion	14
4.2 Inzidenzen postoperativer Infektionen (Non-SSI) nach einer Leberteilresektion	15
4.3 Inzidenzen postoperativer Wundinfektionen nach Leberteilresektion	17
5. Risikofaktoren einer postoperativen Infektion nach Leberteilresektion.....	19
5.1 Patientenbezogene Risikofaktoren	19
5.1.1 <i>Patientenalter</i>	19
5.1.2 <i>Geschlecht</i>	20
5.1.3 <i>Body-Mass-Index</i>	20
5.1.4 <i>Präoperativer Leberzustand</i>	20
5.2 Perioperative Risikofaktoren.....	21
5.3 Postoperative Risikofaktoren.....	23
6. Folgen einer postoperativen Infektion auf das Gesundheitssystem.....	25
7. Material und Methoden	27
7.1 Studiendesign und Patientengut.....	27
7.2 Ein- und Ausschlusskriterien	27
7.3 Beobachtungszeitraum.....	27
7.4 Operatives Prozedere.....	27
7.5 Infektionserfassung von Non-SSI und SSI	28
7.6 Erhobene Risikofaktoren	31
7.7 Statistische Datenanalyse	34
8. Ergebnisse.....	35
8.1 Deskriptive Analyse	35

8.1.1	<i>Patientenbezogene Risikofaktoren</i>	35
8.1.2	<i>Perioperative Risikofaktoren</i>	38
8.1.3	<i>Postoperative Risikofaktoren</i>	39
8.1.4	<i>Postoperative Infektionen nach Clavien-Dindo-Klassifikation</i>	40
8.1.5	<i>Postoperative Wundinfektionen nach CDC-Klassifikation</i>	42
8.2	Univariate Risikofaktoranalyse	43
8.2.1	<i>Patientenbezogene Risikofaktoranalyse</i>	43
8.2.2	<i>Perioperative Risikofaktoranalyse</i>	49
8.2.3	<i>Postoperative Risikofaktoren</i>	50
8.3	Multivariate Risikofaktoranalyse	51
8.4	Folgen einer postoperativen Infektion auf die Krankenhausverweildauer....	52
8.5	Mortalitätsrate.....	54
9.	Diskussion	55
9.1	Methodendiskussion.....	55
9.2	Ergebnisdiskussion.....	59
9.2.1	<i>Inzidenzen und Schweregrade postoperativer Infektionen nach Clavien-Dindo-Klassifikation</i>	59
9.2.2	<i>Inzidenzen und Schweregrade postoperativer Wundinfektionen nach CDC</i>	62
9.2.3	<i>Auserwählte Risikofaktoren zur Entstehung postoperativer Infektionen nach Leberteilresektion</i>	63
9.2.4	<i>Folgen postoperativer Infektionen für das Gesundheitssystem</i>	70
10.	Zusammenfassung	73
11.	Literaturverzeichnis	75
12.	Danksagung	100
13.	Lebenslauf	101
14.	Eidesstattliche Versicherung	102

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Lebersegmente nach Couinaud (1992)	7
Abbildung 2: Schematische Darstellung der anatomischen Leberresektionen (modifiziert nach Clavien et al. 2007)	8
Abbildung 3: Altersverteilung der Patienten zum Operationszeitpunkt	36
Abbildung 4: Verteilung des BMI (kg/m ²) nach WHO-Definition (2000)	37
Abbildung 5: Präoperativer Lebervorzustand der Patienten	38
Abbildung 6: Verteilung der SSI nach Leberteileresektion	41
Abbildung 7: Verteilung der Non-SSI nach Leberteileresektion.....	42
Abbildung 8: Boxplot von LOS zum Vergleich der Infektionsarten	53

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ausgewählte endogene und exogene Risikofaktoren für das Auftreten einer postoperativen Infektion	15
Tabelle 2: Infektionserfassung von Non-SSI und SSI.....	29
Tabelle 3: Infektionen nach Schweregrad anhand der Clavien-Dindo-Klassifikation	29
Tabelle 4: Gewichtsklassifikation nach WHO	32
Tabelle 5: Einteilung des Lebervorzustandes nach Desmet (1994)	32
Tabelle 6: Arten der Leberteileresektionen, betroffene Segmente sowie operatives Vorgehen	33
Tabelle 7: Verteilung der OP-Indikationen.....	37
Tabelle 8: Arten der durchgeführten Leberteileresektion.....	39
Tabelle 9: Infektiöse Komplikationen nach Clavien-Dindo-Klassifikation.....	40
Tabelle 10: Wundinfektionen nach CDC-Klassifikation	42
Tabelle 11: Verteilung der postoperativen Infektionen nach Alter	44
Tabelle 12: Auftreten postoperativer Infektionen in Bezug auf den BMI	45
Tabelle 13: Postoperative Infektionen in Bezug auf benigne Indikationen für eine Leberteileresektion	46
Tabelle 14: Maligne Indikationen für eine Leberteileresektion.....	46
Tabelle 15: Verteilung postoperativer Infektionen in Bezug auf den Lebervorzustand.....	48
Tabelle 16: Übersicht über weitere patientenbezogene Infektionen in Bezug auf perioperative Risikofaktoren	48
Tabelle 17: Verteilung postoperativen Infektionen nach Art der Leberteileresektion	49
Tabelle 18: Postoperative Infektionen in Bezug auf postoperative Risikofaktoren.....	51
Tabelle 19: Ergebnisse der multivariaten Analyse der Risikofaktoren für die Entstehung postoperativer Infektionen nach Leberteileresektion	52
Tabelle 20: Wundinfektion nach Schweregrade (CDC-Klassifikation) und Durchschnittliche LOS	54
Tabelle 21: Übersicht über Publikationen mit angewandter CDC-Klassifikation...	57

Abkürzungsverzeichnis

ALLPS	Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy-Verfahren
ASS	Acetylsalicylsäure
BDA	Biliodigestive Anastomosen
BMI	Body-Mass-Index
CCC	Cholangiozelluläre Karzinom
CDC	Center for Disease Control Guidelines
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CRP	C-reaktive Protein
Destatis	Statistisches Bundesamt
EHCC	Extrahepatisches Cholangiokarzinom
ERCP	Endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie
FNH	Fokalnoduläre Hyperplasie
GBCA	Gallenblasenkarzinom
HCA	Hepatozelluläres Adenom
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
IAI	Intraabdominelle Infektionen
IHCC	Intrahepatisches Cholangiokarzinom
INICC	International Nosocomial Infection Control Consortium
INR	International Normalized Ratio
ISGLS	International Study Group of Liver Surgery
KI	Konfidenzintervall
KRINKO	Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention
KRLM	Kolorektale Lebermetastasen
LOS	Krankenhausverweildauer
NHSN	National Healthcare Safety Network
Non-SSI	Non-Surgical-Site-Infection
NRZ	Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen
OPS	Operations- und Prozeduren-Schlüssel
OR	Odds-ratio

PHH	Posthepatektomie Hämorrhagie
PHLF	Posthepatektomie Leberversagen
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
SD	Standardabweichung
SSI	Surgical-Site-Infection
SWISSNOSO	Nationales Zentrum für Infektionsprävention
UKE	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
WHO	World Health Organization

1. Arbeitshypothese und Fragestellung

Infektionen, die im Zusammenhang mit medizinischen Verfahren auftreten, stellen weltweit ein bedeutendes medizinisches und sozioökonomisches Problem dar. In Deutschland gehören Infektionen zu den häufigsten Komplikationen im Zusammenhang mit medizinischen Behandlungen und führen zu erheblichen Belastungen. Laut Angaben der Deutschen Gesellschaft für Krankenhaushygiene infizieren sich jährlich etwa eine Million Menschen in Deutschland im Zusammenhang mit medizinischen Interventionen im Krankenhaus, wobei bis zu 40.000 Patienten¹ pro Jahr an oder mit Infektionen sterben (Bundesministerium für Bildung und Forschung 2019).

Diese Arbeit untersucht das Auftreten von Infektionen nach einer Leberteilresektion. Dafür wird zu Beginn eine Klassifikation der Infektionen vorgenommen, um die Vergleichbarkeit mit bisherigen Studien zu dieser Thematik sicherstellen zu können. Im Mittelpunkt steht eine umfassende Risikofaktoranalyse, die den Zusammenhang zwischen patientenbezogenen sowie perioperativen Merkmalen und dem Auftreten postoperativer Infektionen nach einer Leberteilresektion analysiert. Ein Fokus wird auf postoperative Wundinfektionen gelegt, da diese insbesondere von der Art der medizinischen Behandlung abhängen und die Wundinfektionsraten in Bezug auf Leberteilresektionen in bisherigen Forschungsergebnissen stark variieren. Um die medizinischen und sozioökonomischen Probleme für das Gesundheitssystem abzuleiten, werden auch Daten zur Krankenhausverweildauer analysiert.

Im Gegensatz zu bestehenden Studien untersucht die vorliegende Arbeit ein heterogenes Patientenkollektiv, das mit offenen und minimalinvasiven Verfahren einer Leberteilresektion behandelt wurde. Ein weiterer Unterschied ist die Klassifikation der Infektionen nach Clavien-Dindo, die eine bessere Vergleichbarkeit der Infektionsraten sicherstellt und gleichzeitig ein Positivbeispiel für die Vereinheitlichung von Infektionsraten nach einer Leberteilresektion sein soll. Die bisherigen, sehr heterogenen Forschungsergebnisse zu postoperativen Wundinfektionen nach

¹ Zur besseren Lesbarkeit wird in dieser Doktorarbeit das generische Maskulinum verwendet. Die in dieser Arbeit verwendeten Personenbezeichnungen beziehen sich – sofern nicht anders kenntlich gemacht – auf alle Geschlechter.

Leberteilresektion erlauben nur wenige Rückschlüsse über die tatsächliche Prävalenz. Deshalb wurden die postoperativen Wundinfektionen nach Leberteilresektion nach den Kriterien der CDC (Centers-for-Disease-Control-and-Prevention) für nosokomiale Infektionen und den Definitionen des Nationalen Referenzzentrums für Surveillance von nosokomialen Infektionen (NRZ) (2017) unterteilt. Auch die CDC-Klassifikation ist eine epidemiologische Definition, um nosokomiale Infektionen festzulegen.

Die Datengrundlage dieser Studie sind 501 Patientenakten, die am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE) im Zeitraum von Juli 2012 bis Dezember 2016 analysiert wurden. Neben patientenbezogenen Risikofaktoren wie beispielsweise Alter oder BMI, wurden auch perioperative Risikofaktoren vom Verfasser dieser Arbeit erhoben. Diese beinhalten unter anderem die Operationstechniken und -verfahren sowie den Lebervorzustand der Patienten. Darüber hinaus wurden ebenfalls Daten zu den postoperativen Risikofaktoren, wie die Posthepatektomie Hämorrhagie, das postoperative Leberversagen und die Galleleckage erfasst.

Die Ergebnisse dieser Arbeit sollen Aufschluss darüber geben, welche präoperativen Abwägungen und Entscheidungen (z. B. Auswahl des Patientenkollektives in Bezug auf Alter, BMI, chirurgisches Verfahren) getroffen werden müssen, um die negativen Auswirkungen einer postoperativen Infektion nach einer Leberteilresektion zu senken.

Daraus abgeleitet werden folgende Fragestellungen in dieser Arbeit beantwortet:

- Welche Inzidenzen und Schweregrade (Klassifikation nach Clavien-Dindo) weisen postoperative Infektionen nach einer Leberteilresektion auf?
- Welche Inzidenzen und Schweregrade (Klassifikation nach CDC) weisen postoperative Wundinfektionen nach einer Leberteilresektion auf?
- Welche Risikofaktoren fördern die Entstehung postoperativer Infektionen nach einer Leberteilresektion?
- Welche Folgen haben postoperative Wundinfektionen für das Gesundheitssystem?

2. Operationstechniken und Verfahren einer Leberteilresektion

Nach Couinaud (1992) wird die Leber in acht Segmente aufgeteilt. Die drei Lebervenen grenzen die Sagittalebene ab und die Pfortader unterteilt das Leberparenchym in der horizontalen Ebene (Nakai et al. 2004). Die Lebersegmente zeichnen sich durch versorgende und drainierende Gefäße sowie Gallengänge aus. Diese anatomischen Kenntnisse über die Segmenteinteilung erlauben die Durchführung von leberchirurgischen Eingriffen ohne die Versorgung des erhaltenen Lebergewebes zu gefährden.

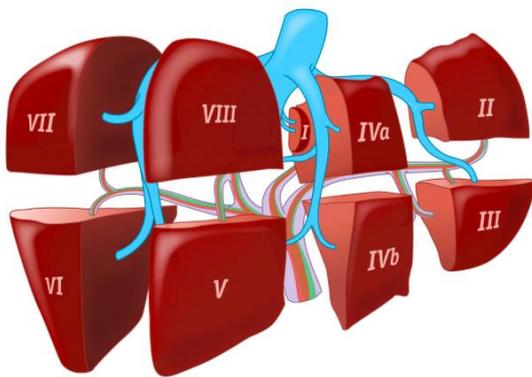


Abbildung 1: Lebersegmente nach Couinaud (1992)

Quelle: Bergmann, o. J.

Eine häufig angewendete Behandlungsmethode für gut- und bösartige Lebertumore ist die Leberteilresektion (auch partielle Hepatektomie genannt). Hierbei werden die beschädigten oder von Tumoren betroffenen Teile der Leber operativ entfernt. Im Jahr 2019 wurden in Deutschland etwa 25.000 Leberteilresektionen durchgeführt und die Anzahl dieser Eingriffe nimmt stetig zu (Lyratzopoulos et al. 2007, Statistisches Bundesamt (Destatis) 2020). Diese Art der Leberchirurgie ist in den meisten Fällen die einzige kurative Option für primäre- und sekundäre-bösartige Lebertumore. Ein verbessertes intraoperatives und intensivmedizinisches Management, parenchymsparende Resektionsverfahren, sequenzielle Resektionsstrategien im Rahmen eines ggf. multimodalen, interdisziplinären Therapiekonzeptes, wie lokale Ablationsverfahren oder neoadjuvante Chemotherapien, ermöglichen eine erweiterte Indikationsstellung und damit eine chirurgische Therapieoption für ein breiteres Patientenkollektiv.

Bei dem Verfahren der Leberteileresektion wird grundsätzlich zwischen zwei Arten unterschieden: *typische (anatomische) Resektion* und *atypische Resektion*. Bei der *typischen Resektion* werden funktionell autonome Parenchymbezirke, die von einem zugehörigen Pedikel (Ast der Vena portae, der Arteria hepatica und des Ductus hepaticus) versorgt werden und den oben abgebildeten Segmentgrenzen entsprechen, vollständig entfernt (Birth and Hildebrand, 2010, Scheele 2001).

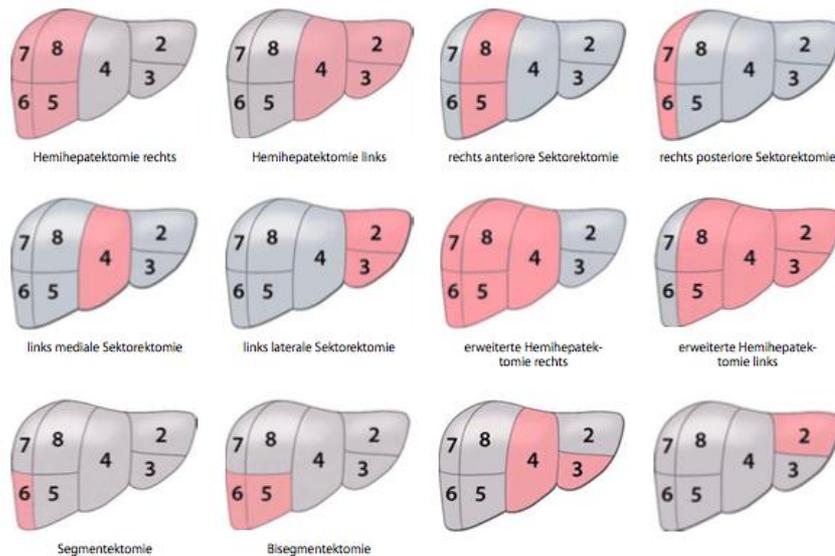


Abbildung 2: Schematische Darstellung der anatomischen Leberresektionen (modifiziert nach Clavien et al. 2007)

Quelle: Birth et al. 2010.

Atypische Resektionen werden ausschließlich am pathologischen Befund orientiert und ohne Berücksichtigung von funktionellen Grenzen durchgeführt. Dieses Vorgehen hat den Vorteil, dass der Verlust von funktionsfähigem Parenchym möglichst geringgehalten wird. Folglich wird die atypische Resektion vermehrt bei Patienten mit vorgeschädigtem Leberparenchym, wie beispielsweise bei einer Leberzirrhose, eingesetzt. Im Gegensatz zu anatomischen Resektionen ist dieser Eingriff insbesondere bei nicht-randständigen Befunden nachteilig, da vermehrt Tumoreinrisse und positive Schnittränder auftreten können (Birth und Hildebrand 2010).

Die Leber besitzt als einziges parenchymatöses Organ die Fähigkeit, sich in einem kurzen zeitlichen Abstand bei fehlender Vorschädigung zu regenerieren (Becker et al. 2018, Chan et al. 2018, Chiba et al. 2018). Eine Voraussetzung zur Durchführbarkeit einer Leberteileresektion ist ein ausreichend großes postoperatives

Lebervolumen (ca. > 25 % in Abhängigkeit von der Leberqualität), eine adäquate arterielle und portalvenöse Perfusion, venöser Abfluss sowie suffiziente Gallendrainage über die ableitenden Gallenwege. Patienten mit einer vorgeschädigten Leber benötigen ein größeres postoperatives Lebervolumen (Clavien et al. 2007). Dass die Leber ein potenziell regenerationsfähiges Organ ist, führt dazu, dass eine Vielzahl an modernen technologischen Verfahren entwickelt wurden, um die Resektabilität von Lebertumoren deutlich zu erweitern. Ein operatives Verfahren, was sich die Regenerationsfähigkeit der Leber durch Hypertrophie des verbleibenden Leberparenchyms zu Nutzen macht, ist das sogenannte „*Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy*-Verfahren“ (kurz: ALPPS). Dabei werden die portalvenösen Äste des zu resizierenden Leberanteils selektiv verschlossen und bereits die Parenchymdissektion durchgeführt. Hierdurch wird eine am ehesten Zytokin vermittelte Hypertrophie des zu erhaltenden Leberanteils ausgelöst. Etwa sieben bis zehn Tage später (in seltenen Fällen auch mehr) wird, bei ausreichender Hypertrophie des zu erhaltenden Leberanteils, in einer zweiten Operation die Resektion komplettiert (Schnitzbauer et al. 2012).

Eine Weiterentwicklung im Bereich der Leberchirurgie stellt der Fortschritt und die Implementierung minimalinvasiver Operationsverfahren dar (Heinrich and Lang 2017). Zu den laparoskopisch durchgeführten Leberteileresektionen gehört mittlerweile ein breites Spektrum von *Minor- und Major-Resektionen* (Wakabayashi et al. 2014). Bei einer Minor-Leberteileresektion werden alle anatomischen und nicht-anatomischen Segmentresektionen von bis zu drei Segmenten zugeordnet. Wohingegen die Major-Leberteileresektion mindestens vier Lebersegmente, einschließlich der Hemihepatektomien, umfasst (Bismuth 2013, Reddy et al. 2011b). Die Vorteile des laparoskopischen Verfahrens in Gegenüberstellung zur offenen Leberteileresektion sind vor allem bessere kosmetische Ergebnisse, geringere postoperative Schmerzen und intraoperativer Blutverlust sowie eine kürzere Krankenhausverweildauer durch eine schnellere postoperative Genesung (Gagner et al. 2004, Taesombat et al. 2020).

Andere Studien schätzen, dass durch verbesserte präoperative Verfahren bis zu 15 % mehr Patienten für eine Resektabilität in Frage kommen werden (Fusai und Davidson 2003, Lyratzopoulos et al. 2007).

Trotz aller technischen Verbesserungen und Standardisierungen von leberchirurgischen Eingriffen bleiben diese mit einem perioperativen Risiko behaftet, sodass der individuelle Mehrwert des Patienten gegenüber dem individuellen Risiko des Eingriffs stets abgewogen werden muss.

3. Indikation einer Leberteilresektion

Die Indikationen einer Leberteilresektion umfassen ein weites Spektrum, die in *benigne und maligne Leberraumforderungen* (primäre und sekundäre Malignome) unterteilt und in den nachfolgenden Unterkapiteln näher beschrieben werden (Scheele 2001).

3.1 Benigne Leberraumforderungen

Benigne Leberraumforderungen sind entweder zystisch oder solide. Unter den zystischen Leberläsionen sind drei wesentliche Formen zu unterscheiden: Zysten, biliäre Zystadenome und Von-Meyenburg-Komplexe. Diese Läsionen können einzeln oder mehrfach auftreten und weisen unterschiedliche Häufigkeiten in der Normalbevölkerung zwischen 1 – 20 % auf. Die Differenzialdiagnose einer zystischen Leberläsion sollte auch eine Echinokokkose in Betracht ziehen, die durch den Einsatz von serologischen Tests ausgeschlossen werden kann (Spangenberg et al. 2009). Zu den soliden, gutartigen Leberraumforderungen gehören unter anderem das hepatozelluläre Adenom (HCA), das Hämangiom und die fokal noduläre Hyperplasie (FNH). Solide Leberläsionen repräsentieren mit über 80 % einen Großteil aller gutartigen Leberraumforderungen. Am häufigsten tritt das Hämangiom auf; gefolgt von der FNH und HCA (Chiche und Adam 2013, Choi und Nguyen 2005, Ehrl et al. 2012). Eine eindeutige Indikation zur operativen Versorgung einer benignen Leberaumforderung ist nur auf Grundlage einer umfassenden Diagnostik und Klinik zu stellen. Trotz kontinuierlicher Verbesserungen der diagnostischen und therapeutischen Verfahren stellen gutartige Raumforderungen eine Herausforderung bei der Abwägung der Notwendigkeit einer operativen Versorgung dar. Die möglichen Indikationen für einen leberchirurgischen Eingriff sind eine suspekte Malignität des Befundes, Größenzunahme des Tumors, Obstruktion von großen Gefäßen und Gallengängen oder klinische Symptomatik. Die endgültige Entscheidung zur Durchführung einer Leberteilresektion wird basierend auf einer Kombination von radiologischer/sonographischer Bildgebung, anatomischer Position und molekulargenetischer Diagnostik gestellt (Bioulac-Sage et al. 2009, Dokmak et al. 2009, Stoot et al. 2010).

3.2 Primäre maligne Leberrraumforderungen

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist weltweit das häufigste primäre Lebermalignom, die fünfthäufigste Krebsart weltweit und steht an zweiter Stelle der krebsassoziierten Todesfälle (Viganò et al. 2018). Ursächlich für die Entwicklung von HCCs können ein exzessiver Alkoholkonsum oder virale Infektionen wie Hepatitis B und C sein, aber auch die nicht-alkoholische Fettleber als Folge eines metabolischen Syndroms. Wenn eine Leberteileresektion als kurative Maßnahme erforderlich ist, können insbesondere Veränderungen im Lebergewebe wie Steatose, chronische Entzündung, Fibrose oder Zirrhose ein Problem darstellen. In solchen Fällen können lokale Ablationsverfahren oder Lebertransplantationen sinnvolle alternative Behandlungsoptionen sein (Rahbari et al. 2011a).

Das cholangiozelluläre Karzinom (CCC) ist das zweithäufigste primäre Lebermalignom in Deutschland und führt jährlich zu etwa 3.500 Neuerkrankungen (Vogel et al. 2014). Es kann je nach Lokalisation in intrahepatische, perihiläre und extrahepatische Formen unterteilt werden, wobei das perihiläre CCC mit 50 – 67 % den Hauptteil der CCCs ausmacht (DeOliveira et al. 2007, Nakeeb et al. 1996). Eine chronische Entzündung oder Cholestase können die Entstehung des CCC begünstigen und es besteht eine nachgewiesene Assoziation mit der primär sklerosierenden Cholangitis, einer selten chronischen Erkrankung, die zu entzündlichen Veränderungen der Gallengänge führt (Liu et al. 2014). Die einzige kurative Behandlungsoption für intrahepatische und perihiläre CCCs ist eine Leberteileresektion (Ghoury et al. 2015).

3.3 Sekundäre maligne Leberrraumforderungen

Metastasen der Leber werden als sekundäre Lebermalignome definiert. Kolorektale Metastasen (KRLM) sind die Hauptindikation für Leberteileresektionen in der westlichen Welt (Heinrich and Lang 2017). Das kolorektale Karzinom stellt das dritthäufigste weltweit dar und über 50 % der betroffenen Patienten entwickeln dabei Lebermetastasen (Zarour et al. 2017). In einzelnen Fällen wird die Leberteileresektion auch als Behandlungsoption für Metastasen anderer Primärtumore wie Magen-, Pankreas-, Mamma-, Ovar-, Sarkom- oder Melanomentumoren angewendet. Die operative Resektion stellt den Goldstandard in der Behandlung kolorektaler

Lebermetastasen dar (Are et al. 2007, Fong et al. 1999, Muratore et al. 2010, Pawlik et al. 2005, Simmonds et al. 2006). Aufgrund des kurativen Ansatzes bei KRLM sind chirurgische Resektionsstrategien mit umfassender Entfernung des Tumorgewebes medizinisch gerechtfertigt und werden häufig angewendet (Loss et al. 2010).

4. Postoperative Infektionen nach einer Leberteilresektion

Zu den größten Komplikationen einer Leberteilresektion gehören postoperative Infektionen, die ein großes Problem in der medizinischen Versorgung von Patienten darstellen. Die Anzahl nosokomialer Infektionen nach chirurgischen Eingriffen im Allgemeinen wird in Deutschland auf 400.000 bis 600.000 pro Jahr geschätzt, wobei operationsassoziierte Infektionen (Surgical-Site-Infections, kurz: SSI) am häufigsten auftreten (Behnke et al. 2013). Neben einer erhöhten Morbidität und Mortalität führen SSIs zu einer verlängerten Liegedauer und zu ca. 1 Millionen zusätzlichen Krankenhaustagen pro Jahr (Gastmeier et al. 2004). Postoperative Infektionen stellen somit nicht nur ein medizinisches Problem, sondern in Anbetracht der hohen Folgekosten auch ein volkswirtschaftliches Problem dar.

4.1 Ätiopathogenese postoperativer Infektionen nach einer Leberteilresektion

Bei der Entstehung postoperativer infektiöser Komplikationen handelt es sich um einen multifaktoriellen Prozess in dem Patienten-, Umwelt-, technologische und Behandlungsfaktoren einen Einfluss nehmen. Die Wahrscheinlichkeit, dass eine infektiöse Komplikation auftritt, wird durch drei wesentliche Vorgänge bestimmt (zit. nach Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut 2018):

1. Pathogenität/Virulenz, Art und Menge des endogen oder exogen eingebrachten mikrobiellen Erregers,
2. bereits bestehende infektionsfördernde Patientencharakteristika,
3. Art, Dauer und Technik des operativen Verfahrens.

Um die Entstehung einer Infektion nachvollziehen zu können, wurden bereits viele Erkenntnisse über Infektionsquellen und Übertragungswege in epidemiologischen Untersuchungen erforscht und systematisch nach ihrer Entstehung eingeteilt. Im Allgemeinen unterscheidet man bei der Entstehung von Infektionen zwischen exogenen (prozessbedingten) und endogenen (patientenbedingten) Risikofaktoren. Die endogenen Risikofaktoren werden dabei in primäre und sekundäre Risikofaktoren unterteilt.

Exogene Infektionen werden von außen durch Infektionserreger aus der Umgebung, beispielsweise kontaminiertem OP-Material, direktem Kontakt mit medizinischem Personal, Übertragung in der Luft oder Wasser, herbeigeführt. Die *primären endogenen Infektionen* subsumieren Erreger der normalen Flora des Patienten und treten vor allem bei der Behandlung an immunsupprimierten Patienten auf. *Sekundär endogene Infektionen* treten im Krankenhausverlauf auf und setzen eine vorherige Kontamination mit Erregern aus der Umgebung voraus, welche im Anschluss ein Teil der patienteneigenen Flora werden.

Die in dieser Arbeit untersuchten Risikofaktoren sind in Tabelle 1 in endogene und exogene Risikofaktoren unterteilt.

Tabelle 1: Ausgewählte endogene und exogene Risikofaktoren für das Auftreten einer postoperativen Infektion

Endogene Risikofaktoren	Exogene Risikofaktoren
Patientenalter	Art der Leberresektion
Geschlecht	Operationstechnik <ul style="list-style-type: none"> - Laparoskopisch - Konventionell
Ernährungszustand <ul style="list-style-type: none"> - Mangelernährung - Adipositas 	ALPPS-Verfahren
Diabetes mellitus	Anlage einer biliodigestiven Anastomose
Lebervorzustand	Postoperative Komplikationen <ul style="list-style-type: none"> - Galleleckage - Posthepatektomie Leberversagen - Posthepatektomie Hämorrhagie
Art der Leberraumforderung	
Präoperatives Blutungsrisiko	

Quelle: Eigene Darstellung.

4.2 Inzidenzen postoperativer Infektionen (Non-SSI) nach einer Leberteilresektion

In der Allgemeinchirurgie repräsentieren Infektionen mehr als 20 % der postoperativen Morbiditäten (Hirokawa et al. 2013, Kassin et al. 2012, Wu et al. 1998). Die Wahrscheinlichkeit, eine postoperative Infektion zu entwickeln, verteilt sich dabei

nicht gleichmäßig über alle chirurgischen Fachbereiche, sondern hängt von der Art des Eingriffs und den vorhandenen Risikofaktoren ab (Zarb et al. 2012).

Allgemein werden Leberteilresektionen angesichts der relativ langen Operationsdauer und dem oft hohen intraoperativen Blutverlust als komplexe Operationen betrachtet (Fong et al. 1996). Es liegen große anatomische Toträume sowie devitalisiertes Gewebe an den Schnittstellen vor und bei der Kontamination mit Galle oder Bakterien treten regelmäßig intraabdominelle Infektionen auf (Andersson et al. 1990a). Zudem sind die intestinale bakterielle Translokation und ggf. perioperativ notwendige Katheter- und Drainageanlage hohe Risiken für postoperative Infektionen (Guo et al. 2019). Trotz des technischen Fortschritts und des verbesserten perioperativen Managements entstehen postoperative Infektionen nach Leberteilresektionen häufig und sind einer der eingriffsbezogenen Hauptkomplikationen bei gut- und bösartigen Lebertumoren (Erdogan et al. 2008).

Mit Infektionsraten zwischen 3,9 – 34 % variieren die vorhandenen Erkenntnisse stark und erlauben nur wenig Rückschlüsse über die tatsächliche Inzidenz postoperativer Infektionen nach Leberteilresektionen (Chacon et al. 2019, Pessaux et al. 2013, Ruan 2015, Tang et al. 2017, Togo et al. 2007, Wei et al. 2022, Yang et al. 2019, Zhou et al. 2016). Aufgrund einer häufig reduzierten Leberfunktion bei Patienten, die eine Leberteilresektion benötigen und der daraus resultierenden Immunsuppression, ist die postoperative Infektionsrate derer relativ hoch. Meguro et al. (2014) beschreiben eine postoperative infektiöse Komplikationsrate von 22 % bei Patienten mit normaler Leberfunktion und 33 % bei Patienten mit vorgeschädigtem Leberparenchym. Zu den Infektionsarten (Non-SSI) nach einer Leberteilresektion gehören unter anderem postoperative Pneumonien, intraabdominelle Infektionen (IAI) sowie Sepsis (Naito et al. 2014).

Die *postoperative Pneumonie* ist die häufigste Non-SSI nach Leberteilresektion mit einer Rate zwischen 9,2 % und 13 % (Mathur et al. 2010, Nobili et al. 2012, Pessaux et al. 2013, Schroeder et al. 2006, Zhou et al. 2016). Chacon et al. (2019) beschreiben eine perioperative Sterblichkeit von 11,4 % bei Patienten, die eine Pneumonie nach Leberteilresektion entwickeln, wohingegen die perioperative Sterblichkeit bei Patienten nach leberchirurgischen Eingriffen ohne infektiöse Komplikation bei etwa

1 % liegt. Die 30-Tages-Mortalität ist bei Patienten mit postoperativer Pneumonie um den Faktor 5,6 erhöht (Ebd.).

Mit einer Inzidenz von ca. 9 % stellen insbesondere *intraabdominelle Infektionen* (IAI) eine häufige Komplikation nach Leberteilresektionen dar (Sadamori et al. 2010). Postoperative IAI sind assoziiert mit einem verschlechterten Langzeitüberleben für KRLM und HCC (Alonso et al. 2015, Tang et al. 2017). So ist die durchschnittliche Überlebensrate für Patienten mit einer IAI nach Leberteilresektion bei vorhandenem HCC um fast 3 Jahre kürzer, als bei Patienten ohne IAI (Tang et al. 2017).

Eine *postoperative Sepsis* tritt laut Chacon et al. (2019) in etwa 4,2 % der Fälle auf. Die höchste Mortalitätsrate bei Patienten, die sich einer Leberteilresektion unterziehen, konnte bei etwa einem Viertel der Patienten mit postoperativen septischen Schock beobachtet werden (Ebd.).

4.3 Inzidenzen postoperativer Wundinfektionen nach Leberteilresektion

Im Bereich der Viszeralchirurgie treten Wundinfektionen mit bis zu 20 % als einer der häufigsten postoperativen Komplikationen in Erscheinung (Diener et al. 2014, Gastmeier et al. 2004, Pinkney et al. 2013). In Bezug auf die Leberteilresektion liegt die Inzidenz der Wundinfektionen zwischen 1,1 – 41,9 % und ist somit eine der häufigsten und gefürchtetsten Komplikationen nach Leberteilresektionen (Kokudo et al. 2015, López-Ben et al. 2014, Tanaka et al. 2015). Die große Varianz entsteht aufgrund verschiedener Studiendesigns, untersuchten Patientenkollektiven und unterschiedlicher Dokumentationsverfahren der zu untersuchenden Länder (Gastmeier and Geffers 2008).

Die Rate und das Risikoprofil nach gastrointestinalen Eingriffen ist sind beschrieben, wobei der Einfluss von patientenbezogenen als auch perioperativen Risikofaktoren belegt ist (Niitsuma et al. 2019). Im Vergleich zu kolorektalen Eingriffen, bei denen die Hauptursache für SSI die Kontamination durch die Darmflora ist, sind leberchirurgische Eingriffe besonders anfällig für das Auftreten von Galle, welches zu Infektionen der betroffenen Organe und des Bauchraums führen kann (Sadamori et al. 2013). Infektionen der Galle werden in der Regel durch die Darmflora

verursacht, wobei vielfältige Infektionswege möglich sind. Darunter zählen beispielsweise biliodigestive Anastomosen oder direkte Translokationen aus dem Darm (Adam et al. 2006).

Mentor et al. (2020) konnten in einer Metaanalyse Wundinfektions-Raten von durchschnittlich 25 % bei Leberteilresektionen mit Gallengangsbeteiligung im Vergleich zu 15,7 % im Mittel ohne Gallengangsbeteiligung feststellen. Die Gesamtrate der Wundinfektionen geben Mentor et al. (Ebd.) mit 10,4 % für Leberteilresektionen an.

Welche Risikofaktoren für das Entstehen einer postoperativen Infektion einschließlich postoperativer Wundinfektionen nach Leberteilresektionen bislang unabhängig ermittelt wurden, soll im nachfolgenden Kapitel veranschaulicht werden.

5. Risikofaktoren einer postoperativen Infektion nach Leberteilresektion

Die Ursachen einer postoperativen Infektion nach einer Leberteilresektion umfassen vielschichtige endogene und exogene Faktoren, die bereits durch umfassende Studienarbeiten erforscht wurden. Im Nachfolgenden werden die bereits bestehenden wissenschaftlichen Erkenntnisse über die im Rahmen dieser Arbeit erhobenen Risikofaktoren vorgestellt. Die endogenen und exogenen Risikofaktoren wurden in dieser Arbeit in patientenbezogene, peri- und postoperative Risikofaktoren eingeteilt.

5.1 Patientenbezogene Risikofaktoren

5.1.1 Patientenalter

Der allgemeine Trend zu einer höheren Lebenserwartung und eines besseren Gesundheitsstatus erfordert vermehrt Leberteilresektionen bei geriatrischen Patienten (Kaibori et al. 2019, Reddy et al. 2011a, Schiergens et al. 2014). Bei Leberteilresektionen sind die Morbiditäts- sowie Mortalitätsraten durch moderne perioperative Verfahren, fortgeschrittene operative Techniken sowie minimalinvasive Eingriffe zuletzt gesunken, wobei die Morbiditätsrate nach Leberteilresektionen bei Patienten in höherem Alter vergleichsweise hoch bleibt (Cucchetti et al. 2016, Lee et al. 2015, Yazici et al. 2017, Yokoo et al. 2016). Dies liegt unter anderem an einer höheren Inzidenz an kardiovaskulären, pulmologischen und metabolischen Komorbiditäten, die im Allgemeinen als chirurgische Risikofaktoren gelten (Cucchetti et al. 2016, Nomi et al. 2015).

Kinoshita et al. (2021) beschreiben ein signifikant höheres Auftreten von postoperativen Infektionen nach Leberteilresektion, speziell für tiefe Wundinfektionen und Sepsis im Patientenkollektiv > 65 Jahre. Ein erhöhtes Patientenalter ist hier ein unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung postoperativer Infektionen (Ebd.). Die Sepsis ist eine der schwerwiegendsten Komplikationen mit einem häufig letalen Verlauf.

5.1.2 Geschlecht

In Deutschland wurde im Jahr 2019 bei rund 13.100 Männern und 11.400 Frauen eine Leberteilresektion durchgeführt (Statistisches Bundesamt (Destatis) 2020), jedoch kann in der Literatur bislang kein geschlechterspezifisch höheres Auftreten von postoperativen Infektionen festgestellt werden.

5.1.3 Body-Mass-Index

Die Prävalenz übergewichtiger Menschen nimmt weltweit kontinuierlich zu (Caballero 2019). Im Allgemeinen besteht insbesondere bei adipösen Patienten ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer postoperativen Infektion (Anaya und Dellinger 2006, Arthurs et al. 2007, Fiorio et al. 2006).

Liu und Xu (2015) ermittelten bei Leberteilresektionen ein signifikant höheres Auftreten pulmonaler Infektionen bei Patienten mit einem Body-Mass-Index (BMI) > 25 kg/m², die durch eine allgemein reduzierte pulmonale Funktion bei fettleibigen Patienten erklärt werden kann. In einer breitangelegten Studie von Yu et al. (2020) wurde festgestellt, dass ein niedriger präoperativer BMI und ein hoher BMI unabhängige Risikofaktoren für postoperative SSIs sind. Bestätigt werden diese Erkenntnisse durch Okabayashi et al. (2009), die ab einem BMI $> 23,6$ kg/m² einen signifikanten Einfluss (OR 3,7) auf postoperative SSI nach Leberteilresektion ermittelten. Zudem konnte ebenfalls bei Yoshimura et al. (2003) ein signifikant höheres Auftreten einer SSI bei Patienten mit einem BMI < 25 kg/m² festgestellt werden. Zwischen unter-, normal- und übergewichtigen Patienten wurde hingegen bei der postoperativen 30-Tage-Mortalität kein signifikanter Unterschied beobachtet (Yu et al. 2020).

5.1.4 Präoperativer Leberzustand

Die Gründe für eine Leberdysfunktion sind vielfältig und beinhalten unter anderem virale Hepatitiden, Fettleber, Cholestase und chemotherapie-assoziierte Steatohepatitis (Seyama and Kokudo, 2009). Leberzirrhosen nach viralen Hepatitiden sind eine der Hauptursachen für eine Leberdysfunktion und betreffen vor allem Patienten mit primär-malignen Lebertumoren (Fan et al. 1995, Franco et al. 1990, Makuuchi et al. 1993, Okamoto et al. 1984).

Der Zusammenhang zwischen vorgeschädigtem Leberparenchym und der Entstehung von postoperativen Infektionen besteht. Kurmann et al. (2014) ermittelten bereits für die Steatosis Hepatitis ein vermehrtes Auftreten oberflächlicher und tiefer Wundinfektionen nach Leberteilresektionen (OR 10,3). Kokudo et al. (2015) stellten fest, dass Patienten mit bekannter Hepatitis oder Leberzirrhose ein bis zu fünffach höheres Risiko für die Entstehung einer oberflächlichen Wundinfektion nach Leberteilresektion ausgesetzt sind. Yang et al. (2019) konnten ebenfalls ein signifikant erhöhtes Risiko für tiefe Wundinfektionen nachweisen. Von insgesamt 3.885 Patienten mit Leberzirrhose entwickelten 443 Patienten eine Wundinfektion (Ebd.). Pessaux et al. (2003) hingegen konnten bei Patienten mit Leberzirrhose bei etwa 28 % der Fälle eine allgemeine postoperative Infektion feststellen. Das Risiko für die Entwicklung einer Wundinfektion bei vorgeschädigtem Leberparenchym konnte hier jedoch nicht nachgewiesen werden (Ebd.).

Diese hohe Inzidenz an postoperativen Infektionen bei vorgeschädigtem Leberparenchym kann dadurch erklärt werden, dass verschiedene Abwehrmechanismen gegen Infektionen bei Leberzellschädigung außer Kraft treten: ein Abfall der Funktion des retikuloendothelialen Systems, der Granulozyten, der Konzentration von Komplementfaktoren sowie ein Wechsel der zellgesteuerten Immunität (Margonis et al. 2017, Ruan 2015). Darüber hinaus leiden Patienten mit Zirrhose häufig an anderen Begleiterkrankungen wie Unterernährung, akuter Hypovolämie und Hypoalbuminämie, die eine bereits bestehende Immunstörung verschlechtern können (Pessaux et al. 2003).

5.2 Perioperative Risikofaktoren

Im Rahmen dieser Arbeit werden laparoskopische und offene Verfahren, das ALPPS-Verfahren und die Anlage einer biliodigestiven Anastomose (BDA) untersucht.

Im Allgemeinen weisen *laparoskopische bzw. minimalinvasive* im Vergleich zu *offenen Verfahren* einen reduzierten intraoperativen Blutverlust, geringere postoperative Komplikationsraten und kürzere postoperative Krankenhausverweildauern auf. Die minimalinvasive Leberteilresektion hat sich ebenfalls als valider Eingriff etabliert

und führt, im Vergleich zu offenen Verfahren, bei Patienten mit KRLM und HCC häufig zu weniger postoperativen Komplikationen und einem besseren Langzeitüberleben (Beppu et al. 2015, Takahara et al. 2015). Postoperative Infektionen nach laparoskopischen Leberteileresektionen sind im Vergleich zu offenen Verfahren bislang nur unzureichend untersucht (Beppu et al. 2015, Hirokawa et al. 2015, Kanazawa et al. 2013, Takahara et al. 2015).

Die begrenzten Daten für oberflächliche Wundinfektionen zeigen tendenziell ein besseres Therapieergebnis bei laparoskopischen Leberteileresektionen mit Inzidenzraten von 0 – 3,5 % im Gegensatz zu 1 – 12,8 % bei offenen Verfahren. Für tiefe Wundinfektionen wurden Inzidenzen zwischen 1 – 3,5 % ermittelt und bei offenen Verfahren zwischen 1 – 11 % (Beppu et al. 2015, Kokudo et al. 2015, Shinkawa et al. 2019, Takahara et al. 2015).

Zu den primären Indikationen zur Anlage einer *BDA* gehören unter anderem Gallenwegstumore. In dieser Studie wurde der Ductus choledochus durch eine angehobene Jejunum-Schlinge chirurgisch verbunden, um die Galle nicht länger über die Papilla major in das Duodenum, sondern direkt in das Jejunum umzuleiten. Die sekundären Indikationen beinhalten Gallenwegsrekonstruktionen im Rahmen von Leberteileresektionen, um den adäquaten Abfluss der Gallenflüssigkeit zu gewährleisten (Goessmann et al. 2012). Zu den häufigsten Komplikationen nach *BDA*-Anlage zählen die Insuffizienz (0 – 10 %), Stenosen (0 – 15 %) und Blutungen (0 – 36 %) (Antolovic et al. 2007). Eine höhere Morbidität und Mortalität bei Leberteileresektion mit gleichzeitiger Resektion der Gallengänge und Rekonstruktion konnte nachgewiesen werden. Patienten, die wegen eines perihilären CCCs reseziert werden, sind in einer besonders risikoreichen Gruppe mit einem perioperativen Mortalitätsrisiko 8 – 10 % (Wiggers et al. 2016, Zaydfudim et al. 2014).

In Bezug auf das *ALPPS-Verfahren* stehen im Zusammenhang mit postoperativen Infektionen nach Leberteileresektionen bislang keine validen Daten zur Verfügung, was zum Anlass genommen wurde, diesen Zusammenhang in der vorliegenden Studie zu untersuchen.

5.3 Postoperative Risikofaktoren

Im Fokus dieser Arbeit stehen die Galleleckage, das Posthepatektomie Leberversagen (PHLF) und die Posthepatektomie Hämorrhagie (PHH), die zu den häufigsten und schwerwiegendsten postoperativen Komplikationen nach Leberteilresektionen gehören.

Das Vorhandensein von Galle, Blut und frisch operierten Gewebe im Operationssitus nach Leberteilresektionen bietet die ideale Umgebung für bakterielles Wachstum (Andersson et al. 1990b, Hau und Simmons 1980). Nach jeder abdominalen Operation besteht prinzipiell eine intraabdominale Infektionsgefahr. Bei Leberteilresektionen steigt das postoperative Risiko insbesondere durch die Gefahr einer *Galleleckage* deutlich an (Shirata et al. 2018). Die Galleleckage stellt einer der häufigsten Komplikationen nach Leberteilresektionen dar und wird mit Inzidenzen zwischen 6,5 – 27,2 % beschrieben (Brooke-Smith et al. 2015, Ferrero et al. 2008, Martin et al. 2018, Panaro et al. 2016, Rahbari et al. 2012, Yokoo et al. 2016). Für tiefe Wundinfektionen ist die Galleleckage einer der höchsten Risikofaktoren mit einem vermehrten Auftreten um den Faktor ≈ 5 (Shirata et al. 2018). Kokudo et al. (2015) beschreiben eine simultane Cholezystektomie sogar als einzigen Risikofaktor für tiefe Wundinfektionen nach Leberteilresektion. Hierbei erhöht sich das Risiko einer tiefen Wundinfektion um den Faktor 5,5. Nach Anlage einer BDA steigt dieses Risiko sogar bis zu 37 % (Taguchi et al. 2014).

Die Posthepatektomie Hämorrhagie ist eine der schwerwiegendsten Komplikation mit nachgewiesenen unmittelbaren schlechteren perioperativen Ergebnissen (Jarnagin et al. 2002, Wei et al. 2003). Außerdem konnten negative langfristige Prognosen für Patienten mit primären und sekundären Lebermalignomen nach Leberteilresektion und PHH ermittelt werden (Fan et al. 1999, Gomez et al. 2007, Kooby et al. 2003). Die Inzidenzen der PHH variieren in der Literatur zwischen 1 – 8 % (Belghiti et al. 2000, Cho et al. 2006, Jarnagin et al. 2002, Schroeder et al. 2006). Trotz der Verbesserung der Morbidität und Mortalität besteht bei der Leberteilresektion das Risiko für übermäßigen Blutverlust und einem anschließenden Bedarf an Bluttransfusionen (de Boer et al. 2007). Die möglichen negativen Folgen von Bluttransfusionen sind dabei umfassend untersucht, wobei eine erhöhte postoperative

Infektionsrate festgestellt wurde (Blumberg and Heal 1994, Shinozuka et al. 2000; Triulzi et al. 1992). Der Einfluss der PHH auf die postoperative Infektionsrate nach Leberteileresektion ist bislang unzureichend untersucht. Gruttaduria et al. (2011) konnten hingegen bei der Leberteileresektion keinen Einfluss von Bluttransfusionen auf die postoperative Infektionsrate ermitteln.

Die Grenzen der Leberchirurgie erweitern sich kontinuierlich hin zu mehr Major-Resektionen mit kleinerem residuales Leberparenchym (Schindl, 2005). Bei derart umfangreichen Resektionen des Leberparenchyms ist das Risiko eines *PHLFs* erhöht (Shoup et al. 2003). Trotz großer Verbesserungen bei den Ergebnissen nach Major-Resektionen aufgrund von fortgeschrittenen Operationsverfahren und Fortschritten in der Intensivmedizin, bleibt das *PHLF* eine der schwerwiegendsten Komplikationen nach großen Leberteileresektionen und tritt in bis zu 3 – 5 % der Fälle auf (Ferrero et al. 2007, Imamura et al. 2003, Jarnagin et al. 2002, Poon et al. 2004). Es konnte bei dem *PHLF* eine signifikante Erhöhung infektiöser Komplikationen festgestellt werden (Jarnagin et al. 2002, Laurent et al. 2003, Minagawa et al. 2000). Capussoti et al. (2008) konnten bei etwa einem Drittel der Patienten mit *PHLF* das Auftreten einer Sepsis beobachten. Bei Patienten mit akutem Leberversagen konnte eine eindeutige Korrelation zwischen einer Sepsis und erhöhter Mortalität beschrieben werden (Vaquero et al. 2003, Rolando et al. 1996). Bestätigt wurde dies durch Saadat et al. (2021), die in einer multivariablen Analyse ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten des *PHLFs* und *SSIs* sowie Sepsis und postoperativen Pneumonien feststellten.

6. Folgen einer postoperativen Infektion auf das Gesundheitssystem

Postoperative Infektionen gehören zu den häufigsten Komplikationen nach Leber-
teilresektionen und haben insbesondere auf die Krankenhausverweildauer einen
signifikanten Einfluss (Garwood et al. 2004). Durch eine infektiöse postoperative
Komplikation kann sich das Erreichen der Rekonvaleszenz verzögern und zusätzli-
che, teilweise langwierige, antibiotische oder lokale Wundtherapien notwendig ma-
chen. Es kommt allerdings auch zu einer vermehrten Re-Hospitalisierung, intensiv-
medizinischen Behandlungen bis hin zu einer insgesamt deutlich gesteigerten Mor-
talitätswahrscheinlichkeit (Ebd.).

Statistische Auswertungen zu den Folgen postoperativer Infektionen zeigen, dass
sich die Krankenhausverweildauer um den Faktor 1,2 – 3,7 bei einer absoluten Ver-
längerung der Liegedauer von 3,5 bis zu 20,8 Tagen im Durchschnitt erhöht
(Arikawa et al. 2011, Kobayashi et al. 2009, Sadamori et al. 2013, Togo et al. 2007,
Yoshimura et al. 2003). Außerdem steigt das Risiko einer erneuten Hospitalisierung
um den Faktor 5,5 und für Intensivstationsaufenthalte um den Faktor 1,6. Das deut-
lich gestiegene Mortalitätsrisiko ermittelten unter anderem Kirkland et al. (1999), die
ein Mortalitätsrisiko um den Faktor 2,2 bei Patienten mit SSI im Vergleich zu den
Patienten ohne SSI identifizierten. Bei Patienten mit erhöhtem Alter steigt dieses
Mortalitätsrisiko sogar um das Vierfache (Kaye et al. 2009).

Diese Zahlen verdeutlichen aber auch, dass postoperative Infektionen nicht nur für
den einzelnen Patienten relevant sind, sondern für das komplette Gesundheitssys-
tem. Alleine in Deutschland werden durch SSIs etwa 1 Millionen zusätzliche Kran-
kenhaustage verursacht, die wiederum einen erheblichen finanziellen Kostenfaktor
und personellen Aufwand für das Gesundheitssystem darstellen (Gastmeier et al.
2004). Durch diesen intensivierten und zeitlich aufwändigeren Behandlungsablauf
entstehen infolgedessen erhöhte ökonomische Belastungen für jedes einzelne
Krankenhaus und das gesamte Gesundheitssystem.

Kirkland et al. (1999) errechnen für einen Patienten mit SSI im Vergleich zu einem
Patienten ohne SSI durchschnittliche Mehrkosten in Höhe von 3.717 Dollar pro

stationären Aufenthalt. Die Kosten sind vor allem durch die verlängerte Liegedauer erklärbar, aber auch durch den hohen materiellen und personellen Ressourcenverbrauch, die erweiterte Diagnostik, zusätzliche Interventionsmaßnahmen und gegebenenfalls sogar Revisionsoperationen (Alfonso et al. 2007, Badia et al. 2017). Idrees et al. (2019) ermittelten sogar durchschnittliche Kosten von bis zu 22.000 Dollar mehr pro Patient mit SSI nach einer Leberteileresektion.

Dieses theoretische Fachwissen über die Risikofaktoren einer postoperativen Infektion sowie ihrer Folgen wurde zum Anlass genommen, deren Signifikanz nach Leberteileresektion in der vorliegenden Kohorte zu bestimmen und eine umfangreiche Risikofaktoranalyse durchzuführen.

7. Material und Methoden

7.1 Studiendesign und Patientengut

In der vorliegenden Arbeit wurden 501 Patientendaten, bei denen eine elektive Leberteilresektion durchgeführt wurde, untersucht. Die Operationen fanden an der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) im Zeitraum zwischen Juli 2012 und Dezember 2016 statt. Dabei wurden patientenbezogene, peri- und postoperative Risikofaktoren sowie Follow-Up-Daten retrospektiv ausgewertet.

7.2 Ein- und Ausschlusskriterien

In diese Studie eingeschlossen sind alle Patienten, die stationär am UKE innerhalb des Beobachtungszeitraums aufgenommen wurden, wobei mindestens eine Leberteilresektion mit dem Operations- und Prozeduren-Schlüssel (OPS) 5 – 501 – 5.501.0 und 5.502 – 5.502.8 durchgeführt wurde. Aus der Analyse ausgeschlossen wurden Patienten, die zeitgleich an anderen Organen (z. B. Magen, Pankreas, Darm) operiert wurden.

7.3 Beobachtungszeitraum

Der Beobachtungszeitraum dieser Studie erfolgte für die gesamte Dauer des Krankenhausaufenthaltes bis zur Entlassung oder Tod des Patienten, maximal aber 90 Tage postoperativ. Nach der Entlassung des Patienten erfolgte außerhalb des Krankenhauses keine weitere Beobachtung. Für die Risikofaktoranalyse wurden nur Einflussfaktoren berücksichtigt, die bis zur Entlassung oder Tod bzw. bis zum Nachweis einer postoperativen Infektion, auftraten.

7.4 Operatives Prozedere

Die analysierten Verfahren umfassten sowohl offene als auch laparoskopische Leberteilresektionen. Alle laparoskopischen Eingriffe während der Erhebungsphase waren Minor-Resektionen.

ALPPS wurde bei Patienten mit einem angenommenen Restlebergewebe von weniger als 25 % des Gesamtlebervolumens oder weniger als 0,6 % des Körpergewichts bei normalen Leberparenchym oder weniger als 40 % des Gesamtlebervolumens oder 0,8 % des Körpergewichts bei Patienten mit Makrosteatose oder Fibrose durchgeführt. Patienten mit einem Cholangiokarzinom oder einer Leberzirrhose wurden für ALPPS-Verfahren nicht berücksichtigt.

Bei offenen Eingriffen wurde routinemäßig ein Ultraschallkavitationsgerät (CUSA; Valleylab, Boulder, CO, USA) zur Durchtrennung des Leberparenchyms verwendet. Bei laparoskopischen Eingriffen wurden Energiegeräte (Ultraschall, bipolar oder kombiniert) als Standard-Dissektionswerkzeuge verwendet.

Eine BDA wurde als Mukosa-Mukosa-Hepaticojejunostomie mit einem retrokolischen Roux-en-Y-Schenkel durchgeführt, wenn der extrahepatische Gallengang reseziert wurde. Als postoperatives Flüssigkeitssammelsystem wurden routinemäßig kapillare Abdominaldrainagen verwendet.

Prophylaktische Antibiotikagaben erfolgten kurz vor dem Hautschnitt und alle drei Stunden während der Operation. Nach der Leberteileresektion wurde routinemäßig keine Antibiotikaprophylaxe appliziert. Vor dem Eingriff wurde die Haut des Abdomens durch Auftragen einer Povidon-Iod-Lösung oder Chlorhexidin entsprechend den Empfehlungen der Krankenhauseinrichtung vorbereitet. Die chirurgische Inzision wurde mit Kochsalzlösung gespült. Die Wunde wurde mit einem resorbierbaren Monofilament (Hersteller: PDS) durch eine kontinuierliche, resorbierbare, intradermale Naht verschlossen.

7.5 Infektionserfassung von Non-SSI und SSI

Die aufgetretenen Infektionen wurden in Non-SSI (Nicht-operationsassoziierte Infektion) und operationsassoziierte Infektionen (SSI) aufgeteilt.

Tabelle 2: Infektionserfassung von Non-SSI und SSI

Nicht-operationsassoziierte Infektion (Non-SSI)	Operationsassoziierte Infektionen (SSI)
Harnwegsinfektionen	Biliome
Atemwegsinfektionen	Abszesse
Katheterassoziierte Infektionen	Cholangitiden
Infekt unklarer Genese (CRP > 100 mg/l und/oder Fieber ohne Infektfokus)	Anderweitige peritoneale Infektionen
	Wundinfektionen

Quelle: Eigene Darstellung.

Die SSI und Non-SSI wurden hierbei je nach Schweregrad nach den Clavien-Dindo-Klassifikationen (Dindo et al. 2004) unterteilt:

Tabelle 3: Infektionen nach Schweregrad anhand der Clavien-Dindo-Klassifikation

Schweregrad nach Clavien-Dindo	Definition des Schweregrades
1	Jede Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf ohne Notwendigkeit eine pharmakologischen Behandlung oder chirurgischer, radiologischer, endoskopischer Intervention. Erlaubte Behandlungsoptionen: Antiemetika, Antipyretika, Analgetika, Diuretika, Elektrolyte, Physiotherapie. In diese Gruppe fallen auch Wundinfektionen, die am Patientenbett eröffnet werden.
2	Notwendigkeit pharmakologischer Behandlung mit anderen als bei Grad I erlaubten Medikamenten.
3	Notwendigkeit chirurgischer, radiologischer oder endoskopischer Intervention: a) In Lokalanästhesie b) In Allgemeinanästhesie
4	Lebensbedrohliche Komplikation (inklusive zentralnervöser Komplikationen), die Behandlungen auf der Intensivstation von Nöten macht: a) Versagen eines Organsystems (z. B. Dialyse) b) Multiorganversagen
5	Tod des Patienten.

Quelle: In Anlehnung an Dindo et al. 2004.

Die Einteilung der *postoperativen Wundinfektionen* erfolgte nach den international anerkannten Kriterien der CDC (Center-for-Disease-Control-Guidelines) für nosokomiale Infektionen, die für Wundinfektionen wie folgt definiert werden (zit. nach

Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen 2017, S. 11 ff.):

A1 Postoperative oberflächliche Wundinfektion

Infektion an der Inzisionsstelle innerhalb von 30 Tagen nach der Operation, die nur Haut oder subkutanes Gewebe mit einbezieht und eines der folgenden Kriterien trifft zu:

1. Eitrige Sekretion aus der oberflächlichen Inzision.
2. Kultureller Nachweis von Erregern aus einem aseptisch entnommenen Wundsekret oder Gewebe von der oberflächlichen Inzision.
3. Eines der folgenden Anzeichen: Schmerz oder Berührungsempfindlichkeit, lokalisierte Schwellung, Rötung oder Überwärmung und Chirurg öffnet die oberflächliche Inzision bewusst. Dieses Kriterium gilt jedoch nicht bei Vorliegen einer negativen mikrobiologischen Kultur von der oberflächlichen Inzision.
4. Diagnose des behandelnden Arztes.

A2 Postoperative tiefe Wundinfektion

Infektion innerhalb von 30 Tagen nach der Operation und Infektion scheint mit der Operation in Verbindung zu stehen und erfasst Faszien- und Muskelgewebe, und eines der folgenden Kriterien trifft zu:

1. Eitrige Sekretion aus der Tiefe der Inzision, aber nicht aus dem operierten Organ bzw. der Körperhöhle, da solche Infektionen dann zur Kategorie A3 gehören würden.
2. Spontan oder vom Chirurgen bewusst geöffnet, wenn der Patient mindestens eines der nachfolgenden Symptome hat: Fieber ($> 38\text{ °C}$), lokalisierter Schmerz oder Berührungsempfindlichkeit. Dieses Kriterium gilt jedoch nicht bei Vorliegen einer negativen mikrobiologischen Kultur aus der Tiefe der Inzision.
3. Abszess oder sonstige Zeichen der Infektion, die tieferen Schichten betreffend, sind bei der klinischen Untersuchung, während der erneuten Operation, bei der histopathologischen Untersuchung oder bei radiologischen Untersuchungen ersichtlich.
4. Diagnose des behandelnden Arztes.

A 3 Infektion von Organen und Körperhöhlen im Operationsgebiet

Infektion innerhalb von 30 Tagen nach der Operation und Infektion scheint mit der Operation in Verbindung zu stehen und erfasst Organe oder Körperhöhlen, die während der Operation geöffnet wurden oder an denen manipuliert wurde, und eines der folgenden Kriterien trifft zu:

1. Eitrige Sekretion aus einer Drainage, die Zugang zu dem Organ bzw. der Körperhöhle im Operationsgebiet hat.
2. Kultureller Nachweis von Erregern aus einem aseptisch entnommenen Wundsekret oder Gewebe aus einem Organ bzw. der Körperhöhle im Operationsgebiet.
3. Abszess oder sonstiges Zeichen einer Infektion des Organs bzw. der Körperhöhle im Operationsgebiet ist bei klinischer Untersuchung, während der erneuten Operation, bei der histopathologischen Untersuchung oder bei radiologischen Untersuchungen ersichtlich.
4. Diagnose des behandelnden Arztes.

7.6 Erhobene Risikofaktoren

Im Rahmen dieser Forschungsarbeit wurden folgende *patientenbezogene Merkmale* erhoben: Geschlecht (binäre Variable), Alter (multinominelle Variable), Body-Mass-Index (multinominelle Variable), vorbekannter Diabetes mellitus, stattgehabte Chemotherapie (4 und 8 Wochen präoperativ) sowie OP-Indikationen und der präoperative Leberzustand.

Der *Body-Mass-Index* (BMI) ist ein statistischer Index, der mithilfe der Größe und des Gewichts der Person deren Körperfettanteil schätzt. In der vorliegenden Arbeit wurde der BMI als Kriterium von Über- und Untergewicht herangezogen. Die Gewichtsklassifikation wurde nach der Definition der World-Health-Organization (WHO) durchgeführt (Ebd. 2000).

Die nachfolgende Tabelle gibt eine Übersicht der Verteilung des BMIs:

Tabelle 4: Gewichtsklassifikation nach WHO

Gewichtsklassifikation	BMI (kg/m ²)
Untergewicht	< 18,5
Normalgewicht	18,5 – 24,9
Prä-Adipositas	25,0 – 29,9
Adipositas 1	30,0 – 34,9
Adipositas ≥ 2	≥ 35

Quelle: In Anlehnung an WHO (2000)

Die Leberqualität der Patienten wurde anhand des Desmet-Scores in fünf Schweregrade einer Leberfibrose eingeteilt: Keine Fibrose, milde, mäßige, schwere Fibrose und Zirrhose (Desmet et al. 1994).

Tabelle 5 gibt einen Überblick über die einzelnen Schweregrade der Leberfibrose nach Desmet (1994):

Tabelle 5: Einteilung des Lebervorzustandes nach Desmet (1994)

Desmet-Score	Schweregrad	Histologische Merkmale
0	Keine Fibrose	Keine Faservermehrung
1	Milde/geringgradige Fibrose	Portale Faservermehrung, keine Septen
2	Mäßige/mittelgradige Fibrose	Inkompletter oder komplette portoportale Fasersepten, erhaltene Architektur
3	Schwere/hochgradige Fibrose	Septenbildende Faservermehrung mit Architekturstörung, kein Anhalt für kompletten zirrhotischen Umbau
4	Zirrhose	

Quelle: In Anlehnung an Desmet (1994).

In Bezug auf die *perioperativen Risikofaktoren* wurde die Art der Leberteileresektion und das operative Vorgehen analysiert. Bei den Zugangsarten wurde zwischen offen und laparoskopisch unterschieden. Neben der Art der Leberteileresektion wurden zudem Daten (alle dichotom) zum präoperativen Blutungsrisiko, ALPPS-Verfahren und der Anlage einer biliodigestiven Anastomose erhoben.

Tabelle 6 liefert eine Übersicht über die Arten der Leberteileresektion, die dabei betroffenen Segmente sowie das operative Vorgehen:

Tabelle 6: Arten der Leberteileresektionen, betroffene Segmente sowie operatives Vorgehen

OP-Verfahren		
Art der Leberteileresektion	Betroffene Segmente	Operatives Vorgehen
Hemihepatektomie rechts	5 – 8	Offen
Hemihepatektomie links	2 – 4	Offen
Erweiterte Hemihepatektomie rechts	5 – 8 und 1 und / oder 4	Offen
Hemihepatektomie links erweitert	2 – 4 und 1, 5 und / oder 8	Offen
Linkslaterale Resektion	2 – 3	Offen Laparoskopisch
Ausgehende atypische nicht zentrale	Resektionen an 4 oder mehr Segmenten auch bei Tumoren in Segmenten 1, 4, 5, 8, wenn kein Kontakt zur mittleren Lebervene und Leberhilus	Offen
Limitierte atypische nicht zentrale Resektion	< 4 Resektionen auch bei Tumoren in Segmenten 1, 4, 5, 8, wenn kein Kontakt zur mittleren Lebervene und Leberhilus	Offen Laparoskopisch
Zentrale atypische Resektionen	atypische Resektion in Segmenten 1, 4, 5, 8 mit Kontakt zur mittleren Lebervene und Leberhilus	Offen Laparoskopisch

Quelle: Eigene Darstellung.

Es wurden retrospektiv außerdem *postoperative Risikofaktoren* einschließlich PHLF, PHH und Galleleckage nach Leberteileresektion erhoben. Zudem wurden die Krankenhausverweildauer (LOS) und die 90-Tage-Mortalität erfasst und ausgewertet. Das PHLF wurde als ein erhöhter INR-Wert (International Normalized Ratio) und gleichzeitige Hyperbilirubinämie am oder nach dem fünften Tag definiert. PHH

wurde als ein postoperativer Abfall des Hämoglobinspiegels, um mehr als 3 g/dl im Vergleich zum postoperativen Ausgangswert und/oder eine postoperative Erythrozytentransfusion bei sinkendem Hämoglobin und/oder die Notwendigkeit eines radiologischen Eingriffs und/oder einer erneuten Laparotomie zur Blutstillung definiert. Galleleckage wurde nach den ISGLS-Definitionen (International Study Group of Liver Surgery-Definition) zusammengefasst (Koch et al. 2011). Hierbei wurden die Gesamtbilirubinwerte in der abdominalen Drainageflüssigkeit, die ab dem dritten postoperativen Tag das Dreifache der Serumkonzentration betragen oder die Notwendigkeit einer interventionellen oder operativen Behandlung von Gallenansammlungen oder einer Gallenperitonitis als Galleleckage betrachtet.

7.7 Statistische Datenanalyse

Es wurden deskriptive Analysen durchgeführt, um die Ausgangsmerkmale der Patienten zu vergleichen. Mittelwerte und Standardabweichungen (SD) wurden berechnet, um die Verteilung der kontinuierlichen Variablen zu analysieren. Für kategoriale Variablen wurden Prozentsätze verwendet. Die Variablen wurden mittels binärer logistischer Regression getestet. Ein multivariablen logistisches Regressionsmodell mit schrittweiser Vorwärtsanalyse wurde erstellt, um die Wahrscheinlichkeit von Infektionen auf der Grundlage signifikanter Variablen aus der univariablen Analyse vorherzusagen. Die Ergebnisse wurden als Odds-Ratio (OR) und Konfidenzintervall (KI) angegeben. Ein p-Wert < 0,05 wurde als statistisch signifikant angesehen. Alle statistischen Analysen wurden mit SPSS 22 (IBM, Chicago, USA) durchgeführt.

8. Ergebnisse

In diesem Kapitel werden die Ergebnisse der statistischen Analyse dargestellt. Zunächst erfolgt eine deskriptive Analyse der Risikofaktoren. Die Kapitel 8.1.4 und 8.1.5 widmen sich den postoperativen Infektionen und Wundinfektionen klassifiziert nach Clavien-Dindo (2004) bzw. CDC (2017). Die Ergebnisse dieser Kapitel ermöglichen eine Beantwortung der ersten und zweiten Fragestellung dieser Arbeit. Im Anschluss erfolgt die univariate und multivariate Risikofaktoranalyse, bevor abschließend die gesundheitssystemischen Folgen einer infektiösen Komplikation anhand der Krankenhausverweildauer (LOS) veranschaulicht werden.

8.1 Deskriptive Analyse

Um einen Überblick über die vorliegenden 501 Patientendaten zu erhalten, erfolgt in den nachfolgenden Unterkapiteln eine deskriptive Analyse der Risikofaktoren. Diese wurden, wie bereits in dem theoretischen Teil dieser Arbeit, in patientenbezogene, perioperative und postoperative Risikofaktoren unterteilt. Die Klassifikation aller Infektionen wurde anhand den bereits beschriebenen Clavien-Dindo-Kriterien vorgenommen. Die der Wundinfektionen nochmals gesondert anhand der CDC-Klassifikation.

8.1.1 Patientenbezogene Risikofaktoren

8.1.1.1 Patientenalter

Das Durchschnittsalter des untersuchten Patientenkollektivs lag zum Operationszeitpunkt bei $61,5 \pm 11,4$ Jahren. Dabei verteilte sich das Alter der Patienten von 19 – 89 Jahren, wobei 30,1 % ($n = 151$) zum Operationszeitpunkt älter als das Durchschnittsalter waren. Die Altersverteilung der Kohorte zum Operationszeitpunkt ist in Abbildung 7 dargestellt:

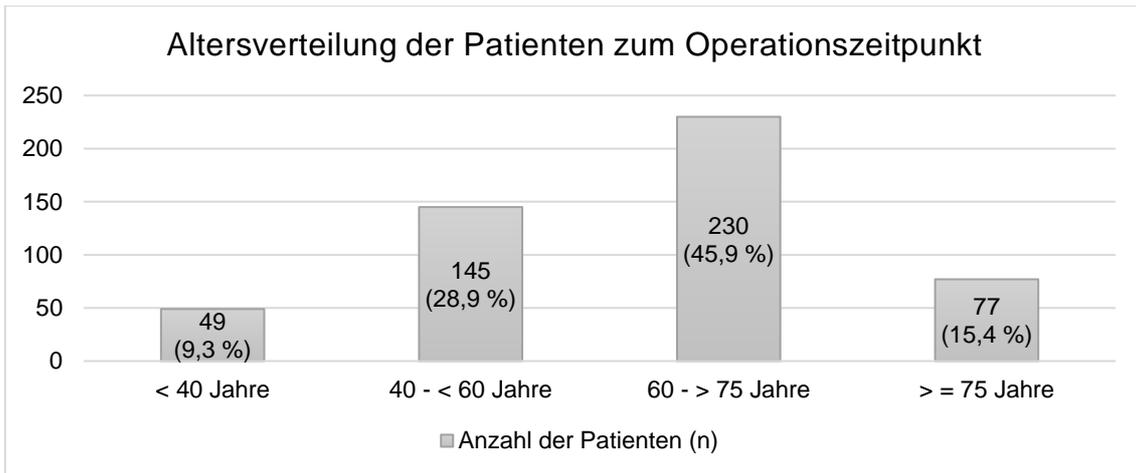


Abbildung 3: Altersverteilung der Patienten zum Operationszeitpunkt

Quelle: Eigene Darstellung.

8.1.1.2 Geschlecht

Von den 501 untersuchten Patienten waren 61,1 % Männer ($n = 306$) und 38,9 % Frauen ($n = 195$). Dies entspricht einem Verhältnis von Frauen zu Männer von 1:1,6.

8.1.1.3 Body-Mass-Index

Der BMI des Patientenkollektivs lag im Durchschnitt bei $26,0 \pm 3,5 \text{ kg/m}^2$ und damit nach Definition der WHO im Bereich der Prä-Adipositas-Gruppe. Die Verteilung des BMI erstreckt sich von $17,21 \text{ kg/m}^2$ bis $51,27 \text{ kg/m}^2$. Bei 23 % der Patienten ($n = 115$) war der BMI über dem durchschnittlichen BMI von $26,0 \text{ kg/m}^2$.

Die Abbildung 3 zeigt die Verteilung des BMIs nach den definierten Gewichtskategorien der WHO:

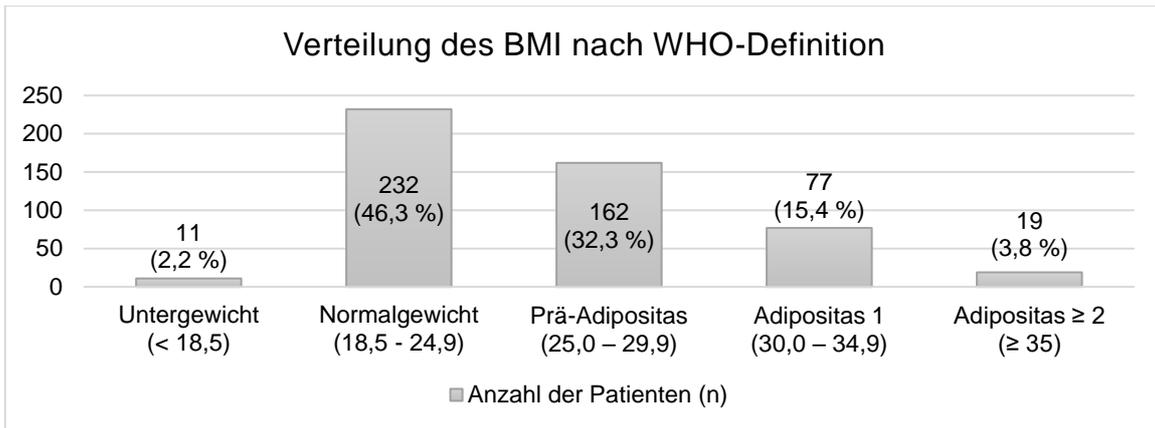


Abbildung 4: Verteilung des BMI (kg/m²) nach WHO-Definition (2000)

Quelle: Eigene Darstellung.

8.1.1.4 OP-Indikation

Bei dem Patientenkollektiv wurden gut- und bösartige Tumoren der Leber reseziert. Die am häufigsten erfasste Indikation zur Durchführung einer Leberteileresektion war mit 32,3 % (n = 162) KRLM. Am zweithäufigsten wurden Patienten aufgrund eines HCCs (n = 107) operiert. Bei benignen Tumoren stellen Hämangiome und FNH die häufigsten OP-Indikationen dar.

Die Verteilung der OP-Indikationen ist in Tabelle 7 aufgeführt:

Tabelle 7: Verteilung der OP-Indikationen

OP-Indikation	Anzahl (%)
KRLM	162 (32,3 %)
HCC	107 (21,4 %)
IHCC	49 (9,8 %)
EHCC	34 (6,8 %)
GBCA	8 (1,6 %)
Andere Malignome	43 (8,6 %)
Adenome	16 (3,2 %)
Hämangiome/FNH	22 (4,4 %)
Andere gutartige Tumore	20 (4,0 %)
Andere Gallengangserkrankungen	20 (4,0 %)
Leber-Lebendspende	14 (2,8 %)
Andere	6 (1,2 %)

Quelle: Eigene Darstellung.

8.1.1.5 Diabetes mellitus und Blutungsrisiko

Unter den 501 operierten Patienten konnte, neben der Aufnahmediagnose, bei 17,4 % (n = 87) als weitere Grunderkrankung ein Diabetes mellitus erfasst werden. Das präoperative Blutungsrisiko war bei 16,6 % (n=83) der Patienten erhöht.

8.1.1.6 Leberqualität

Insgesamt 58,9 % der Patienten (n = 295) wiesen präoperativ ein normales Leberparenchym auf. Unter den vorgeschädigten Leberparenchymentrat die Steatosis hepatis mit 9,4 % (n = 47) am häufigsten auf. Bei insgesamt 7 % der Patienten (n = 35) wurde eine bis zu vier Wochen vor der Operation stattgefundenene Chemotherapie analysiert.

Die Verteilung des präoperativen Lebervorzustandes ist in Abbildung 5 dargestellt:

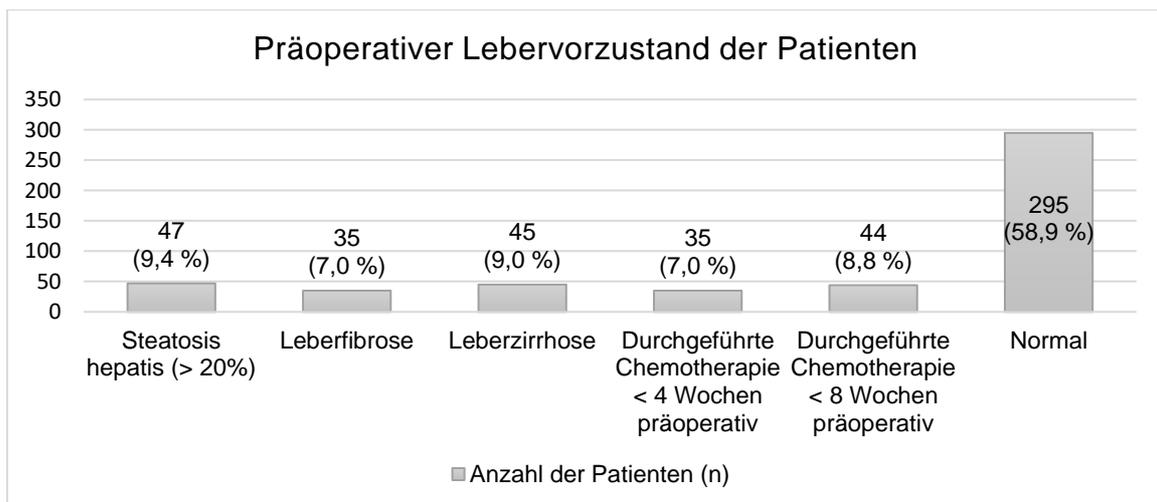


Abbildung 5: Präoperativer Lebervorzustand der Patienten

Quelle: Eigene Darstellung.

8.1.2 Perioperative Risikofaktoren

Die folgenden perioperativen Risikofaktoren wurden untersucht: Art der Leberteilresektion sowie Operationstechniken und -verfahren.

8.1.2.1 Art der Leberteilresektion

Von den 501 erfolgten Leberteilresektionen waren 35,3 % (n = 177) Major-Resektionen und 64,7 % (n = 324) Minor-Resektionen. Bei den Major-Resektionen trat die erweiterte Hemihepatektomie rechts mit einem Gesamtanteil von 14,0 % (n = 70) am häufigsten auf. Unter den Minor-Resektionen wurde am häufigsten die limitierte, atypische, nicht zentrale Resektion mit insgesamt 33,9 % (n = 170) durchgeführt.

Die Arten der Leberteilresektionen sind in Tabelle 8 aufgeführt:

Tabelle 8: Arten der durchgeführten Leberteilresektion

	Art der Leberteilresektion	N (Gesamt)	%
Major-Resektion	Hemihepatektomie rechts	47	9,4
	Hemihepatektomie links	28	5,6
	Erweiterte Hemihepatektomie rechts	70	14,0
	Hemihepatektomie links erweitert	33	6,6
Minor-Resektion	Linkslaterale Resektion	30	6,0
	Ausgehende atypische nicht zentrale Resektion	31	6,2
	Limitierte atypische nicht zentrale Resektion	170	33,9
	Zentrale atypische Resektionen	92	18,4

Quelle: Eigene Darstellung.

8.1.2.2 Operationstechniken und -verfahren

Es wurden 7,4 % (n = 37) laparoskopische und 92,6 % (n = 464) offene Verfahren durchgeführt. Das ALLPS-Verfahren wurde bei 10,4 % (n = 52) der Fälle vollzogen. Insgesamt erhielten 14,0 % (n = 70) der Patienten intraoperativ zusätzlich eine biliodigestive Anastomose.

8.1.3 Postoperative Risikofaktoren

Unter den 501 Patienten, die sich einer Leberteilresektion unterzogen, war die häufigste zu beobachtende postoperative Komplikation mit 14,0 % (n = 70) die Galleleckage. Zudem entwickelten 5,6 % (n = 28) der Patienten eine PHH und 5,0 % (n = 25) ein PHLF.

8.1.4 Postoperative Infektionen nach Clavien-Dindo-Klassifikation

Es entwickelten 163 der Patienten eine postoperative Infektion nach der Leberteileresektion. Für den Beobachtungszeitraum von Juli 2012 bis Dezember 2016 entspricht dies einer mittleren postoperativen Infektionsrate von 32,1 %. Die Infektionen wurden anhand der Clavien-Dindo-Klassifikation systematisch unterteilt.

Die Notwendigkeit einer erweiterten pharmakologischen Behandlung mit anderen als bei Grad 1 erlaubten Medikamenten (Antiemetika, Antipyretika, Analgetika, Diuretika, Elektrolyte), entsprechend Grad 2 der Klassifikation, war mit 17,2 % (n = 86) am häufigsten. Patienten, die über eine medikamentöse Therapie hinaus eine chirurgische, radiologische oder endoskopische Intervention benötigten, entsprechend Schweregrad 3a nach Clavien-Dindo, waren mit 6,6 % (n = 33) am zweithäufigsten betroffen.

Die Verteilung infektiöser Komplikationen nach Clavien-Dindo ist in Tabelle 9 aufgezeigt:

Tabelle 9: Infektiöse Komplikationen nach Clavien-Dindo-Klassifikation

Schweregrade nach Clavien-Dindo	Anzahl (Gesamt)	%
Grad 1	12	2,4
Grad 2	86	17,2
Grad 3a	33	6,6
Grad 3b	20	4,0
Grad 4a	2	0,4
Grad 4b	3	0,6
Grad V	7	1,4

Quelle: Eigene Darstellung.

Die postoperativen Infektionen nach Leberteileresektionen wurden zudem in SSI und Non-SSI unterteilt und anschließend analysiert. Im Rahmen dieser Arbeit konnte im Mittel bei 9,4 % (n = 47) eine postoperative Wundinfektion festgestellt werden. Die Einteilung der Wundinfektionen erfolgte weiterführend anhand der CDC-Klassifikation in drei Schweregrade (siehe Kapitel 7.5). Unter den SSI traten bei den intraabdominellen Infektionen die postoperativen Abszesse mit 2,6 % (n = 13) am

häufigsten auf, gefolgt von Biliomen mit 2,4 % (n = 12) und der Cholangitis mit 2,0 % (n = 10).

Die Abbildung 6 zeigt eine Übersicht über die Verteilung der SSI und Non-SSI nach Leberteilresektion:

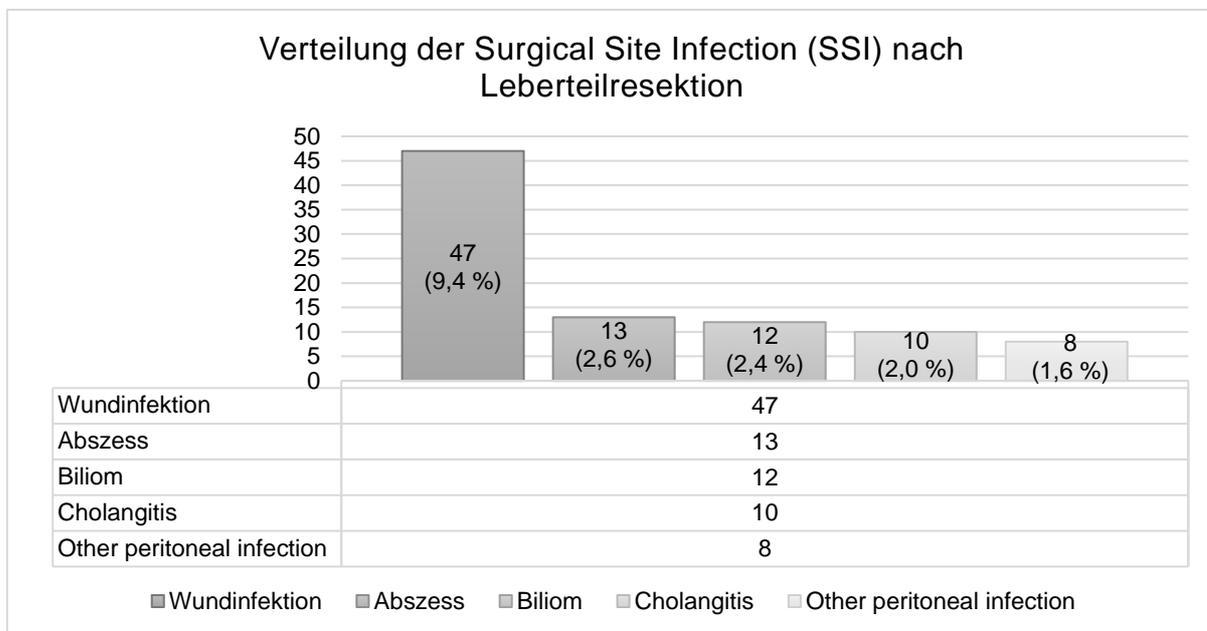


Abbildung 6: Verteilung der SSI nach Leberteilresektion

Quelle: Eigene Darstellung.

Bei den Non-SSI konnten am häufigsten Harnwegsinfektionen mit 5,6 % (n = 28), gefolgt von der Pneumonien 4,2 % (n = 18) und Fieber unklarer Genese 4,0 % (n= 20) festgestellt werden.

Die nachfolgende Abbildung 7 zeigt die Verteilung der Non-SSI nach einer Leberteilresektion:

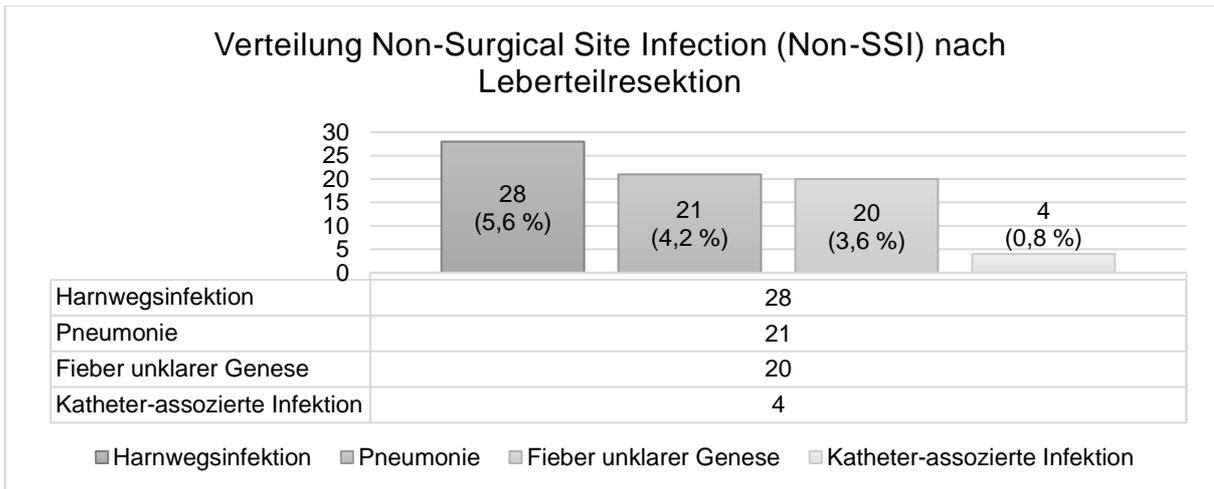


Abbildung 7: Verteilung der Non-SSI nach Leberteilresektion

Quelle: Eigene Darstellung.

8.1.5 Postoperative Wundinfektionen nach CDC-Klassifikation

Die Einteilung der Wundinfektionen wurde nach den in Kapitel 7.5 beschriebenen Kriterien der CDC erfasst. In dem beobachteten Zeitraum lag die mittlere postoperative Wundinfektionsrate bei 9,4 % (n = 47). Unter den postoperativen Wundinfektionen wurde die oberflächliche Wundinfektion (A1) mit 7,0 % (n = 35) am häufigsten beobachtet. Die tiefen Wundinfektionen (A2) traten mit einer Wahrscheinlichkeit von 1,6 % (n = 8) auf und Infektionen von Organen und Körperhöhlen im Operationsgebiet (A3) mit 0,8 % (n = 4).

Eine Übersicht über die Verteilung der Wundinfektionen nach der CDC-Klassifikation zeigt Tabelle 10:

Tabelle 10: Wundinfektionen nach CDC-Klassifikation

Wundinfektion nach CDC-Klassifikation	Anzahl der Patienten (%)
A1	35 (7,0 %)
A2	8 (1,6 %)
A3	4 (0,8 %)

Quelle: Eigene Darstellung.

8.2 Univariate Risikofaktoranalyse

Die univariate Risikofaktoranalyse untersucht alle im Rahmen dieser Arbeit erhobenen Risikofaktoren und deren Einfluss auf die Entstehung postoperativer Infektionen nach einer Leberteilresektion. Es wurden 338 Patienten ohne postoperative Infektion und 163 Patienten mit Infektion, entsprechend der Clavien-Dindo-Klassifikation und CDC-Klassifikation bei Wundinfektionen, untersucht. Die erhobenen Risikofaktoren wurden bis zum Ende des Krankenhausaufenthalts oder bis zum Auftreten einer postoperativen Infektion erfasst.

8.2.1 Patientenbezogene Risikofaktoranalyse

8.2.1.1 *Alter*

Das durchschnittliche Alter der Patienten mit postoperativer Infektion lag bei $59,7 \pm 11,4$ Jahren. Das Auftreten postoperativer Infektionen konnte in der Alterskohorte von 60 – < 75 Jahren mit einem Auftreten von 36,7 % ($n = 85$) am häufigsten beobachtet werden. Die Infektionsrate ist auch bei Personen im Alter von > 75 Jahren im Vergleich zu denen im Alter von 40 – 60 Jahren höher (33,77 % und 28,97 %), jedoch statistisch nicht signifikant ($p = 0,063$). Das Infektionsgeschehen war in der Gruppe der Patienten < 40 Jahren mit einer Wahrscheinlichkeit von 20,41 % ($n = 10$) am niedrigsten. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer postoperativen Infektion in der Altersgruppe von 60 – < 75 Jahren war im Vergleich zu Patienten < 40 Jahren im Schnitt um 25,6 % höher. Für diese Altersgruppe konnte ein signifikanter Unterschied im Vergleich zu jüngeren Patienten unter 40 Jahren mit postoperativer Infektion nachgewiesen werden ($p = 0,017$).

Eine Verteilung der postoperativen Infektionen in Bezug auf das Alter ist in Tabelle 11 dargestellt:

Tabelle 11: Verteilung der postoperativen Infektionen nach Alter

Alter	N (gesamt)	N Infektion	% Infektion	OR	KI 95 %	p-Wert
< 40 Jahre	49	10	20,41			
40 – < 60 Jahre	145	42	28,97	1,812	0,808 – 4,063	0,149
60 – < 75 Jahre	230	85	36,96	2,557	1,182 – 5,530	0,017
> 75 Jahre	77	26	33,77	2,266	0,955 – 7,675	0,063

Quelle: Eigene Darstellung.

8.2.1.2 Geschlecht

Von den 306 männlichen Patienten entwickelten 34,4 % (n= 105) und von den 195 weibliche Patienten 29,7 % (n = 58) eine postoperative Infektion. Das Verhältnis von Männern zu Frauen liegt bei 1,8:1. Diese Verteilung zeigt keinen signifikanten Unterschied für das Auftreten einer postoperativen Infektion zwischen den Geschlechtern (p = 0,267).

8.2.1.3 Body-Mass-Index (BMI)

Der durchschnittliche BMI bei Patienten mit postoperativer Infektion lag bei $24,9 \pm 3,5 \text{ kg/m}^2$. Das Auftreten einer postoperativen Infektion liegt mit einer Wahrscheinlichkeit von 52,6 % (n = 10) in der Adipositas-2 Gruppe nach WHO-Definition am höchsten. Am zweithäufigsten von einer postoperativen Infektion betroffen waren Patienten in der Adipositas-1 Gruppe nach WHO-Definition mit 42,9 % (n = 33).

Im Rahmen dieser Studie konnte ermittelt werden, dass die Adipositas-Gruppen 1 und 2 im Vergleich zu normalgewichtigen Patienten (BMI 30 – < 35, p = 0,011; BMI > 35 (p = 0,024) ein signifikant höheres Auftreten postoperativer Infektionen aufzeigten. Die Wahrscheinlichkeit, eine postoperative Infektion zu entwickeln, war bei der Adipositas-Gruppe 1 durchschnittlich 20 % höher als bei normalgewichtigen Patienten und für die Adipositas-Gruppe 2 im Vergleich zu Normalgewichtigen sogar um 30 % höher.

Bei vier (36,4 %) untergewichtigen Patienten (BMI < 18,5) konnte eine postoperative Infektion festgestellt werden. Untergewichtige Patienten zeigten aber keinen

signifikanten Unterschied für das Auftreten postoperativer Infektionen im Vergleich zu normalgewichtigen Patienten ($p = 0,507$).

Die Verteilung des Auftretens postoperativer Infektion in Bezug auf den BMI wird in Tabelle 14 aufgezeigt:

Tabelle 12: Auftreten postoperativer Infektionen in Bezug auf den BMI

BMI (kg/m ²)	N gesamt	N Infektion	% Infektion	OR	KI 95 %	p-Wert
18,5 – < 25	232	65	28,02 %			
< 18,5	11	4	36,36 %	1,533	0,434 – 5,415	0,507
25 – < 30	162	51	31,48 %	1,233	0,794 – 1,914	0,352
30 – < 35	77	33	42,86 %	2,012	1,177 – 3,439	0,011
> 35	19	10	52,63 %	2,981	1,157 – 7,675	0,024

Quelle: Eigene Darstellung.

8.2.1.4 OP-Indikation

Bei der Erhebung der Indikationen für eine Leberteileresektion wurde in gut- und bösartige Tumore unterschieden. Als Referenzkategorie wurden die Hämangiome und FNH mit dem geringsten Auftreten (13,6 %, $n = 3$) einer postoperativen Infektion herangezogen. Bei Gallengangserkrankungen, die den gutartigen Erkrankungen zugeordnet wurden, konnten die häufigsten postoperativen Infektionen mit 55,0 % ($n = 11$) beobachtet werden. Das Risiko einer postoperativen Infektion im Vergleich zur Referenzgruppe war hierbei signifikant erhöht ($p = 0,008$).

Für Patienten ($n = 14$), die sich aufgrund einer Lebendspende einer Leberteileresektion unterzogen, konnte keine postoperative Infektion beobachtet werden. Ein signifikant geringeres Risiko für das Auftreten einer postoperativen Infektion im Vergleich zur Referenzgruppe konnte allerdings nicht festgestellt werden ($p = 0,999$).

Die Verteilung postoperativer Infektionen in Bezug auf benigne Indikationen für eine Leberteilresektion sind in Tabelle 13 aufgeführt:

Tabelle 13: Postoperative Infektionen in Bezug auf benigne Indikationen für eine Leberteilresektion

OP-Indikation	N total	N Infekt	% Infekt	OR	KI 95%	p-Wert
Hämangiom/FNH	22	3	13,64 %			
Adenome	16	6	37,50 %	3,800	0,780 – 18,511	0,098
andere gutartige Tumoren	20	4	20,00 %	1,583	0,308 – 8,146	0,582
Andere	6	3	50,00 %	3,167	0,392 – 25,576	0,279
Lebendspende	14	0	0,00 %	0,000	0,000	0,999
Andere Gallengangserkrankungen	20	11	55,00 %	7,741	1,722 – 34,792	0,008

Quelle: Eigene Darstellung.

Unter den malignen OP-Indikationen konnte bei biliären Erkrankungen das höchste Auftreten postoperativer Infektionen festgestellt werden. Bei Patienten mit extrahepatischen Cholangiokarzinom (EHCC) wurde bei 55,9 % (n = 19) und Patienten mit Gallenblasenkarzinom (GBCA) bei 50 % (n = 4) eine postoperative Infektion beobachtet. Es bestand ebenfalls ein signifikanter Unterschied zur Referenzgruppe (EHCC: p = 0,003; GBCA: p = 0,050). Unter den nicht-biliären Erkrankungen konnte kein signifikant erhöhtes Risiko für eine postoperative Infektion festgestellt werden.

Eine Übersicht über die Verteilung postoperativer Infektionen mit den malignen Indikationen ist in Tabelle 14 veranschaulicht:

Tabelle 14: Maligne Indikationen für eine Leberteilresektion

OP-Indikation	N total	N Infekt	% Infekt	OR	KI 95 %	p-Wert
KRLM	162	59	36,42 %	3,532	1,003 – 12,443	0,050
HCC	107	32	29,91 %	2,702	0,747 – 9,778	0,130
andere Malignome	43	7	16,28 %	1,231	0,285 – 5,315	0,780

IHCC	49	15	30,61 %	2,794	0,717 – 10,895	0,139
EHCC	34	19	55,88 %	8,022	1,001 – 40,071	0,003
GBCA	8	4	50,00 %	6,333	1,001 – 40,071	0,050

Quelle: Eigene Darstellung.

8.2.1.5 Leberqualität

Es konnten verschiedene Leberparenchymqualitäten beobachtet werden. Das Ausmaß der Fibrose erfolgte nach den Desmet-Kriterien, wie in Kapitel 7.6 erläutert. Zudem wurde eine Chemotherapie innerhalb 4 Wochen vor der Operation und eine Steatose > 20 % erhoben. Bei Patienten mit vorgeschädigtem Leberparenchym konnte bei der Leberfibrose (F1 – F3) mit 51,4 % (n = 18) am häufigsten eine postoperative Infektion festgestellt werden. Das Risiko hierfür war bei Patienten mit Leberfibrose im Vergleich zu Patienten mit normalen Leberparenchym im Durchschnitt um 26,2 % erhöht. Bei Patienten mit Leberfibrose bestand im Vergleich zu Patienten mit normalen Leberparenchym (p = 0,008) ein signifikant erhöhtes Risiko, eine postoperative Infektion zu entwickeln.

Patienten mit Zirrhose (F4) hatten ein geringeres Risiko als Patienten mit Fibrose, eine postoperative Infektion zu entwickeln, aber ein höheres als diejenigen mit normalem Lebervorzustand (F0). Dies wird durch ein niedrigeres Odds Ratio (OR = 1,116) und einen höheren p-Wert von 0,752 angezeigt, was darauf hindeutet, dass diese Beobachtung statistisch nicht signifikant ist. Patienten mit Steatose von mehr als 20 % hatten ein ähnliches Risiko, eine postoperative Infektion zu entwickeln, wie diejenigen mit normalem Lebervorzustand (F0). Dies wird durch ein OR = 1,158 und einen p-Wert = 0,664 angezeigt, die jeweils in der Nähe des Wertes für diejenigen mit normalem Lebervorzustand liegen.

Eine präoperative Chemotherapie innerhalb von 4 Wochen vor dem Eingriff zeigt ebenfalls eine erhöhte postoperative Infektionsrate mit 40,00 % (n = 14). Ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit normalem Lebervorzustand bestand allerdings nicht (p = 0,304).

Die Verteilung postoperativer Infektionen in Bezug auf den Lebervorzustand ist in Tabelle 15 abgebildet:

Tabelle 15: Verteilung postoperativer Infektionen in Bezug auf den Lebervorzustand

Lebervorzu- stand	N total	N Infekt	% Infekt	OR	Konfidenz- intervall 95 %	p-Wert
Normal (F0)	295	87	29,49 %			
Fibrose (F1 – 3)	35	18	51,43 %	2,616	1,287 – 5,316	0,008
Zirrhose (F4)	45	14	31,11 %	1,116	0,566 – 2,201	0,752
Steatose >20 %	47	15	31,91 %	1,158	0,597 – 2,247	0,664
Chemotherapie innerhalb 4 Wo- chen präopera- tiv	35	14	40,00 %	1,447	0,716 – 2,925	0,304

Quelle: Eigene Darstellung.

8.2.1.6 Weitere patientenbezogene Risikofaktoren

Bei Patienten mit bereits vorkannter Infektionsquelle im Sinne einer präoperativ erfolgten oder vorbestehenden ERCP, PTCD, Fistel oder Abszess war das Infektionsrisiko für Patienten mit 58,2 % (n = 32) deutlich erhöht. Die Wahrscheinlichkeit im Vergleich zur Patientenkohorte ohne anderweitige Infektionsquellen war im Durchschnitt 34,2 % signifikant erhöht (p = 0,000). Bei Patienten mit Diabetes mellitus 35,6 % (n = 31) und präoperativ erhöhtem Blutungsrisiko 33,7 % (n = 28) war in dieser Studie kein signifikanter Unterschied (Diabetes mellitus: p = 0,443; Blutungsrisiko: p = 0,733) im Vergleich zu Patienten ohne jeweiliges Merkmal nachweisbar.

Die Tabelle 16 zeigt eine Übersicht der postoperativen Infektionen in Bezug auf weitere patientenbezogene Risikofaktoren:

Tabelle 16: Übersicht über weitere patientenbezogene Infektionen in Bezug auf perioperative Risikofaktoren

Patientenbezogener Risikofaktor	N ge- samt	N Infek- tion	% Infek- tion	OR	KI 95 %	p-Wert
Blutungsrisiko (ASS, Thrombozyten < 100.000/Mikroliter, Quick 50 %)	83	28	33,7 %	1,091	0,662 – 1,798	0,733

ERCP, PTCD, Fisteln, Abszess	55	32	58,2 %	3,419	1,927 – 6,067	–	0,000
Diabetes mellitus	87	31	35,6 %	1,209	0,744 – 1,965	–	0,443

Quelle: Eigene Darstellung.

8.2.2 Perioperative Risikofaktoranalyse

8.2.2.1 Art der Leberteileresektion

Unter den Major-Resektionen wurde bei der erweiterten Hemihepatektomie rechts bei 44,3 % (n = 31) eine postoperative Infektion beobachtet. Die Wahrscheinlichkeit einer postoperativen Infektion war im Vergleich zur Referenzgruppe um 39,7 % signifikant erhöht (p = 0,011). Unter den Minor-Resektionen wurden postoperative Infektionen am häufigsten bei Patienten mit zentraler Resektion 38,5 % (n = 31) erfasst. Ein signifikant erhöhtes Auftreten postoperativer Infektion bei Minor-Resektionen bestand nicht.

Die weitere Verteilung postoperativer Infektionen nach Art der Leberteileresektion sind in Tabelle 17 aufgeführt:

Tabelle 17: Verteilung postoperativen Infektionen nach Art der Leberteileresektion

Art der Leberresektion	N gesamt	N Infektion	% Infektion	OR	KI 95 %	p-Wert
Linkslaterale Resektion	30	5	16,7 %			
Hemihepatektomie rechts	47	17	36,2 %	2,581	0,830 – 8,021	0,101
Hemihepatektomie links	28	11	39,3 %	2,778	0,810 – 9,529	0,104
Erweiterte Hemihepatektomie rechts	70	31	44,3 %	3,974	1,364 – 11,584	0,011
Erweiterte Hemihepatektomie links	33	11	33,3 %	2,500	0,751 – 8,320	0,135
Atypische Resektion > 3 Läsionen	31	10	32,3 %	2,381	0,703 – 8,067	0,164
Atypische Resektion < 4 Läsionen	170	47	27,7 %	1,911	0,691 – 5,284	0,212
Zentrale Resektion	92	31	38,5 %	1,245	0,684 – 2,265	0,473

Quelle: Eigene Darstellung.

8.2.2.2 Operationstechniken und -verfahren

Insgesamt 37 Patienten unterzogen sich einer laparoskopischen Leberteile resektion. Davon entwickelten sechs Patienten eine Infektion (16,22 %). Die OR für die Entwicklung einer Infektion nach laparoskopischen Eingriffen im Vergleich zu offenen Verfahren beträgt 0,386. Das bedeutet, dass laparoskopische Eingriffe im Vergleich zur Referenzgruppe eine signifikant ($p = 0,037$) geringere Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer postoperativen Infektion vorweisen.

Bei insgesamt 70 Patienten wurde zusätzlich eine BDA durchgeführt. Hierbei entwickelten 62,86 % der Patienten eine Infektion ($n = 44$). Das Risiko für die Entwicklung einer postoperativen Infektion war bei diesen Patienten um 45,42 % höher als bei Patienten ohne zusätzliche BDA. Das 95%-ige Konfidenzintervall für die Odds Ratio beträgt [2,675, 7,710] und der p-Wert beträgt 0,000. Das bedeutet, dass das Ergebnis auf dem 5%-Niveau statistisch signifikant ist.

Das ALPPS-Verfahren wurde bei 52 Patienten angewandt. Es entwickelten 20 Patienten eine Infektion (38,46 %). Hierbei konnte kein signifikant erhöhtes Risiko ($p = 0,473$) für die Entstehung einer postoperativen Infektion im Vergleich zu anderen Operationsverfahren festgestellt werden.

8.2.3 Postoperative Risikofaktoren

Es wurden drei weitere postoperative Komplikationen untersucht: PHH, PHLF und Galleleckage. Unter diesen postoperativen Komplikationen trat bei der Galleleckage in 70,0 % ($n = 36$) der Fälle zusätzlich eine postoperative Infektion auf. Somit ist die postoperative Infektionsrate bei der Galleleckage am höchsten. Bei dem PHLF konnte mit 56,0 % ($n = 14$) und PHH mit 53,6 % ($n = 15$) ebenfalls ein erhöhtes Infektionsrisiko im Vergleich zu Patienten ohne postoperative Komplikationen beobachtet werden. Das Risiko einer postoperativen Infektion bei Patienten mit zusätzlicher Galleleckage war mit 66,5 % deutlich höher als bei Patienten ohne Galleleckage. Für jede der postoperativen Komplikationen konnte ein signifikant erhöhtes Risiko für die Entstehung einer postoperativen Infektion im Vergleich zu Patienten ohne postoperative Komplikation (PHH: $p = 0,015$; PHLF: $p = 0,012$; Galleleckage: $p = 0,000$) ermittelt werden.

Die Tabelle 18 veranschaulicht das postoperative Infektionsrisiko bei Patienten mit zusätzlichem postoperativen Risikofaktor:

Tabelle 18: Postoperative Infektionen in Bezug auf postoperative Risikofaktoren

Postoperativer Risikofaktor	N gesamt	N Infektion	% Infektion	OR	KI 95 %	p-Wert
PHH	28	15	53,6 %	2,584	1,199 – 5,570	0,015
PHLF	25	14	56,0 %	2,848	1,263 – 6,424	0,012
Galleleckage	70	49	70,0 %	6,646	3,816 – 11,573	0,000

Quelle: Eigene Darstellung.

8.3 Multivariate Risikofaktoranalyse

Inwiefern sich die ermittelten Risikofaktoren aus der univariaten Analyse unabhängig voneinander auf die Entstehung postoperativer Infektionen auswirken, wurde anhand einer multivariaten Vorwärts-Regressionsanalyse mit Angabe der Odds-Ratio ermittelt. Dabei konnte als unabhängiger, präoperativer, signifikanter Risikofaktor für die Entwicklung einer postoperativen Infektion nach Leberteilresektion eine Adipositas ($\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$) festgestellt werden. Intraoperativ wurde zusätzlich die Anlage einer biliodigestiven Anastomose als unabhängiger signifikanter Risikofaktor ermittelt. Als postoperativer, unabhängiger, signifikanter Risikofaktor erwies sich die Galleleckage.

Unter den untersuchten Patienten hatten diejenigen, die einen BMI von $30 - < 35 \text{ kg/m}^2$ aufwiesen, ein höheres Risiko für die Entstehung einer postoperativen Infektion als diejenigen mit einem niedrigeren BMI. Dies wird durch ein höheres OR (3,354) und einen niedrigeren p-Wert (0,001) angezeigt, was darauf hindeutet, dass diese Beobachtung statistisch signifikant ist. Diejenigen Patienten, die einen BMI von $> 35 \text{ kg/m}^2$ aufwiesen, hatten ein ähnlich hohes Risiko eine Infektion zu entwickeln, wie diejenigen mit einem BMI von $30 - < 35 \text{ kg/m}^2$. Dies wird durch ein OR = 3,835 und einen p-Wert = 0,025 angezeigt, die jeweils in der Nähe des Wertes für diejenigen mit einem BMI von $30 - < 35 \text{ kg/m}^2$ liegen.

Patienten mit BDA hatten ein deutlich höheres Risiko für eine postoperative Infektion als diejenigen ohne BDA. Dies wird durch ein höheres OR (7,615) und einen niedrigeren p-Wert (0,000) angezeigt, was zeigt, dass diese Beobachtung statistisch signifikant ist.

Unter den postoperativen Risikofaktoren konnte die Galleleckage als unabhängiger, signifikanter Risikofaktor analysiert werden ($p = 0,000$). Patienten mit einer nachgewiesenen Galleleckage hatten eine etwa 7,6-fach höhere Wahrscheinlichkeit eine postoperative Infektion zu entwickeln ($OR = 7,597$) als Patienten ohne Galleleckage.

Es ist abschließend anzumerken, dass sich für die Durchführung einer multivariaten Analyse der Risikofaktoren für die Entstehung postoperativer Wundinfektionen aufgrund der geringeren Fallzahlen kein valides statistisches Modell erstellen lässt.

Die Ergebnisse der multivariaten Analyse der Risikofaktoren für die Entstehung einer postoperativen Infektion sind in Tabelle 19 dargestellt:

Tabelle 19: Ergebnisse der multivariaten Analyse der Risikofaktoren für die Entstehung postoperativer Infektionen nach Leberteilresektion

Risikofaktor	OR	KI 95 %	p-Wert
BMI 30 – < 35 kg/m ²	3,354	1,686 – 6,672	0,001
BMI > 35 kg/m ²	3,835	1,180 – 12,468	0,025
BDA	7,615	2,625 – 22,093	0,000
Galleleckage	7,597	3,890 – 14,838	0,000

Quelle: Eigene Darstellung.

8.4 Folgen einer postoperativen Infektion auf die Krankenhausverweildauer

Die Folgen einer postoperativen Infektion wurden unter anderem anhand der LOS dargestellt. Im Mittel konnten Patienten nach erfolgter Leberteilresektion nach 13,6 Tagen entlassen werden. Bei Patienten ohne jegliche infektiöse Komplikation konnte im Durchschnitt bereits sogar nach 10,5 Tagen postoperativ die Entlassung erfolgen. Unter allen Patienten mit infektiöser Komplikation wurde hingegen eine durchschnittlich fast doppelt so hohe LOS von 20,2 Tagen festgestellt. Unter den Patienten mit infektiöser Komplikation konnte die längste durchschnittliche LOS mit

27,9 Tagen bei Patienten mit intraabdominaler Infektion, gefolgt von Patienten mit Wundinfektionen (25,0 Tage) und der Gruppe mit Non-SSI (18,3 Tage) beobachtet werden.

Eine Übersicht über die Verteilung der Krankenhausverweildauer mit den jeweils unterschiedlichen, infektiösen Komplikationen ist in Abbildung 8 dargestellt:

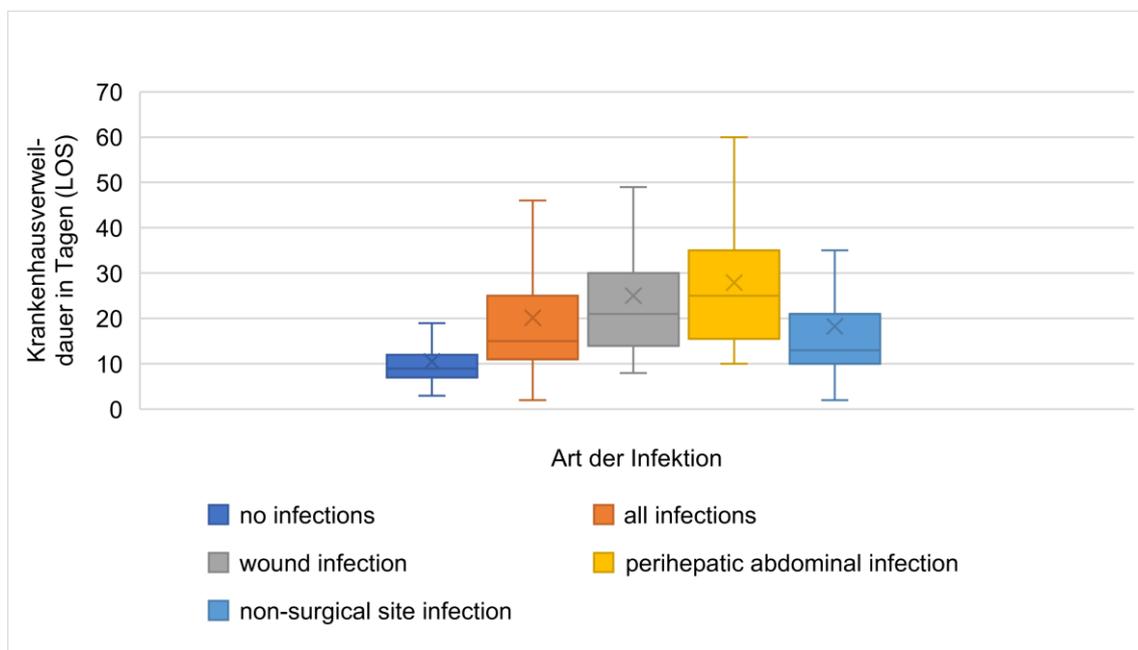


Abbildung 8: Boxplot von LOS zum Vergleich der Infektionsarten

Quelle: Eigene Darstellung.

Die Unterteilung der LOS bei Patienten mit postoperativer Wundinfektion erfolgte nochmals nach Einteilung der CDC-Klassifikation A1 – A3: Die postoperative Liegedauer für Patienten mit einer oberflächlichen Wundinfektion lag bei 22,1 Tagen. Für Patienten mit tiefen Wundinfektionen bei 38,5 Tagen. Diejenigen Patienten, die eine schwere Wundinfektion aufwiesen (A 3), hatten eine durchschnittliche LOS von 23,25 Tagen. Diese Liegedauer ist kürzer als bei denjenigen mit mittelschwerer Wundinfektion (A 2), aber immer noch deutlich höher als diejenigen ohne postoperative Wundinfektion.

Für alle Patienten mit postoperativer Wundinfektion ließ sich demnach eine signifikant erhöhte Liegedauer im Vergleich zu Patienten ohne postoperativer Wundinfektion nachweisen ($p < 0,001$).

In Tabelle 20 ist die LOS für Patienten mit und ohne postoperative Wundinfektion abgebildet. Die Einteilung der Wundinfektion erfolgte nach CDC-Klassifikation:

Tabelle 20: Wundinfektion nach Schweregrade (CDC-Klassifikation) und Durchschnittliche LOS

Wundinfektion Schweregrad nach CDC	N Gesamt	Durchschnittliche LOS in Tagen
0	453	12,4
1	35	22,1
2	8	38,5
3	4	23,3
alle	501	13,6

Quelle: Eigene Darstellung.

8.5 Mortalitätsrate

Im Beobachtungszeitraum sind 13 Patienten verstorben. Dies entspricht einer Mortalitätsrate von 2,6 %. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass es sich um die 90-Tage-Mortalität handelt und Todesfälle außerhalb der Klinik nicht berücksichtigt wurden. Bei 1,4 % (n = 7) der Patienten wurde eine infektiöse Komplikation als Todesursache festgestellt. Unter den Patienten mit infektiösen Komplikationen verstarben fünf nach einer Sepsis, ein Patient aufgrund einer fulminanten Aspirationspneumonie und ein weiterer Patient an den Folgen einer Cholangitis. Die nicht infektionsassoziierten Todesfälle sind bei drei Patienten auf ein PHLF zurückzuführen und jeweils ein Patient verstarb aufgrund einer PHH, BDA-Insuffizienz und eines kardiogenen Schocks.

9. Diskussion

9.1 Methodendiskussion

Für eine systematische Analyse postoperativer Infektionen benötigt es eine genaue und allgemein anerkannte Definition der Infektionen und deren Schweregrade. Dies ist die Voraussetzung, um die Vergleichbarkeit mit der vorhandenen Literatur zu ermöglichen.

Eine Möglichkeit der Klassifizierung postoperativer Komplikationen bietet die *Clavien-Dindo-Klassifikation* (2004), wie in Kapitel 7.5 erläutert. Diese Klassifikation wurde 1992 erstmals eingeführt (Clavien et al. 1992) und 2004 modifiziert (Dindo et al. 2004). Die modifizierte Klassifikation, wie sie in dieser Arbeit verwendet wurde, beinhaltet eine genauere Graduierung unter der Berücksichtigung von lebensbedrohlichen Komplikationen und möglichen Langzeitschäden. Kein Kriterium zur Klassifizierung stellt die Krankenhausverweildauer dar. Die Clavien-Dindo-Klassifikation für postoperative Komplikationen ist in der Chirurgie international anerkannt und hat einen hohen Stellenwert (Clavien et al. 2009).

Im Bereich der Leberteilresektion existieren bislang nur wenige Publikationen, die die Clavien-Dindo-Klassifikation für postoperative Infektionen anwenden (Farid et al. 2010, Pessaux et al. 2013, Ruan 2015, Yang et al. 2019). Grundsätzlich ist aber festzuhalten, dass nur einige wenige leberspezifische Klassifikationen chirurgischer Komplikationen nach Leberteilresektion existieren. Die ISGLS erarbeitete ein einheitliches Klassifikationssystem für das PHLF (Rahbari et al. 2011c), Galleleckage (Koch et al. 2011) und PHH (Rahbari et al. 2011b). Dabei bislang nicht einheitlich definiert ist das Auftreten postoperativer infektiöser Komplikationen nach Leberteilresektionen. Eine Möglichkeit zur Klassifikation postoperativer Wundinfektionen und Pneumonien nach Leberteilresektion bietet Ishii (2014), die jedoch aufgrund ihrer bislang unzureichenden Popularität im Rahmen dieser Arbeit nicht verwendet wurde.

Die im Rahmen dieser Arbeit verwendete Clavien-Dindo-Klassifikation ist nicht leberspezifisch, bietet aber eine verständliche und objektive Klassifikation. Nach Clavien-Dindo ist jede Abweichung vom normalen operativen Verlauf eine

„Komplikation“ und wird nach entsprechender Therapie einem Klassifikationsgrad zugeordnet. Die Grad 1 Komplikationen schließen selbst geringfügige Abweichungen vom gewünschten postoperativen Prozedere ein und werden hierbei miterfasst. Das Resultat ist meist eine sehr hohe Gesamtkomplikationsrate, weshalb die Interpretation und Vergleichbarkeit der Ergebnisse besonders bedacht erfolgen muss.

Die Komplikationen nach Leberteilresektionen unterscheiden sich stark von anderen chirurgischen Eingriffen, da aufgrund der eingeschränkten postoperativen Leberfunktion in der Regel schwerwiegendere Komplikationen auftreten (Ishii 2014). Die große Schwankungsbreite der Infektionsraten nach Leberteilresektionen in der Literatur ist auf den fehlenden Konsens hinsichtlich der Definitionen und der Klassifizierung von infektiösen Komplikationen nach einer Leberteilresektion zurückzuführen. Neben den bisher einheitlichen Klassifikationssystemen für das PHLF, Galleleakage und PHH ist also ein allgemein anerkanntes Klassifikationssystem postoperativer Infektionen nach Leberteilresektionen notwendig, um eine bessere Vergleichbarkeit einzelner Studien zukünftig zu ermöglichen und Rückschlüsse für den klinischen Alltag zu schließen.

Die postoperativen Wundinfektionen wurden in dieser Arbeit nochmals gesondert analysiert, da die bisherigen, sehr heterogenen Forschungsergebnisse zu postoperativen Wundinfektionen nach Leberteilresektion nur wenige Rückschlüsse über die tatsächliche Prävalenz erlauben. Die systematische Einteilung der postoperativen Wundinfektionen erfolgte anhand der *Kriterien der CDC*, wie in Kapitel 7.5 dargestellt. Die Anwendung dieser Klassifikation erfolgte bereits in den 70er Jahren mit stetiger Weiterentwicklung bis zur heute gültigen Version. Der Nachweis einer postoperativen Wundinfektion erfolgt anhand klinischer, laborchemischer, bildgebender und mikrobiologischer Verfahren oder der Diagnose des behandelnden Arztes (Adelmund 2018). Die CDC-Klassifikationen sind die global am häufigsten verwendeten Kriterien zur Erfassung postoperativer Wundinfektionen und werden neben der Inzidenzbestimmung auch für nationale Infektionserfassungssysteme zahlreicher Länder wie z. B. Deutschland (NRZ), USA (NHSN) und der Schweiz (SWISSNOSO) angewendet. Des Weiteren ist diese in der weltweiten Erfassung von nosokomialen Infektionen von dem International Nosocomial Infection Control

Consortium (INICC) etabliert (Rosenthal et al. 2012, Russo et al. 2022, Surveillance von nosokomialen Infektionen 2020, Troillet et al. 2017).

Im Bereich der Leberteilresektionen erfolgt die Einteilung postoperativer Wundinfektionen bei einer Vielzahl an Publikationen anhand der CDC-Klassifikation. In Anbetracht der sehr geläufigen, weltweiten Verwendung dieser Klassifikation sind die Ergebnisse dieser Arbeit sehr gut mit denen anderer vergleichbar.

Tabelle 21: Übersicht über Publikationen mit angewandter CDC-Klassifikation

Autor	Land	WI-Definitionen	Studien-design	Fälle	WI-Inzidenz (%)
Togo et al. (2007)	Japan	CDC	retrospektiv	313	1,5 %
Kobayashi et al. (2009)	Japan	CDC	retrospektiv	405	5,8 %
Okabayashi et al. (2009)	Japan	CDC + NNISS	retrospektiv	152	14,5 %
Harimoto et al. (2011)	Japan	CDC	prospektiv	125	13,6 %
Moreno Elola-Olaso et al. 2012	USA	National Surgical Quality Improvement Program (NSQIP)	retrospektiv	2332	11,5 %
Nakahira et al. (2013)	Japan	CDC	Prospektiv gesammelt und retrospektiv ausgewertet	911	12,8 % – 41,9 %
Sadamori et al. (2013)	Japan	National nosocomial infections surveillance system (NNISS) + Clavien-Dindo	retrospektiv	359	8,6 %
Yoshimura et al. (2014)	Japan	CDC	retrospektiv	296	1,1 %
Kurmman et al. (2014)	Schweiz	CDC	retrospektiv	116	29,3 %

Sciletta et al. (2014)	Italien	Clavien-Dindo + CDC	retrospektiv	181	31,7 %
Kokudo et al. (2015)	Schweiz	CDC	retrospektiv	226	1,8 – 12,8 %
Martin, vorliegende Studie	Deutschland	CDC	retrospektiv	501	9,4 %

Quelle: Eigene Darstellung.

Der *Beobachtungszeitraum* dieser Studie erfolgte nach der Primäroperation für die gesamte Dauer des Krankenhausaufenthaltes bis zum Auftreten einer Infektion oder Entlassung oder Tod des Patienten. Nach der Krankenhausentlassung erfolgte keine weitere Beobachtung der Patienten (Post-Discharge-Surveillance). Bei der Analyse anderer Studien zu infektiösen Komplikationen nach Leberteilresektionen konnten teilweise keine genauen Angaben zum Beobachtungszeitraum gefunden werden bzw. war dieser nicht einheitlich (Pessaux et al. 2013, Yang et al. 2019). Für die Analyse der postoperativen Wundinfektionen nach Leberteilresektion war der Beobachtungszeitraum weitestgehend übereinstimmend mit den CDC-Kriterien 30 Tage (Kobayashi et al. 2009, Kokudo et al. 2015, Kurmann et al. 2014, Okabayashi et al. 2009, Moreno Elola-Olaso et al. 2012, Nakahira et al. 2013, Togo et al. 2008, Yoshimura et al. 2003). In anderen chirurgischen Bereichen, insbesondere mit typischerweise kurzer postoperativer Krankenhausverweildauer wie beispielsweise bei der Appendektomie, wurde ein deutlich höheres Auftreten postoperativer Infektionsraten für den Beobachtungszeitraum nach der Krankenhausentlassung festgestellt (Manniën et al. 2006, Reilly et al. 2006).

Eine Beobachtung über den Krankenhausaufenthalt hinaus wurde im Bereich der Leberteilresektion lediglich bei Kokudo et al. (2015) und Moreno Elola-Olaso et al. (2012) durchgeführt. Hierbei wurde allerdings keine Erhöhung der postoperativen Wundinfektionsraten aufgrund der Post-Discharge-Surveillance beschrieben. Eine Post-Discharge-Surveillance nach Leberteilresektionen erscheint aufgrund einer allgemein längeren postoperativen Krankenhausverweildauer keinen wesentlichen Einfluss auf die Infektionsraten zu nehmen. Ruan et al. (2015) bekräftigen dies, wobei nach 1-2 Wochen postoperativ das höchste Auftreten postoperativer Infektionen festgestellt werden konnte. Im Rahmen dieser Arbeit war die Beobachtung nach der

Entlassung der Patienten aufgrund der retrospektiven Datenerhebung nicht möglich.

Neben den Klassifikationen und dem Beobachtungszeitraum muss auch die *Datenerhebung* kritisch diskutiert werden. Im Rahmen dieser Arbeit wurden 501 demographische, klinische und radiologische Patientendaten retrospektiv gesammelt und analysiert. Die Erfassung dieser Daten ist dabei maßgeblich von der Qualität und Quantität der Patientenakten sowie den Dokumentationen der jeweiligen Klinik abhängig. Trotz dieser Abhängigkeit und der möglichen Fehleranfälligkeit bei unvollständigen Daten, ermöglicht die retrospektive Erhebung und Analyse in vergleichsweise kurzer Zeit eine Erfassung von vielen Patientendaten über einen langen Beobachtungszeitraum. Die große Anzahl an erhobenen Patientendaten beugt statistischen Verzerrungen oder Zufallseffekten vor (Gastmeier et al. 2012). Dennoch ist anzumerken, dass mögliche statistische Fehler aufgrund der uneinheitlichen oder fehlenden Dokumentation nicht auszuschließen sind (Peel et al. 2011). Auch die Erhebung der Daten erfolgte durch ein Sichten der Patientenakten vom Verfasser dieser Arbeit und nicht durch den Operateur oder das behandelnde Personal. Trotz dieser Legitimation in Bezug auf die Erhebung der Daten weisen Cardo et al. (1993) sowie Haley et al. (1980) nach, dass eine retrospektive Analyse im Vergleich zu prospektiv ausgewerteten Daten eine geringere Sensitivität und Spezifität aufweist. Die Validität der Ergebnisse ist gleichwertig, weshalb sich Autoren anderer Studien ebenfalls vorwiegend für ein retrospektives Studiendesign entschieden (siehe Tabelle 21).

9.2 Ergebnisdiskussion

Dieses Kapitel fasst die Risikofaktoren für die Entstehung postoperativer Infektionen nach einer Leberteilresektion zusammen. Der Aufbau der Unterkapitel orientiert sich dabei an den Fragestellungen dieser Arbeit.

9.2.1 Inzidenzen und Schweregrade postoperativer Infektionen nach Clavien-Dindo-Klassifikation

Postoperative Infektionen treten in der Allgemeinchirurgie mit einer Wahrscheinlichkeit > 20 % auf (Hirokawa et al. 2013, Kassin et al. 2012, Wu et al. 1998). Die

Wahrscheinlichkeit hängt zwar von der Art des Eingriffs sowie den vorhandenen perioperativen Risikofaktoren jedes einzelnen Patienten ab, dennoch verdeutlicht diese hohe Zahl die Relevanz, sich diesem Thema zu widmen.

Die Leberteilresektion ist ein komplexes operatives Verfahren, das sich durch eine lange Operationsdauer sowie große intraoperative Blutverluste kennzeichnet (Fong et al. 1996). Obwohl sich sowohl das klinische Wissen sowie der technologische Fortschritt verbessert haben, sind postoperative Infektionen nach wie vor eine der Hauptkomplikationen nach Leberteilresektionen (Erdogan et al. 2008). Mit Infektionsraten zwischen 3,9 – 34 % variieren die vorhandenen Erkenntnisse stark und erlauben nur wenige Rückschlüsse über die tatsächliche Inzidenz postoperativer Infektionen nach Leberteilresektionen (Chacon et al. 2019, Pessaux et al. 2013, Ruan 2015, Tang et al. 2017, Togo et al. 2007, Wei et al. 2022, Yang et al. 2019, Zhou et al. 2016).

Im Rahmen dieser Arbeit entwickelten 163 Patienten eine postoperative Infektion nach der Leberteilresektion (Infektionsrate = 32,1 %). Dieser Wert liegt im oberen Bereich der im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Studien. Dies kann unter anderem dadurch erklärt werden, dass das untersuchte Patientenkollektiv eine hohe Grundmorbidity vorweist. Das UKE ist zudem ein universitäres Leberzentrum mit entsprechendem Fokus auf komplexe leberchirurgische Eingriffe. So befinden sich entsprechend auch in diesem untersuchten Patientenkollektiv komplizierte, leberchirurgische Eingriffe mit möglicherweise höherem Risiko für das Auftreten postoperativer Infektionen.

In der untersuchten Fachliteratur wurde die *postoperative Pneumonie* als die am häufigsten aufgetretene Non-SSI nach einer Leberteilresektion nachgewiesen (Mathur et al. 2010, Nobili et al. 2012, Pessaux et al. 2013, Schroeder et al. 2006, Zhou et al. 2016). Die Infektionsrate liegt bei diesen Studien zwischen 9,2 – 13 % (Ebd.). In dieser Arbeit ist die postoperative Pneumonie die zweithäufigste Non-SSI mit einer Infektionsrate von 4,2 %. Eine Interpretation dieser Erkenntnis ist aufgrund der bislang fehlenden einheitlichen Definition einer postoperativen Pneumonie schwer vorzunehmen. Aus diesem Grund ist eine nach Leberteilresektion

anerkannte Klassifizierung, wie sie bereits unter anderem bei der Galleleckage besteht, dringend notwendig.

Die am häufigsten nachgewiesene Non-SSI ist in dieser Studie die *Harnwegsinfektion*. Bei insgesamt 28 der 501 untersuchten Patienten konnte eine solche nachgewiesen werden. Dieser Anteil kann durch die lange postoperative Krankenhausverweildauer von durchschnittlich 13,6 Tagen nach einer Leberteilresektion erklärt werden, bei der Patienten häufiger über einen langen Zeitraum bettlägerig mit einliegendem Katheter behandelt wurden.

Eine weitere, häufig auftretende postoperative Infektion ist die *intraabdominelle Infektion*. Mit einem Auftreten von ca. 9 % verursachen diese eine Verschlechterung des Langzeitüberlebens für Patienten mit KRLM sowie HCC (Alonso et al. 2015, Sadamori et al. 2010, Tang et al. 2017). In dieser Arbeit wurden bei 8,6 % der Patienten entweder ein Abszess, ein Biliom, eine peritoneale Infektion oder eine Cholangitis nachgewiesen. Diese Ergebnisse decken sich somit mit den bereits bestehenden Erkenntnissen über das Auftreten intraabdomineller Infektionen.

Um die therapeutischen Konsequenzen abzuleiten, wurden die nachgewiesenen Infektionen nach Clavien-Dindo in Schweregrade klassifiziert. Der am häufigsten aufgetretene Schweregrad war mit 17,2 % (86 Patienten) der Grad 2. Nach Definition des Schweregrades lässt sich die „Notwendigkeit pharmakologischer Behandlung mit anderen als bei Grad I erlaubten Medikamenten“ (zit. nach Dindo et al. 2004) ableiten. Hiermit handelt es sich meist um antibiotische Therapien, die insbesondere aufgrund der steigenden Zahl multiresistenter Keime in Krankenhauseinrichtungen bedacht verabreicht werden müssen (Rahman et al. 2023, Ventola 2015). Patienten, die über eine medikamentöse Therapie hinaus eine chirurgische, radiologische oder endoskopische Intervention benötigten, entsprechend Schweregrad 3a nach Clavien-Dindo, waren mit 6,6 % (n = 33) am zweithäufigsten betroffen. Diese Ergebnisse spiegeln sich auch in bereits vorhandener Fachliteratur über postoperative Infektionen nach Leberteilresektionen, die ebenfalls die jeweiligen Schweregrade nach Clavien-Dindo klassifizierten, wider. Dort wurde ebenfalls der Schweregrad 2 am häufigsten nachgewiesen (Farid et al. 2010, Pessaux et al. 2013, Ruan

2015, Yang et al. 2019). Bei Ruan (2015), Yang et al. (2019) und auch bei der vorliegenden Arbeit war der Schweregrad 3a am zweithäufigsten.

9.2.2 Inzidenzen und Schweregrade postoperativer Wundinfektionen nach CDC

Um die Fragestellung zu beantworten, welche Schweregrade postoperative Wundinfektionen nach einer Leberteilresektion aufweisen, werden diese im Folgenden mit Hilfe der CDC-Klassifikation genauer analysiert.

Im Rahmen dieser Studie wurde das Auftreten postoperativer Wundinfektionen mit einer Rate von 9,4 % nachgewiesen. Aus Tabelle 21 geht hervor, dass die Wundinfektionsraten nach Leberteilresektionen in vergleichbaren Studien von 1,1 - 41,9 % variierten. Bei Berücksichtigung aller hier aufgelisteten Studien ergibt sich eine mediane Inzidenz von 11,5 %. Eine aktuelle Metaanalyse von Mentor et al. (2020) ergab eine ähnliche kumulative Inzidenz von 10,4 %. Die in dieser Arbeit erhobene Wundinfektionsrate lag somit knapp unter der Rate ähnlicher Studien. Bei der Einordnung der Rate von 9,4 % in die Studienergebnisse der Tabelle 21 ist zu beachten, dass sich die Studiendesigns, Erhebungszeiträume und Patientenkollektive wesentlich unterscheiden und eine hohe Inzidenz-Varianz trotz der Nutzung der CDC-Klassifikation erkennbar ist.

Die im Vergleich zu anderen Studien niedrigere Infektionsrate von 9,4 % kann mitunter anhand der operativen Erfahrung der Klinik begründet werden. Denn als Teil des universitären Leberzentrums Hamburg besteht am UKE die Möglichkeit einer interdisziplinären Betreuung der Patienten, sodass eine bestmögliche präoperative Diagnostik und Festlegung eines geeigneten Therapiekonzepts im Mittelpunkt der Klinik stehen. Auch im Hinblick auf das Patientenkollektiv ist festzuhalten, dass 38,2 % der Patienten 60 Jahre oder jünger und 46,3 % der Patienten normalgewichtig waren. Rund 60 % der Patienten wiesen ein normales Leberparenchym auf und bei rund 83 % konnte kein vorbekannter Diabetes mellitus diagnostiziert werden. Diese patientenbezogenen Faktoren sind mit einem niedrigeren Infektionsrisiko assoziiert, wie in dieser Studie ebenfalls gezeigt werden konnte.

Des Weiteren wurden die Schweregrade der postoperativen Wundinfektionen nach CDC in drei Schweregrade klassifiziert. Bei 7,0 % (n = 35) der Patienten wurde eine oberflächliche Wundinfektion (A1) beobachtet. Die tiefen Wundinfektionen (A2) traten mit einer Wahrscheinlichkeit von 1,6 % (n = 8) auf und Infektionen von Organen und Körperhöhlen im Operationsgebiet (A3) mit 0,8 % (n = 4). Die Inzidenzrate oberflächlicher Wundinfektionen von 7,0 % in der vorliegenden Studie deckt sich nahezu mit der breit angelegten Metaanalyse von Mentor et al. (2020), die eine mittlere Inzidenzrate oberflächlicher Wundinfektionen (A1) von 7,6 % nachwies. Im Gegensatz zu Mentor et al. (Ebd.) ist in der vorliegenden Studie die Infektionsrate von Organen und Körperhöhlen (A3) deutlich niedriger. Eine Erklärung für diese niedrige Anzahl tiefer Wundinfektionen dieser Studie ist, dass das medizinische Personal insbesondere aufgrund der hohen Mortalität, die mit tiefen Wundinfektionen einhergehen, frühzeitig mit Maßnahmen zur Eindämmung der Infektion intervenierte.

Bei Patienten mit Wundinfektionen konnte eine durchschnittlich verlängerte LOS von ungefähr 12,5 Tagen im Vergleich zu Patienten ohne jegliche infektiöse Komplikation ermittelt werden. In einer Studie von Moreno Elola-Olaso et al. (2012) konnte bei Patienten mit SSI eine durchschnittlich verlängerte LOS von 6.1 Tagen festgestellt werden. Die durchschnittlichen LOS nach Kokudo et al. (2015) decken sich nahezu mit diesen Ergebnissen: Bei Patienten mit oberflächlichen Wundinfektionen ermittelten diese eine LOS bei 27 Tagen und tiefen Wundinfektionen im Mittel bei 38 Tagen. In der vorliegenden Studie lag die LOS für oberflächliche bei 22,1 Tagen und 38,5 Tagen für tiefe Wundinfektionen. Der Vergleich mit bereits bestehender Literatur und der allgemeinen Kenntnis einer deutlich erhöhten LOS bei postoperativen Wundinfektionen verdeutlicht die Relevanz dieses Themas. Aufgrund dessen werden die Folgen postoperativer Infektionen auf das Gesundheitssystem in Kapitel 9.2.4 gesondert betrachtet.

9.2.3 Auserwählte Risikofaktoren zur Entstehung postoperativer Infektionen nach Leberteileresektion

9.2.3.1 Patientenbezogene Risikofaktoren

Im Rahmen dieser Arbeit wurde, neben dem Auftreten postoperativer Infektionen und deren Einteilung in Schweregrade, auch eine Risikofaktoranalyse durchgeführt.

Hierbei wurde begutachtet, welche patientenbezogenen Risikofaktoren die Entstehung postoperativer Infektionen nach einer Leberteilresektion fördern.

Das *Alter* des untersuchten Patientenkollektivs lag im Mittel bei 61,5 Jahren. In dieser Arbeit lässt sich die Entwicklung vermehrter Leberteilresektionen bei älteren Patienten bestätigen (Kaibori et al. 2019, Reddy et al. 2011a, Schiergens et al. 2014). Das Auftreten postoperativer Infektionen konnte in der Alterskohorte von 60 – < 75 Jahren mit einem Auftreten von 36,7 % (n = 85) am häufigsten beobachtet werden. Zusätzlich konnte in der Analyse aufgezeigt werden, dass die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer postoperativen Infektion in der Altersgruppe von 60 – < 75 Jahren im Vergleich zu Patienten < 40 Jahren im Schnitt um 25,6 % höher war. Diese Erkenntnis deckt sich mit der bereits existierenden Fachliteratur. Dort wurde eine hohe Morbiditätsrate bei älteren Patienten ermittelt, welche allerdings der allgemeinen Entwicklung einer sinkenden Morbiditätsrate nach Leberteilresektionen gegenübersteht (Cucchetti et al. 2016, Lee et al. 2015, Yazici et al. 2017, Yokoo et al. 2016). Ein Erklärungsansatz bieten hierfür die höheren Inzidenzen an kardiovaskulären, pulmologischen und metabolischen Komorbiditäten bei älteren Menschen, die im Allgemeinen als chirurgische Risikofaktoren gelten (Cucchetti et al. 2016, Nomi et al. 2015). Zusammenfassend zeigen diese Ergebnisse, dass ein fortgeschrittenes Patientenalter ein eindeutiger Risikofaktor für postoperative Infektionen ist. Daher muss bei älteren Patienten eine frühzeitige Behandlung infektiöser Komplikationen und eine niederschwellige intensivmedizinische Betreuung in Betracht gezogen werden.

In Bezug auf den Risikofaktor *Geschlecht* konnte kein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer postoperativen Infektion nach Leberteilresektion ermittelt werden. Die Infektionsraten unterschieden sich bei Männern und Frauen im Durchschnitt mit jeweils 34,4 % (n = 105) und 29,7 % (n = 58) nur unwesentlich. Auch diese Erkenntnis deckt sich mit der bestehenden Fachliteratur.

Das *Gewicht* der Patienten wurde mithilfe des BMIs verglichen und in die Gewichtsgruppen der WHO unterteilt (siehe Kapitel 7.6). Der BMI des Patientenkollektivs lag im Durchschnitt bei 26,0 kg/m² und nach Definition der WHO im Bereich der Prä-Adipositas-Gruppe. Im Rahmen der vorliegenden Analyse wurde ermittelt, dass die

Adipositas-Gruppen 1 und 2 ein signifikant höheres Auftreten postoperativer Infektionen aufzeigten als normalgewichtige Patienten (BMI 30 – < 35, $p = 0,011$; BMI > 35, $p = 0,024$). Die Wahrscheinlichkeit eine postoperative Infektion zu entwickeln, war bei der Adipositas-Gruppe 1 durchschnittlich 20 % höher als bei normalgewichtigen Patienten. Für die Adipositas-Gruppe 2 war diese im Vergleich sogar um 30 % höher. Adipositas (BMI > 30 kg/m²) konnte zudem in der multivariaten Analyse als einziger signifikanter präoperativer Risikofaktor ermittelt werden. Diese Ergebnisse spiegeln sich bei Liu und Xu (2015) und Mathur et al. (2010) wider, die bei Leberteileresektionen ein signifikant höheres Auftreten pulmonaler Infektionen bei adipösen Patienten feststellten. Zudem konnte Mathur et al. (Ebd.) ein vermehrtes Auftreten intra-abdominaler Abszesse und Harnwegsinfektionen im Vergleich zu normalgewichtigen Patienten vermerken. Für die postoperativen Wundinfektionen konnte bei Yu et al. (2020) ebenfalls ein signifikant erhöhtes Auftreten für übergewichtige Patienten festgestellt werden. Bestätigt werden diese Erkenntnisse ebenfalls durch Okabayashi et al. (2009), die ab einem BMI > 23,6kg/m² einen signifikanten Einfluss (OR 3,7) auf postoperative SSI nach Leberteileresektion ermittelten.

Bei Yu et al. (2020) und Yoshimura et al. (2003) konnte ein ebenfalls signifikant höheres Auftreten von SSIs bei Patienten mit einem niedrigen BMI < 25 kg/m² festgestellt werden. Untergewichtige Patienten zeigten im Rahmen dieser Studie keinen signifikanten Unterschied im Vergleich zu normalgewichtigen Patienten ($p = 0,507$). Allerdings ist hierbei die sehr niedrige Fallzahl von vier untergewichtigen Patienten (BMI < 18,5 kg/m²) mit postoperativer Infektion anzumerken, die eine fundierte Interpretation und Vergleichbarkeit mit anderen Studien nicht zulässt.

Die untersuchten *Operationsindikationen* waren in dieser Studie sehr heterogen und beinhalteten im Gegensatz zu anderen Studien eine große Vielfalt an gut- und bösartigen Tumoren der Leber. Wie erwartet, waren die am häufigsten erfassten Indikationen zur Durchführung einer Leberteileresektion mit 32,3 % ($n = 162$) die KRLM, gefolgt von den Patienten mit HCC 21,4 % ($n = 107$). Ein signifikant vermehrtes postoperatives Infektionsrisiko konnte bei keiner dieser Patientengruppen nachgewiesen werden. Bei den hepatobiliären Tumoren konnte unter den gut- und bösartigen Erkrankungen ein signifikant erhöhtes Risiko für die Entwicklung postoperativer Infektionen im Vergleich zur Referenzgruppe beobachtet werden.

Bei den 501 untersuchten Patienten wurden verschiedene *Lebervorzustände* nachgewiesen. Das Ausmaß der Fibrose erfolgte nach den Desmet-Kriterien, wie in Kapitel 7.6, erläutert. Bei Patienten mit Leberfibrose (F1 – F3) konnte in 51,4 % (n = 18) der Fälle eine postoperative Infektion festgestellt werden. Im Vergleich zu Patienten mit normalen Leberparenchym war das Risiko einer postoperativen Infektion bei diesen Patienten im Durchschnitt um 26,2 % höher. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von Kokudo et al. (2015), die bei Patienten mit chronischer Hepatitis oder Leberzirrhose, ein bis zu fünffach höheres Risiko für die Entstehung oberflächlicher SSI nach Leberteilresektion nachwiesen. Patienten mit Zirrhose (F4) hatten ein geringeres Risiko als Patienten mit Fibrose, eine postoperative Infektion zu entwickeln, aber ein höheres als diejenigen mit normalem Lebervorzustand (F0). In der vorliegenden Arbeit konnte jedoch keine Signifikanz nachgewiesen werden.

Bei Yang et al. (2019) und Pessaux et al. (2003) wurde jedoch ein erhöhtes Risiko für postoperative infektiöse Komplikationen (SSI und Non-SSI) bei Patienten mit Leberzirrhose nachgewiesen. Die Erklärungen für das erhöhte Auftreten postoperativer Infektionen bei vorgeschädigtem Leberparenchym sind vielfältig: Verschiedene Abwehrmechanismen gegen Infektionen treten bei Leberzellschädigung außer Kraft. Es besteht ein Abfall der Funktion des retikuloendothelialen Systems, der Granulozyten, der Konzentration von Komplementfaktoren sowie ein Wechsel der zellgesteuerten Immunität (Margonis et al. 2017, Ruan 2015). Darüber hinaus leiden Patienten mit Zirrhose häufig an anderen Begleiterkrankungen wie Unterernährung, akuter Hypovolämie und Hypoalbuminämie, die eine bereits bestehende Immunstörung verschlechtern können (Pessaux et al. 2003). Das Auftreten von Leberzirrhosen ist in den letzten zwei Jahrzehnten um das 1,5 – 2-fache gestiegen. Folglich wird sich der klinische Alltag im Umgang mit chronischen Lebererkrankungen durch die aktuellen Entwicklungen wie die globale Adipositas-Epidemie, ein steigender Alkoholmissbrauch oder auch die Opioid-Krise in den USA maßgebend verändern (Moon et al. 2020).

Für Patienten mit Lebersteatose sowie präoperativer Chemotherapie konnte in der vorliegenden Arbeit kein signifikant höheres Auftreten postoperativer Infektionen im Vergleich zu Patienten mit gesundem Leberparenchym nachgewiesen werden.

Diese Ergebnisse stehen im Gegensatz zu Kurmann et al. (2014), die für die Steatosis hepatitis ein etwa zehnfach vermehrtes Auftreten oberflächlicher und tiefer SSIs nach Leberteileresektionen (OR 10.3) ermittelten.

9.2.3.2 Perioperative Risikofaktoren

In der vorliegenden Arbeit wurden unterschiedliche Major- (n = 178) und Minor-Resektionen (n = 323) durchgeführt. Im Gegensatz zu anderen vergleichbaren Studien liegt hier eine große Vielfalt an unterschiedlichen *Arten der Leberteileresektion* vor, was eine exakte Vergleichbarkeit erschwert. In der univariaten Analyse konnte lediglich bei den erweiterten Hemihepatektomien rechts ein signifikant erhöhtes Auftreten (OR 3,974; p = 0,011) postoperativer Infektionen im Vergleich zur Kontrollgruppe mit Minor-Resektion beobachtet werden. In spezialisierten Zentren konnte eine signifikante Zunahme postoperativer Morbiditäten aufgrund von hepatischen Funktionsstörungen und infektiösen Komplikationen nach erweiterter Leberresektion verzeichnet werden (Jarnagin et al. 2002, Laurent et al. 2003). In dieser multivariaten Analyse konnte keiner der in Kapitel 7.6 aufgeführten Arten der Leberteileresektion als unabhängiger Risikofaktor analysiert werden. Schindl et al. (2004) konnten einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Leberresektion, dem prozentualen, residualen Lebervolumen und dem Auftreten postoperativer Infektionen feststellen. Die Abwägung des zu entfernenden Leberparenchyms sollte infolgedessen in Zukunft streng durchgeführt werden, um schwerwiegende infektionsassoziierte Komplikationen zu minimieren.

Bei den im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Leberresektionen wurden 7,4 % (n = 37) *laparoskopische* und 92,6 % (n = 464) *offene Verfahren* durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen ein signifikant niedrigeres Auftreten postoperativer Infektionen nach Leberteileresektionen bei Patienten mit laparoskopischen Verfahren. Diese Erkenntnis deckt sich mit Shirai et al. (2022), die ebenfalls laparoskopische und offene Leberteileresektionen bei Patienten mit HCC verglichen. Auch dort konnte eine signifikant niedrigere Infektionsrate bei tiefen SSI und Non-SSI bei laparoskopischen Verfahren ermittelt werden (Ebd.). Neben dem geringeren Infektionsrisiko konnte ebenfalls bereits ein verringerter intraoperativer Blutverlust sowie

eine verkürzte LOS nachgewiesen werden, sodass zukünftig laparoskopische Verfahren vermehrt durchgeführt werden sollten (Ding et al. 2020).

Das *ALPPS-Verfahren* wurde bei 52 Patienten (10,4 %) angewandt, von denen 20 Patienten eine Infektion entwickelten. Es konnte hierbei kein signifikant erhöhtes Risiko ($p = 0,473$) für die Entstehung einer postoperativen Infektion im Vergleich zu den anderen Operationsverfahren festgestellt werden. Dies geht mit den Erkenntnissen von Lang (2020) einher, der ebenfalls keine signifikanten Unterschiede der Gesamtmorbiditäts- und Mortalitätsraten nach ALPPS-Prozeduren im Vergleich zu großen, konventionellen Leberresektionen beschreibt. Eine Einordnung dieses Ergebnisses in die bereits bestehende Literatur gestaltet sich aufgrund der fehlenden Datenlage bezüglich postoperativer Infektionen nach ALLPS-Verfahren als schwierig. Dies kann mitunter daran liegen, dass dieses mehrzeitige Verfahren erst seit 2007 in Deutschland angewandt wird (Guhra et al. 2021).

Bei 70 Patienten wurde intraoperativ zusätzlich eine *biliodigestive Anastomose* durchgeführt. Hierbei entwickelten 62,86 % der Patienten eine Infektion ($n = 44$). Das Risiko für die Entwicklung einer postoperativen Infektion war bei diesen Patienten um rund 45 % höher als bei Patienten ohne zusätzliche BDA. In der multivariaten Analyse wurde festgestellt, dass die Anlage einer BDA ein unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung einer postoperativen Infektion nach Leberteileresektion ist ($OR = 7,615$; $p = 0,000$). Dies kann mitunter damit erklärt werden, dass vermehrt Gallenflüssigkeit nach komplexen Anlagen biliodigestiver Anastomosen austritt (De Castro et al. 2005). Ein Galleleck kann klinisch zu schwerwiegenden Folgen führen, die im nachfolgenden Kapitel näher analysiert werden.

9.2.3.3 *Postoperative Risikofaktoren*

In der multivariaten Analyse der postoperativen Risikofaktoren konnte als einziger unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten postoperativer Infektionen die *Galleleckage* detektiert werden. Obwohl bislang umfassende Versuche die Häufigkeit eines postoperativen Galleaustritts zu reduzieren unternommen wurden, bleibt die Inzidenz auch in dieser Studie mit 14,0 % ($n = 70$) hoch. Ein möglicher Erklärungsansatz dafür bietet die vergleichsweise hohe Anlage intraoperativer biliodigestiver

Anastomosen (Vgl. Kap. 8.2.2.2) und gallengangsassoziiertes Karzinome im vorliegenden Patientenkollektiv.

Das Auftreten einer postoperativen Infektion war hierbei um den Faktor 7,6 signifikant erhöht (p-Wert 0,000). Zwei Beobachtungsstudien haben ebenfalls gezeigt, dass die postoperative Galleleckage ein unabhängiger Risikofaktor für SSI nach Leberteilresektionen ist. Sadamori et al. (2013) fanden in ihrer multivariaten Analyse heraus, dass Gallelecks die SSI-Wahrscheinlichkeit um den Faktor 3,01 erhöhten (OR 3,01; KI 95 %: 1,20 - 7,56; p = 0,011). Shirata et al. berichteten von einer Risikosteigerung um das 4,77-fache durch Gallelecks (OR 4,77; KI 95 %: 2,77 - 8,11; p = 0,001). Diese Ergebnisse decken sich mit den vorliegenden Ergebnissen, in denen sowohl die Anlage einer biliodigestiven Anastomose (OR, 7,615; CI95, 2,625 - 22,093) als auch die Galleleckage (OR, 7,597; CI95, 3,890 - 14,838) signifikante Prädiktoren für postoperative Infektionen darstellen.

Die Galleleckage ist prinzipiell keine tödliche Komplikation, vorausgesetzt diese wird gut abgeleitet und bleibt aseptisch. Ist dies nicht der Fall, können schwerwiegende Komplikationen, wie eine verzögerte postoperative Leberregeneration, intra-peritoneale Sepsis und PHLF auftreten (Yamashita et al. 2001). Daher sind Methoden zur Eindämmung eines Gallelecks zwingend erforderlich, um schwerwiegende postoperative Komplikationen zu verhindern.

Es entwickelten 5,6 % (n = 28) der Patienten eine *Posthepatektomie Hämorrhagie*. In Vergleichsstudien konnte eine Inzidenz zwischen 1 – 8 % (Belghiti et al. 2000, Cho et al. 2006, Jarnagin et al. 2002, Schroeder et al. 2006) ermittelt werden. Damit befinden sich die Ergebnisse der vorliegenden Studie im mittleren Bereich. Unter den 28 Patienten mit PHH entwickelten 15 Patienten (53,6 %, p= 0.015) eine postoperative Infektion. Es konnte festgestellt werden, dass Patienten mit PHH im Vergleich zu Patienten ohne PHH eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer postoperativen Infektion. Dies deckt sich mit den Erkenntnissen bisheriger Studien, die ebenfalls eine erhöhte postoperative Infektionsrate bei Patienten mit PHH ermittelten (Blumberg und Heal 1994, de Boer 2007, Shinozuka et al. 2000, Triulzi et al. 1992). In der multivariaten Analyse konnte die PHH hingegen nicht als unabhängiger Risikofaktor detektiert werden. Zukünftig sollten dennoch

Methoden zur Verringerung des Blutverlustes und Reduktion von allogenen Bluttransfusionen in den chirurgischen Fokus rücken, um die postoperative Infektionsrate und die damit zum Teil schwerwiegenden Komplikationen zu senken.

Das *Posthepaktomie Leberversagen* (PHLF) ist bei 5,0 % der Patienten (n = 25) beobachtet worden. Die bereits in der Literatur erhobenen Ergebnisse variieren von 3 – 5 %, sodass diese Inzidenz vergleichsweise relativ hoch ist (Ferrero et al. 2007, Imamura et al. 2003, Jarnagin et al. 2002, Poon et al. 2004). Dieses vergleichsweise hohe Auftreten an PHLF kann durch die hohe Anzahl an Major-Resektionen (n = 178) in dieser Studie erklärt werden. Die univariate Analyse zeigt, dass Patienten mit PHLF, verglichen mit Patienten ohne PHLF, einem signifikant erhöhtem Risiko für die Entstehung einer postoperativen Infektion gegenüberstehen. Diese Erkenntnis deckt sich mit der bestehenden Fachliteratur. Auch dort wurde bei dem PHLF eine signifikante Erhöhung infektiöser Komplikationen festgestellt (Jarnagin et al. 2002, Laurent et al. 2003, Minagawa et al. 2000, Schindl et al. 2005). Bei drei der insgesamt 13 verstorbenen Patienten wurde das PHLF als Todesursache verzeichnet. Saadat et al. (2021) ermittelten in einer multivariaten Analyse einen direkten Zusammenhang zwischen dem PHLF und dem Auftreten einer Sepsis. Auch in dieser Studie verstarben fünf der insgesamt 13 Patienten an einem septischen Schock. Aufgrund des vermehrten Trends zur Durchführung von Leberteileresektionen mit kleinen residualen Leberparenchym muss aufgrund der schwerwiegenden Folgen des PHLFs abgewogen werden, ob die Indikation einer Major-Resektion gegeben ist.

9.2.4 Folgen postoperativer Infektionen für das Gesundheitssystem

Abschließend wurden Untersuchungen vorgenommen, um die Frage nach den Folgen postoperativer Infektionen nach einer Leberteileresektion auf das Gesundheitssystem zu beantworten.

Die Folgen postoperativer Infektionen wurden in der vorliegenden Arbeit, neben der Schweregrade nach Clavien-Dindo, auch anhand der Krankenhausverweildauer dargestellt. Wie erwartet und in der Fachliteratur bereits mehrfach festgestellt, wurde eine signifikant erhöhte LOS bei Patienten mit postoperativer Infektion im Vergleich zu Patienten ohne postoperativer Infektion beobachtet. Patienten ohne

postoperative Infektion (n = 338) wurden nach durchschnittlich 10,5 Tagen aus der Klinik entlassen. Die Liegedauer für Patienten mit einer oberflächlichen Wundinfektion war im Mittel um 11,6 Tage länger als bei Patienten ohne Infektion. Patienten mit tiefer Wundinfektionen verbrachten sogar durchschnittlich 28 Tage länger im Krankenhaus. Die Patienten, die eine schwere Wundinfektion aufwiesen (A3), hatten eine durchschnittliche LOS von 23,25 Tagen. Diese Liegedauer ist kürzer als bei denen mit tiefer Wundinfektion (A2), aber immer noch deutlich höher als diejenigen ohne postoperative Infektion. Aus diesen Ergebnissen kann abgeleitet werden, dass die Länge des postoperativen Krankenhausaufenthalts mit aufsteigendem Schweregrad der Wundinfektion zunimmt. Auch bei Patienten mit Non-SSI konnte eine längere LOS als bei Patienten ohne postoperative Infektion verzeichnet werden. Patienten mit Non-SSI wiesen eine durchschnittliche LOS von 18,3 Tagen auf.

Unabhängig von der unmittelbaren Verlängerung des postoperativen Krankenhausaufenthaltes konnten in umfangreichen Studien eine erhöhte Morbidität und sogar Mortalität für Patienten mit postoperativer Infektion beobachtet werden (Moreno Elola-Olaso et al. 2012). Dies konnte in der vorliegenden Arbeit ebenfalls bestätigt werden. Unter den verstorbenen Patienten hatten 53,9 % (n = 7) eine infektiöse Komplikation. Darunter konnte bei vier der Patienten eine Sepsis mit tödlichen Verlauf dokumentiert werden. Chacon et al. (2019) beschreiben in ihrer Studie ebenfalls die höchste Mortalitätsrate bei Patienten mit postoperativer Sepsis. Um zukünftig eine geringe Mortalitätsrate aufrecht zu erhalten, sind umfassende Präventionsmaßnahmen postoperativer Infektionen unvermeidbar. In den letzten zehn Jahren ist die Sterblichkeit im Zusammenhang mit einer Leberresektion zwar deutlich zurückgegangen, nicht aber die Häufigkeit postoperativer Komplikationen. Komplikationen können wiederum zu einer erhöhten Morbidität der Patienten, einer schlechteren Lebensqualität sowie zu höheren Kosten im Gesundheitswesen führen (Moon et al. 2020).

Wie bereits in der Fachliteratur beschrieben, gestaltet sich für Patienten mit postoperativer Infektion der Verlauf nach einer Operation erschwert und kennzeichnet sich auch mit einer vermehrten Rehospitalisierung und intensivmedizinischen Behandlungen (Garwood et al. 2004). Neben den hier bereits beschriebenen

medizinischen Folgen besteht in Anbetracht der steigenden Kosten bei Auftreten einer postoperativen Infektion auch eine hohe volkswirtschaftliche Relevanz. Durch einen intensivierten und zeitlich aufwändigeren Behandlungsablauf entstehen erhöhte ökonomische Belastungen für jedes einzelne Krankenhaus und das gesamte Gesundheitssystem. Der erhöhte finanzielle Aufwand entsteht vor allem durch die verlängerte Liegedauer, aber auch durch den hohen materiellen und personellen Ressourcenverbrauch, die erweiterte Diagnostik, zusätzliche Interventionsmaßnahmen und gegebenenfalls sogar Revisionsoperationen (Alfonso et al. 2007, Badia et al. 2017). Idrees et al. (2019) ermittelten durchschnittliche Kosten von bis zu 22.000 US-Dollar mehr pro Patient mit SSI und 33.000 US-Dollar mehr für Patienten mit Sepsis nach einer Leberteileresektion.

Die hier aufgezeigten Folgen postoperativer Infektionen nach Leberteileresektionen verdeutlichen die Relevanz dieses Themas sowohl für die Patienten, das medizinische Personal als auch für die Gesamtgesellschaft, die insbesondere die monetären Folgen finanzieren muss.

10. Zusammenfassung

Postoperative Infektionen nach einer Leberteilresektion sind einer der häufigsten und gefürchtetsten Komplikationen mit gravierenden Folgen nicht nur für einzelne Patienten, sondern auch für die Klinik und das gesamte Gesundheitssystem.

Das Ziel dieser Arbeit war es, das Auftreten postoperativer (Wund-)Infektionen nach einer Leberteilresektion zu ermitteln sowie ihre Schweregrade zu klassifizieren. Dafür wurden 501 Patientendaten von Juli 2012 bis Dezember 2016 am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf analysiert. Erfasst wurden Patienten mit elektiver Leberteilresektion. Die Ergebnisse der uni- und multivariaten Risikofaktoranalyse zeigen, welche patientenbezogenen-, peri- und postoperativen Risikofaktoren die Entstehung postoperativer Infektionen fördern.

Von den 501 Patienten dieser Studie entwickelten insgesamt 163 Patienten (32,1 %) eine Infektion. Die Einteilung der Infektions-Schweregrade erfolgte anhand der Clavien-Dindo-Klassifikation, wobei der Grad 2 (n = 86; 17,2 %) am häufigsten nachgewiesen wurde. Eine Wundinfektion wurde bei 47 Patienten (9,4 %) diagnostiziert. Die Wundinfektionen wurden nach CDC klassifiziert und am häufigsten dem Grad A1 (n = 35; 7 %) zugeordnet. Als unabhängige Risikofaktoren für die Entstehung einer postoperativen Infektion nach Leberteilresektion konnten in der multivariaten Analyse ein BMI $30 < \text{BMI} < 35 \text{ kg/m}^2$ (OR 3,35), ein BMI $> 35 \text{ kg/m}^2$ (OR 3,84), eine zusätzliche intraoperative Anlage einer biliodigestiven Anastomose (OR 7,62) sowie postoperative Galleleckage (OR 7,60) ermittelt werden. Die unmittelbaren Folgen einer postoperativen Infektion wurden mittels der Clavien-Dindo-Klassifikation sowie der Krankenhausverweildauer gemessen. Die Krankenhausverweildauer der Patienten mit postoperativer Infektion war dabei durchschnittlich mindestens doppelt so lange, wie bei Patienten ohne infektiöse Komplikation.

Postoperative Infektionen nach Leberteilresektionen werden aufgrund der demografischen Entwicklung, der weltweit steigenden Adipositas-Rate und dem zunehmenden Alkoholmissbrauch zukünftig noch mehr in den Fokus der chirurgischen Versorgung rücken. Umso relevanter ist eine kontinuierliche und vor allem einheitliche Erhebung der Infektionen und Risikofaktoren, um mit entsprechenden Präventionsmaßnahmen entgegenzuwirken.

Summary

Postoperative infections after partial liver resection are one of the most common and feared complications, with serious consequences not only for individual patients, but also for hospitals and the entire health care system.

The aim of this work was to determine the incidence of postoperative (wound) infections after partial liver resection as well as to classify their severity. For this purpose, from July 2012 til December 2016 we analyzed data from 501 patients with partial liver resection at the University Medical Center Hamburg-Eppendorf. The results of the univariate and multivariate analysis of risk factors show which patient-related, perioperative and postoperative risk factors promote the development of infections following this procedure.

Of the 501 patients in this study, a total of 163 patients (32.1 %) developed an infection. Infection severity was graded using the Clavien-Dindo Classification, with grade 2 (n = 86; 17.2 %) being the most frequently detected. Wound infection was diagnosed in 47 patients (9.4 %). Wound infections were classified according to CDC and were most frequently assigned to grade A1 (n = 35; 7 %). Multivariate analysis identified BMI 30 - < 35 kg/m² (OR 3.35), BMI > 35 kg/m² (OR 3.84), additional intraoperative placement of a biliodigestive anastomosis (OR 7.62), and postoperative biliary leakage (OR 7.60) as independent risk factors for the development of postoperative infection after partial liver resection. The immediate consequences of postoperative infection were measured according to Clavien-Dindo and the length of hospital stay. On average, the hospital stay of patients with postoperative infection was at least twice as long as that of patients without infectious complications.

Postoperative infections after partial liver resections will become an even greater focus of surgical care in the future due to demographic trends, rising obesity rates worldwide, and increasing alcohol abuse. This makes it all the more relevant to continuously and uniformly survey infections and risk factors in order to counteract them with appropriate preventive measures.

11. Literaturverzeichnis

Adam D, Bodmann KF, Elies W, Lebert C, Naber K, Sörgel F, Rodloff A, Vogel V, Wacha, H. 2006. „Behandlung von Infektionen der Gallenblase und der Gallenwege“. *Arzneimitteltherapie* 24 (2): 43–9.

Adelmund S. 2018. „Inzidenzen und Risikofaktoranalyse für Wundinfektionen nach endoprothetischem Kniegelenksersatz“. Aus dem Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene der Medizinischen Hochschule Hannover Inzidenzen und Risikofaktoranalyse für Wundinfektionen nach endoprothetischem Kniegelenksersatz. URL: https://mhh-publikationsserver.gbv.de/servlets/MCRFileNodeServlet/mhh_derivate_00000500/diss-adelmund_a.pdf. (Stand: 19.02.2023, 09:30 MEZ).

Alfonso JL, Pereperez SB, Canoves JM, Martinez MM, Martinez IM, Martin-Moreno JM. 2007. „Are We Really Seeing the Total Costs of Surgical Site Infections? A Spanish Study“. *Wound Repair and Regeneration: Official Publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society* 15 (4): 474–81.

Alonso S, Pascual M, Salvans S, Mayol X, Mojal S, Gil MJ, Grande L, Pera M. 2015. „Postoperative Intra-Abdominal Infection and Colorectal Cancer Recurrence: A Prospective Matched Cohort Study of Inflammatory and Angiogenic Responses as Mechanisms Involved in This Association“. *European Journal of Surgical Oncology: The Journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* 41 (2): 208–14.

Anaya DA, Dellinger EP. 2006. „The Obese Surgical Patient: A Susceptible Host for Infection“. *Surgical Infections* 7 (5): 473–80.

Andersson R, Saarela A, Tranberg KG, Bengmark S. 1990a. „Intraabdominal Abscess Formation after Major Liver Resection“. *Acta Chirurgica Scandinavica* 156 (10): 707-10.

Andersson R, Tranberg KG, Bengmark S. 1990b. „Roles of Bile and Bacteria in Biliary Peritonitis“. *The British Journal of Surgery* 77 (1): 36–39.

Antolovic D, Koch M, Galindo L, Wolff S, Music E, Kienle P, Schemmer P, Friess H, Schmidt J, Büchler MW, Weitz J. 2007. „Hepaticojejunostomy—Analysis of Risk Factors for Postoperative Bile Leaks and Surgical Complications“. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 11 (5): 555–61.

Are C, Gonen M, Zazzali K, Dematteo RP, Jarnagin WR, Fong Y, Blumgart LH, D'Angelica M. 2007. „The Impact of Margins on Outcome after Hepatic Resection for Colorectal Metastasis“. *Annals of Surgery* 246 (2): 295–300.

Arthurs ZM, Cuadrado D, Sohn V, Wolcott K, Lesperance K, Carter P, Sebesta J. 2007. „Post-Bariatric Panniculectomy: Pre-Panniculectomy Body Mass Index Impacts the Complication Profile“. *American Journal of Surgery* 193 (5): 567–70.

Badia JM, Casey AL, Petrosillo N, Hudson PM, Mitchell SA, Crosby C. 2017. „Impact of Surgical Site Infection on Healthcare Costs and Patient Outcomes: A Systematic Review in Six European Countries“. *The Journal of Hospital Infection* 96 (1): 1–15.

Becker AS, Schneider MA, Wurnig MC, Wagner M, Clavien PA, Boss A. 2018. „Radiomics of Liver MRI Predict Metastases in Mice“. *European Radiology Experimental* 2 (1): 11.

Behnke M, Hansen S, Leistner R, Diaz, LAP, Gropmann A, Sohr D, Gastmeier P, Piening B. 2013. „Nosocomial Infection and Antibiotic use: a second national prevalence study in Germany“. *Deutsches Ärzteblatt Int.* 110 (38): 627-33.

Belghiti J, Hiramatsu K, Benoist S, Massault P, Sauvanet A, Farges O. 2000. „Seven Hundred Forty-Seven Hepatectomies in the 1990s: An Update to Evaluate the Actual Risk of Liver Resection11No Competing Interests Declared.“ *Journal of the American College of Surgeons* 191 (1): 38–46.

Beppu T, Wakabayashi G, Hasegawa K, Gotohda N, Mizuguchi T, Takahashi Y, Hirokawa F, Taniai N, Watanabe M, Katou M, Nagano H, Honda G, Baba H, Kokudo N, Konishi M, Hirata K, Yamamoto M, Uchiyama K, Uchida E, Kusachi S, Kubota K, Mori M, Takahashi K, Kikuchi K, Miyata H, Takahara T, Nakamura M, Kaneko H, Yamaue H, Miyazaki M, Takada T. 2015. „Long-Term and Perioperative Outcomes of Laparoscopic versus Open Liver Resection for Colorectal Liver Metastases with

Propensity Score Matching: A Multi-Institutional Japanese Study“. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences* 22 (10): 711–20.

Bergmann R. (Ohne Jahr). „Lebersegmente nach Couinaud“. *Online im Internet*. URL: sehigel.de/SI-News/Leber-Galle.html (Stand: 08.04.2023, 09:30 MEZ).

Bioulac-Sage P, Laumonier H, Couchy G, Le Bail B, Sa Cunha A, Rullier A, Laurent C, Blanc JF, Cubel G, Trillaud H, Zucman-Rossi J, Balabaud C, Saric J. 2009. „Hepatocellular Adenoma Management and Phenotypic Classification: The Bordeaux Experience“. *Hepatology* 50 (2): 481–89.

Birth, M., und P. Hildebrand. 2010. „Klassifikation und Technik der Leberresektion“. In *Hepatobiliäre und Pankreastumoren*, von M. Birth, T. H. Ittel, und P. L. Pereira, 156–65. *Springer Berlin Heidelberg*, Berlin, Heidelberg.

Birth M., Ittel T. H., Pereira P. L. (Hrsg.) 2010. „Hepatobiliäre und Pankreastumoren“. *Springer Berlin Heidelberg*, Berlin, Heidelberg

Bismuth H. 2013. „Revisiting Liver Anatomy and Terminology of Hepatectomies“. *Annals of Surgery* 257 (3): 383–86.

Blumberg N, Heal JM. 1994. „Effects of Transfusion on Immune Function. Cancer Recurrence and Infection“. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 118 (4): 371–79.

De Boer MT, Molenaar IQ, Porte RJ. 2007. „Impact of Blood Loss on Outcome after Liver Resection“. *Digestive Surgery* 24 (4): 259–64.

Brooke-Smith M, Figueras J, Ullah S, Rees M, Vauthey JN, Hugh TJ, Garden OJ, Fan ST, Crawford M, Makuuchi M, Yokoyama Y, Büchler M, Weitz J, Padbury R. 2015. „Prospective Evaluation of the International Study Group for Liver Surgery Definition of Bile Leak after a Liver Resection and the Role of Routine Operative Drainage: An International Multicentre Study“. *HPB: The Official Journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association* 17 (1): 46–51.

Bundesministerium für Bildung und Forschung: „Richtlinie zur Förderung von Zuwendungen zum Thema „Innovative medizintechnische Lösungen zur Prävention und Versorgung nosokomialer Infektionen“. *Online im Internet*. URL: <https://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/8569.php> (Stand: 08.04.2023, 09:30 MEZ).

Caballero B. 2019. „Humans against Obesity: Who Will Win?“ *Advances in Nutrition* 10 (1): 4–9.

Capussotti L, Viganò L, Giuliante F, Ferrero A, Giovannini I, Nuzzo G. 2009. „Liver dysfunction and sepsis determine operative mortality after liver resection“. *British Journal of Surgery*. 96 (1): 88–94.

Cardo DM, Falk PS, Mayhall CG. 1993. „Validation of surgical wound surveillance.“ *Infection Control & Hospital Epidemiology* 14 (4): 211– 5.

Chacon E, Eman P, Dugan A, Davenport D, Marti F, Ancheta A, Gupta M, Shah M, Gedaly R. 2019. „Effect of Operative Duration on Infectious Complications and Mortality Following Hepatectomy“. *HPB: The Official Journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association* 21 (12): 1727–33.

Chan KM, Wu TH, Wang YC, Lee CF, Wu TJ, Chou HS, Lee WC, Chiang JM, Chen JS. 2018. „Clinical Relevance of Oncologic Prognostic Factors in the Decision-Making of Pre-Hepatectomy Chemotherapy for Colorectal Cancer Hepatic Metastasis: The Priority of Hepatectomy“. *World Journal of Surgical Oncology* 16 (1): 24.

Chiba N, Yokozuka K, Ochiai S, Gunji T, Okihara M, Sano T, Tomita K, Tsutsui R, Kawachi S. 2018. „The Diagnostic Value of 99m-Tc GSA Scintigraphy for Liver Function and Remnant Liver Volume in Hepatic Surgery: A Retrospective Observational Cohort Study in 27 Patients“. *Patient Safety in Surgery* 12 (1): 15.

Chiche L, Adam JP. 2013. „Diagnosis and Management of Benign Liver Tumors“. *Seminars in Liver Disease* 33 (03): 236–47.

Cho JY, Suh KS, Kwon CH, Yi NJ, Lee HH, Park JW, Lee KW, Joh JW, Lee SK, Lee KU. 2006. „Outcome of Donors with a Remnant Liver Volume of Less than 35%

after Right Hepatectomy“. *Liver Transplantation: Official Publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 12 (2): 201–6.

Choi BY, Nguyen MH. 2005. „The Diagnosis and Management of Benign Hepatic Tumors“. *Journal of Clinical Gastroenterology* 39 (5): 401–12.

Clavien PA, Sanabria JR, Strasberg SM. 1992. „Proposed classification of complications of surgery with examples of utility in cholecystectomy“. *Surgery*. 111 (5): 518–26.

Clavien PA, Petrowsky H, DeOliveira ML, Graf R 2007. „Strategies for Safer Liver Surgery and Partial Liver Transplantation“. *New England Journal of Medicine* 356 (15): 1545–59.

Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, de Santibañes E, Pekolj J, Slankamenac K, Bassi C, Graf R, Vonlanthen R, Padbury R, Cameron JL, Makuuchi M. 2009. „The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience“. *Annals of Surgery* 250 (2): 187–96.

Clavien PA, Sarr MG, Fong Y, Miyazaki M. 2016. „Atlas of Upper Gastrointestinal and Hepato-Pancreato-Biliary Surgery“. 2nd Edition. *Springer Berlin Heidelberg*, Berlin, Heidelberg.

Couinaud C. 1992. „The anatomy of the liver“. *Annali Italiani Di Chirurgia* 63 (6): 693–97.

Cucchetti A, Sposito C, Pinna AD, Citterio D, Ercolani G, Flores M, Cescon M, Mazzaferro V. 2016. „Effect of Age on Survival in Patients Undergoing Resection of Hepatocellular Carcinoma“. *The British Journal of Surgery* 103 (2): e93-99.

De Castro SM, Kuhlmann KF, Busch OR, Van Delden OM, Lameris JS, Van Gulik TM et al. 2005. „Incidence and management of biliary leakage after hepaticojejunostomy“. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 9 (8): 1163 – 71.

DeOliveira ML, Cunningham SC, Cameron JL, Kamangar F, Winter JM, Lillemoe KD, Choti MA, Yeo CJ, Schulick RD. 2007. „Cholangiocarcinoma: Thirty-One-Year

Experience With 564 Patients at a Single Institution“. *Annals of Surgery* 245 (5): 755–62.

Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Scheuer PJ. 1994. „Classification of Chronic Hepatitis: Diagnosis, Grading and Staging“. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 19 (6): 1513–20.

Diener MK, Knebel P, Kieser M, Schüler P, Schiergens TS, Atanassov V, Neudecker J, Stein E, Thielemann H, Kunz R, von Frankenberg M, Schernikau U, Bunse J, Jansen-Winkel B, Partecke LI, Prectl G, Pochhammer J, Bouchard R, Hodina R, Beckurts KT, Leißner L, Lemmens HP, Kallinowski F, Thomusch O, Seehofer D, Simon T, Hyhlik-Dürr A, Seiler CM, Hackert T, Reissfelder C, Hennig R, Doerr-Harim C, Klose C, Ulrich A, Büchler MW. 2014. „Effectiveness of Triclosan-Coated PDS Plus versus Uncoated PDS II Sutures for Prevention of Surgical Site Infection after Abdominal Wall Closure: The Randomised Controlled PROUD Trial“. *The Lancet* 384 (9938): 142–52.

Dindo D, Demartines N, Clavien PA. 2004. „Classification of Surgical Complications: A New Proposal With Evaluation in a Cohort of 6336 Patients and Results of a Survey“. *Annals of Surgery* 240 (2): 205–13.

Ding Z, Huang Y, Liu L, Xu B, Xiong H, Luo D, Huang M. 2020. „Comparative Analysis of the Safety and Feasibility of Laparoscopic versus Open Caudate Lobe Resection“. *Langenbeck's Archives of Surgery* 405 (6): 737–44.

Dokmak S, Paradis V, Vilgrain V, Sauvanet A, Farges O, Valla D, Bedossa P, Belghiti J. 2009. „A Single-Center Surgical Experience of 122 Patients With Single and Multiple Hepatocellular Adenomas“. *Gastroenterology* 137 (5): 1698–1705.

Ehrl D, Rothaug K, Herzog P, Hofer B, Rau HG. 2012. „“Incidentaloma” of the Liver: Management of a Diagnostic and Therapeutic Dilemma“. *HPB Surgery* 2012 (08): 1–14.

Erdogan D, Busch OR, van Delden OM, Rauws EA, Gouma DJ, van Gulik TM. 2008. „Incidence and Management of Bile Leakage after Partial Liver Resection“. *Digestive Surgery* 25 (1): 60–66.

Fan ST, Lai EC, Lo CM, Ng IO, Wong J. 1995. „Hospital Mortality of Major Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma Associated with Cirrhosis“. *Archives of Surgery* (Chicago, Ill.: 1960) 130 (2): 198–203.

Fan ST, Lo CM, Liu CL, Lam CM, Yuen WK, Yeung C, Wong J. 1999. „Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma: Toward Zero Hospital Deaths“. *Annals of Surgery* 229 (3): 322–30.

Farid SG, Aldouri A, Morris-Stiff G, Khan AZ, Toogood GJ, Lodge JP, Prasad KR. 2010. „Correlation between Postoperative Infective Complications and Long-Term Outcomes after Hepatic Resection for Colorectal Liver Metastasis“. *Annals of Surgery* 251 (1): 91–100.

Ferrero A, Viganò L, Polastri R, Muratore A, Eminefendic H, Regge D, Capussotti L. 2007. „Postoperative Liver Dysfunction and Future Remnant Liver: Where Is the Limit? Results of a Prospective Study“. *World Journal of Surgery* 31 (8): 1643–51.

Ferrero A, Russolillo N, Viganò L, Sgotto E, Lo Tesoriere R, Amisano M, Capussotti L. 2008. „Safety of Conservative Management of Bile Leakage after Hepatectomy with Biliary Reconstruction“. *Journal of Gastrointestinal Surgery: Official Journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract* 12 (12): 2204–11.

Fiorio M, Marvaso A, Viganò F, Marchetti F. 2006. „Incidence of Surgical Site Infections in General Surgery in Italy“. *Infection* 34 (6): 310–14.

Fong Y, Brennan MF, Brown K, Heffernan N, Blumgart LH. 1996. „Drainage Is Unnecessary after Elective Liver Resection“. *American Journal of Surgery* 171 (1): 158–62.

Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. 1999. „Clinical Score for Predicting Recurrence after Hepatic Resection for Metastatic Colorectal Cancer: Analysis of 1001 Consecutive Cases“. *Annals of Surgery* 230 (3): 309–18; discussion 318-321.

Franco D, Capussotti L, Smadja C, Bouzari H, Meakins J, Kemeny F, Grange D, Dellepiane M. 1990. „Resection of Hepatocellular Carcinomas. Results in 72 European Patients with Cirrhosis“. *Gastroenterology* 98 (3): 733–38.

Fusai G, Davidson BR. 2003. „Strategies to Increase the Resectability of Liver Metastases from Colorectal Cancer“. *Digestive Surgery* 20 (6): 481–96.

Gagner M, Rogula T, Selzer D. 2004. „Laparoscopic Liver Resection: Benefits and Controversies“. *Surgical Clinics of North America* 84 (2): 451–62.

Garwood RA, Sawyer RG, Thompson L, Adams RB. 2004. „Infectious Complications after Hepatic Resection“. *The American Surgeon* 70 (9): 787–92.

Gastmeier P, Brandt C, Sohr D, Babikir R, Mlageni D, Daschner F, Rüden H. 2004. „Surgical site infections in hospitals and outpatient settings. Results of the German nosocomial infection surveillance system (KISS)“. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 47 (4): 339–44.

Gastmeier P, Geffers C. 2008. „Nosokomiale Infektionen in Deutschland: Wie viele gibt es wirklich?“ *DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift* 133 (21): 1111–15.

Gastmeier P, Breier AC, Sohr D, Geffers C. 2012. „Prävention der postoperativen Wundinfektionen: Erkenntnisse aus 14 Jahren KISS (Krankenhausinfektionssurveillance-system)“. *Trauma und Berufskrankheit* 14 (S2): 110–14.

Ghouri YA, Mian I, Blechacz B. 2015. „Cancer Review: Cholangiocarcinoma“. *Journal of Carcinogenesis* 14 (1): 1.

Goessmann H, Lang SA, Fichtner-Feigl S, Scherer MN, Schlitt HJ, Stroszczyński C, Schreyer AG, Schnitzbauer AA. 2012. „Biliodigestive Anastomosen: Indikationen, Komplikationen und interdisziplinäres Management“. *Der Chirurg* 83 (12): 1097–1108.

Gomez D, Malik HZ, Bonney GK, Wong V, Toogood GJ, Lodge JP, Prasad KR. 2007. „Steatosis Predicts Postoperative Morbidity Following Hepatic Resection for Colorectal Metastasis“. *The British Journal of Surgery* 94 (11): 1395–1402.

Gruttadauria S, Saint Georges Chaumet M, Pagano D, Marsh JW, Bartoccelli C, Cintonino D, Arcadipane A, Vizzini G, Spada M, Gridelli B. 2011. „Impact of blood transfusion on early outcome of liver resection for colorectal hepatic metastases“. *Journal of Surgical Oncology* 103 (2): 140–7.

Guhra S, Ardelt M, Settmacher U. 2021. „Langzeitergebnisse nach ALPPS-Resektionen bei Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen“. *Der Chirurg* 92 (2): 169–169.

Guo T, Ding R, Yang J, Wu P, Liu P, Liu Z, Li Z. 2019. „Evaluation of Different Antibiotic Prophylaxis Strategies for Hepatectomy: A Network Meta-Analysis“. *Medicine* 98 (26): 16241.

Haley RW, Schaberg DR, McClish DK, Quade D, Crossley KB, Culver DH, Morgan WM, McGowan JE Jr, Shachtman RH. 1980 „The accuracy of retrospective chart review in measuring nosocomial infection rates. Results of validation studies in pilot hospitals“. *American Journal of Epidemiology* 111 (5): 516–33.

Hansis M. 1996. „Pathophysiology of Infection - a Theoretical Approach“. *Injury* 27 (1): 5-8.

Harimoto N, Shirabe K, Abe T, Yukaya T, Tsujita E, Gion T, Kajiyama K, Nagaie T. 2011. „Prospective randomized controlled trial investigating the type of sutures used during hepatectomy“. *World Journal of Gastroenterology* 17 (18): 2338–42.

Hau T, Simmons RL. 1980. „Mechanisms of the Adjuvant Effect of Hemoglobin in Experimental Peritonitis. III. The Influence of Hemoglobin on Phagocytosis and Intracellular Killing by Human Granulocytes“. *Surgery* 87 (5): 588–92.

Heinrich S, Lang H. 2017. „Hepatic resection for primary and secondary liver malignancies“. *Innovative Surgical Sciences* 2 (1): 1–8.

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“. *American Journal of Surgery* 206 (1): 8–15.

Hirokawa F, Hayashi M, Miyamoto Y, Asakuma M, Shimizu T, Komeda K, Inoue Y, Uchiyama K. 2015. „Short- and Long-Term Outcomes of Laparoscopic versus Open Hepatectomy for Small Malignant Liver Tumors: A Single-Center Experience“. *Surgical Endoscopy* 29 (2): 458–65.

Idrees JJ, Johnston FM, Canner JK, Dillhoff M, Schmidt C, Haut ER, Pawlik TM. 2019. „Cost of Major Complications After Liver Resection in the United States: Are High-Volume Centers Cost-Effective?“ *Annals of Surgery* 269 (3): 503–10.

Imamura H, Seyama Y, Kokudo N, Maema A, Sugawara Y, Sano K, Takayama T, Makuuchi M. 2003. „One Thousand Fifty-Six Hepatectomies without Mortality in 8 Years“. *Archives of Surgery* (Chicago, Ill.: 1960) 138 (11): 1198–1206.

Ishii M. 2014. „Comprehensive Review of Post-Liver Resection Surgical Complications and a New Universal Classification and Grading System“. *World Journal of Hepatology* 6 (10): 745.

Jarnagin WR, Gonen M, Fong Y, DeMatteo RP, Ben-Porat L, Little S, Corvera C, Weber S, Blumgart LH. 2002. „Improvement in Perioperative Outcome after Hepatic Resection: Analysis of 1,803 Consecutive Cases over the Past Decade“. *Annals of Surgery* 236 (4): 397–406.

Kaibori M, Yoshii K, Yokota I, Hasegawa K, Nagashima F, Kubo S, Kon M, Izumi N, Kadoya M, Kudo M, Kumada T, Sakamoto M, Nakashima O, Matsuyama Y, Takayama T, Kokudo N; Liver Cancer Study Group of Japan. 2019. „Impact of Advanced Age on Survival in Patients Undergoing Resection of Hepatocellular Carcinoma: Report of a Japanese Nationwide Survey“. *Annals of Surgery* 269 (4): 692–99.

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“. *Surgical Endoscopy* 27 (7): 2592–97.

Kassin MT, Owen RM, Perez SD, Leeds I, Cox JC, Schnier K, Sadiraj V, Sweeney JF. 2012. „Risk Factors for 30-Day Hospital Readmission among General Surgery Patients“. *Journal of the American College of Surgeons* 215 (3): 322–30.

Kaye KS, Anderson DJ, Sloane R, Chen LF, Choi Y, Link K, Sexton DJ, Schmader KE. 2009. „The Effect of Surgical Site Infection on Older Operative Patients“. *Journal of the American Geriatrics Society* 57 (1): 46–54.

Kinoshita M, Shinkawa H, Kabata D, Tanaka S, Takemura S, Amano R, Kimura K, Ohira G, Nishio K, Kubo S. 2021. „Impact of Advancing Age on the Status and Risk of Postoperative Infections After Liver Resection“. *World Journal of Surgery* 45 (11): 3386–3394.

Kirkland KB, Briggs JP, Trivette SL, Wilkinson WE, Sexton DJ. 1999. „The Impact of Surgical-Site Infections in the 1990s: Attributable Mortality, Excess Length of Hospitalization, and Extra Costs“. *Infection Control and Hospital Epidemiology* 20 (11): 725–30.

Kobayashi S, Gotohda N, Nakagohri T, Takahashi S, Konishi M, Kinoshita T. 2009. „Risk Factors of Surgical Site Infection After Hepatectomy for Liver Cancers“. *World Journal of Surgery* 33 (2): 312–17.

Koch M, Garden OJ, Padbury R, Rahbari NN, Adam R, Capussotti L, Fan ST, Yokoyama Y, Crawford M, Makuuchi M, Christophi C, Banting S, Brooke-Smith M, Usatoff V, Nagino M, Maddern G, Hugh TJ, Vauthey JN, Greig P, Rees M, Nimura Y, Figueras J, DeMatteo RP, Büchler MW, Weitz J. 2011. „Bile Leakage after Hepatobiliary and Pancreatic Surgery: A Definition and Grading of Severity by the International Study Group of Liver Surgery“. *Surgery* 149 (5): 680–88.

Kokudo T, Uldry E, Demartines N, Halkic N. 2015. „Risk Factors for Incisional and Organ Space Surgical Site Infections After Liver Resection Are Different“. *World Journal of Surgery* 39 (5): 1185–92.

Kooby DA, Fong Y, Suriawinata A, Gonen M, Allen PJ, Klimstra DS, DeMatteo RP, D'Angelica M, Blumgart LH, Jarnagin WR. 2003. „Impact of Steatosis on

Perioperative Outcome Following Hepatic Resection“. *Journal of Gastrointestinal Surgery: Official Journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract* 7 (8): 1034–44.

Krizek TJ, Robson MC. 1975. „Evolution of Quantitative Bacteriology in Wound Management“. *The American Journal of Surgery* 130 (5): 579–84.

Kurmann A, Wanner B, Martens F, Klasen J, Stickel F, Montani M, Candinas D, Beldi G. 2014. „Hepatic Steatosis Is Associated with Surgical-Site Infection after Hepatic and Colorectal Surgery“. *Surgery* 156 (1): 109–16.

Lan AK, Luk HN, Goto S, Chen SM, Eng HL, Chen YS, de Villa VH, Wang CC, Cheng YF, Chen CL, Lee JH, Jawan B. 2003. „Stress Response to Hepatectomy in Patients with a Healthy or a Diseased Liver“. *World Journal of Surgery* 27 (7): 761–64.

Laurent C, Sa Cunha A, Couderc P, Rullier E, Saric J. 2003. „Influence of Postoperative Morbidity on Long-Term Survival Following Liver Resection for Colorectal Metastases“. *The British Journal of Surgery* 90 (9): 1131–36.

Lee JS, Kim JM, Lee S, Choi JY, Cho W, Choi GS, Park JB, Kwon CH, Kim SJ, Joh JW. 2015. „The Prognosis in Cases of Hepatocellular Carcinoma after Hepatectomy: Young Patients versus Older Patients“. *Korean Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery* 19 (4): 154–60.

Liu R, Cox K, Guthery SL, Book L, Witt B, Chadwick B, Adler DG. 2014. „Cholangiocarcinoma and High-Grade Dysplasia in Young Patients with Primary Sclerosing Cholangitis“. *Digestive Diseases and Sciences* 59 (9): 2320–24.

Liu X, Xu J. 2015. „Body Mass Index and Waistline are Predictors of Survival for Hepatocellular Carcinoma After Hepatectomy“. *Medical Science Monitor* 29 (21): 2203–9.

López-Ben S, Palacios O, Codina-Barreras A, Albiol MT, Falgueras L, Castro E, Figueras J. 2014. „Pure Laparoscopic Liver Resection Reduces Surgical Site

Infections and Hospital Stay. Results of a Case-Matched Control Study in 50 Patients“. *Langenbeck's Archives of Surgery* 399 (3): 307–14.

Loss M, Jung EM, Scherer MN, Farkas SA, Schlitt HJ. 2010. „Chirurgische Therapie von Lebermetastasen“. *Der Chirurg* 81 (6): 533–41.

Lyratzopoulos G, Tyrrell C, Smith P, Yelloly J. 2007. „Recent Trends in Liver Resection Surgery Activity and Population Utilization Rates in English Regions“. *HPB* 9 (4): 277–80.

Makuuchi M, Kosuge T, Takayama T, Yamazaki S, Kakazu T, Miyagawa S, Kawasaki S. 1993. „Surgery for Small Liver Cancers“. *Seminars in Surgical Oncology* 9 (4): 298–304.

Manniën J, Wille JC, Snoeren RL, van den Hof S. 2006. „Impact of Postdischarge Surveillance on Surgical Site Infection Rates for Several Surgical Procedures: Results from the Nosocomial Surveillance Network in The Netherlands“. *Infection Control and Hospital Epidemiology* 27 (8): 809–16.

Margonis GA, Sasaki K, Andreatos N, Nishioka Y, Sugawara T, Amini N, Buettner S, Hashimoto M, Shindoh J, Pawlik TM. 2017. „Prognostic Impact of Complications after Resection of Early Stage Hepatocellular Carcinoma“. *Journal of Surgical Oncology* 115 (7): 791–804.

Martin AN, Narayanan S, Turrentine FE, Bauer TW, Adams RB, Stukenborg GJ, Zaydfudim VM. 2018. „Clinical Factors and Postoperative Impact of Bile Leak After Liver Resection“. *Journal of Gastrointestinal Surgery: Official Journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract* 22 (4): 661–67.

Mathur AK, Ghaferi AA, Sell K, Sonnenday CJ, Englesbe MJ, Welling TH. 2010. „Influence of Body Mass Index on Complications and Oncologic Outcomes Following Hepatectomy for Malignancy“. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 14 (5): 849–57.

Meguro M, Mizuguchi T, Kawamoto M, Nishidate T, Ishii M, Tatsumi H, Kimura Y, Furuhashi T, Hirata K. 2014. „Highest Intraoperative Lactate Level Could Predict

Postoperative Infectious Complications after Hepatectomy, Reflecting the Pringle Maneuver Especially in Chronic Liver Disease“. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences* 21 (7): 489–98.

Mentor K, Ratnayake B, Akter N, Alessandri G, Sen G, French JJ, Manas DM, Hammond JS, Pandanaboyana S. 2020. „Meta-Analysis and Meta-Regression of Risk Factors for Surgical Site Infections in Hepatic and Pancreatic Resection“. *World Journal of Surgery* 4 (12): 4221–30.

Minagawa M, Makuuchi M, Torzilli G, Takayama T, Kawasaki S, Kosuge T, Yamamoto J, Imamura H. 2000. „Extension of the Frontiers of Surgical Indications in the Treatment of Liver Metastases from Colorectal Cancer: Long-Term Results“. *Annals of Surgery* 231 (4): 487–99.

Moon AM, Singal AG, Tapper EB. 2020. „Contemporary Epidemiology of Chronic Liver Disease and Cirrhosis“. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 18 (12): 2650–66.

Moreno Elola-Olaso A, Davenport DL, Hundley JC, Daily MF, Gedaly R. 2012. „Predictors of Surgical Site Infection after Liver Resection: A Multicentre Analysis Using National Surgical Quality Improvement Program Data“. *HPB* 14 (2): 136–41.

Muratore A, Ribero D, Zimmitti G, Mellano A, Langella S, Capussotti L. 2010. „Resection Margin and Recurrence-Free Survival after Liver Resection of Colorectal Metastases“. *Annals of Surgical Oncology* 17 (5): 1324–29.

Naito S, Imamura H, Tukada A, Matsuyama Y, Yoshimoto J, Sugo H, Ishizaki Y, Kawasaki S. 2014. „Postoperative Recurrence Pattern and Prognosis of Patients with Hepatocellular Carcinoma, with Particular Reference to the Hepatitis Viral Infection Status“. *Liver International: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver* 34 (5): 802–13.

Nakahira S, Shimizu J, Miyamoto A, Kobayashi S, Umeshita K, Ito T, Monden M, Doki Y, Mori M. 2013. „Proposal for a Sub-Classification of Hepato-Biliary-Pancreatic Operations for Surgical Site Infection Surveillance Following Assessment of

Results of Prospective Multicenter Data“. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences* 20 (5): 504–11.

Nakai T, Kawabe T, Shiraishi O, Shiozaki H. 2004. „Prevention of Bile Leak after Major Hepatectomy“. *Hepato-Gastroenterology* 51 (59): 1286–88.

Nakeeb A, Pitt HA, Sohn TA, Coleman J, Abrams RA, Piantadosi S, Hruban RH, Lillemoe KD, Yeo CJ, Cameron JL. 1996. „Cholangiocarcinoma: A Spectrum of Intrahepatic, Perihilar, and Distal Tumors“. *Annals of Surgery* 224 (4): 463–75.

Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen (NRZ) 2017. Definitionen nosokomialer Infektionen für die Surveillance im Krankenhaus-Infektionssurveillance-System (KISS-Definitionen). *Robert Koch-Institut* Berlin.

Niitsuma T, Kusachi S, Takesue Y, Mikamo H, Asai K, Watanabe M. 2019. „Current status of postoperative infections after digestive surgery in Japan: The Japan Postoperative Infectious Complications Survey in 2015“. *Annals of Gastroenterological Surgery* 3 (3): 276–284.

Nobili C, Marzano E, Oussoultzoglou E, Rosso E, Addeo P, Bachellier P, Jaeck D, Pessaux P. 2012. „Multivariate Analysis of Risk Factors for Pulmonary Complications After Hepatic Resection“. *Annals of Surgery* 255 (3): 540–50.

Nomi T, Fuks D, Kawaguchi Y, Mal F, Nakajima Y, Gayet B. 2015. „Laparoscopic Major Hepatectomy for Colorectal Liver Metastases in Elderly Patients: A Single-Center, Case-Matched Study“. *Surgical Endoscopy* 29 (6): 1368–75.

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 (1): 47–53.

Okamoto E, Kyo A, Yamanaka N, Tanaka N, Kuwata K. 1984. „Prediction of the Safe Limits of Hepatectomy by Combined Volumetric and Functional Measurements in Patients with Impaired Hepatic Function“. *Surgery* 95 (5): 586–92.

Panaro F, Hacina L, Bouyabrine H, Al-Hashmi AW, Herrero A, Navarro F. 2016. „Risk Factors for Postoperative Bile Leakage: A Retrospective Single-Center Analysis of 411 Hepatectomies“. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International: HBPD INT* 15 (1): 81–86.

Pawlik TM, Scoggins CR, Zorzi D, Abdalla EK, Andres A, Eng C, Curley SA, Loyer EM, Muratore A, Mentha G, Capussotti L, Vauthey JN. 2005. „Effect of Surgical Margin Status on Survival and Site of Recurrence after Hepatic Resection for Colorectal Metastases“. *Annals of Surgery* 241 (5): 715–22, discussion 722-724.

Peel TN, Dowsey MM, Daffy JR, Stanley PA, Choong PF, Buising KL. 2011. „Risk Factors for Prosthetic Hip and Knee Infections According to Arthroplasty Site“. *The Journal of Hospital Infection* 79 (2): 129–33.

Pessaux P, Msika S, Atalla D, Hay JM, Flamant Y; French Association for Surgical Research. 2003. „Risk Factors for Postoperative Infectious Complications in Non-colorectal Abdominal Surgery: A Multivariate Analysis Based on a Prospective Multicenter Study of 4718 Patients“. *Archives of Surgery (Chicago, Ill.: 1960)* 138 (3): 314–24.

Pessaux P, van den Broek MA, Wu T, Olde Damink SW, Piardi T, Dejong CH, Ntourakis D, van Dam RM. 2013. „Identification and Validation of Risk Factors for Postoperative Infectious Complications Following Hepatectomy“. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 17 (11): 1907–16.

Pinkney TD, Calvert M, Bartlett DC, Gheorghe A, Redman V, Dowswell G, Hawkins W, Mak T, Youssef H, Richardson C, Hornby S, Magill L, Haslop R, Wilson S, Morton D; West Midlands Research Collaborative; ROSSINI Trial Investigators. 2013. „Impact of Wound Edge Protection Devices on Surgical Site Infection after Laparotomy: Multicentre Randomised Controlled Trial (ROSSINI Trial)“. *The BMJ* 347 (7/31): 305-34.

Poon RT, Fan ST, Lo CM, Liu CL, Lam CM, Yuen WK, Yeung C, Wong J. 2004. „Improving Perioperative Outcome Expands the Role of Hepatectomy in Management of Benign and Malignant Hepatobiliary Diseases: Analysis of 1222 Consecutive Patients From a Prospective Database“. *Annals of Surgery* 240 (4): 698–710.

Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut. 2018. „Prävention postoperativer Wundinfektionen: Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut“. *Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz* 61 (4): 448–73.

Rahbari NN, Mehrabi A, Mollberg NM, Müller SA, Koch M, Büchler MW, Weitz J. 2011a. „Hepatocellular carcinoma: current management and perspectives for the future“. *Annals of Surgery* 253 (3): 453–69.

Rahbari NN, Garden OJ, Padbury R, Maddern G, Koch M, Hugh TJ, Fan ST, Nimura Y, Figueras J, Vauthey JN, Rees M, Adam R, Dematteo RP, Greig P, Usatoff V, Banting S, Nagino M, Capussotti L, Yokoyama Y, Brooke-Smith M, Crawford M, Christophi C, Makuuchi M, Büchler MW, Weitz J. 2011b. „Post-Hepatectomy Haemorrhage: A Definition and Grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS)“. *HPB* 13 (8): 528–35.

Rahbari NN, Garden OJ, Padbury R, Brooke-Smith M, Crawford M, Adam R, Koch M, Makuuchi M, Dematteo RP, Christophi C, Banting S, Usatoff V, Nagino M, Maddern G, Hugh TJ, Vauthey JN, Greig P, Rees M, Yokoyama Y, Fan ST, Nimura Y, Figueras J, Capussotti L, Büchler MW, Weitz J. 2011c "Posthepatectomy liver failure: a definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS)". *Surgery* 149 (5): 713–24.

Rahbari NN, Elbers H, Koch M, Kirchberg J, Dutlu M, Mehrabi A, Büchler MW, Weitz J. 2012. „Bilirubin Level in the Drainage Fluid Is an Early and Independent Predictor of Clinically Relevant Bile Leakage after Hepatic Resection“. *Surgery* 152 (5): 821–31.

Rahman S, Kesselheim AS, Hollis A. 2023. „Persistence of Resistance: A Panel Data Analysis of the Effect of Antibiotic Usage on the Prevalence of Resistance“. *The Journal of Antibiotics* (02): 1–9.

Reddy SK, Barbas AS, Turley RS, Gamblin TC, Geller DA, Marsh JW, Tsung A, Clary BM, Lagoo-Deenadayalan S. 2011a. „Major Liver Resection in Elderly

Patients: A Multi-Institutional Analysis“. *Journal of the American College of Surgeons* 212 (5): 787–95.

Reddy SK, Barbas AS, Turley RS, Steel JL, Tsung A, Marsh JW, Geller DA, Clary BM. 2011b. „A Standard Definition of Major Hepatectomy: Resection of Four or More Liver Segments“. *HPB*: 13 (7): 494–502.

Reilly J, Allardice G, Bruce J, Hill R, McCoubrey J. 2006. „Procedure-Specific Surgical Site Infection Rates and Postdischarge Surveillance in Scotland“. *Infection Control and Hospital Epidemiology* 27 (12): 1318–23.

Rolando N, Philpott-Howard J, Williams R. 1996. „Bacterial and Fungal Infection in Acute Liver Failure“. *Seminars in Liver Disease* 16 (4): 389–402.

Rosenthal VD, Bijie H, Maki DG, Mehta Y, Apisarnthanarak A, Medeiros EA, Leblebicioglu H, Fisher D, Álvarez-Moreno C, Khader IA, Del Rocío González Martínez M, Cuellar LE, Navoa-Ng JA, Abouqal R, Guanche Garcell H, Mitrev Z, Pirez García MC, Hamdi A, Dueñas L, Cancel E, Gurskis V, Rasslan O, Ahmed A, Kanj SS, Ugalde OC, Mapp T, Raka L, Yuet Meng C, Thu le TA, Ghazal S, Gikas A, Narváez LP, Mejía N, Hadjieva N, Gamar Elanbya MO, Guzmán Siritt ME, Jayatilleke K; INICC members. 2012. „International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) Report, Data Summary of 36 Countries, for 2004-2009“. *American Journal of Infection Control* 40 (5): 396–407.

Ruan DY. 2015. „Poor Oncologic Outcomes of Hepatocellular Carcinoma Patients with Intra-Abdominal Infection after Hepatectomy“. *World Journal of Gastroenterology* 21 (18): 5598.

Russo V, Leaptrot D, Otis M, Smith H, Hebden JN, Wright MO. 2022. „Health Care-Associated Infections Studies Project: An American Journal of Infection Control and National Healthcare Safety Network Data Quality Collaboration Case Study – Chapter 9 Surgical Site Infection Event (SSI) Case Study“. *American Journal of Infection Control* 50 (7): 799–800.

Saadat LV, Brajcich BC, Liu Y, Ko C, D'Angelica MI. 2021. „Defining the risk of liver failure after minor hepatectomy: a NSQIP analysis of 7029 patients“. *HPB (Oxford)* 23 (4): 551–559.

Sadamori H, Yagi T, Matsuda H, Shinoura S, Umeda Y, Yoshida R, Satoh D, Utsumi T, Ohnishi T. 2010. „Risk Factors for Major Morbidity after Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma in 293 Recent Cases“. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences* 17 (5): 709–18.

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“. *British Journal of Surgery* 100 (1): 122–9.

Sadamori H, Yagi T, Shinoura S, Umeda Y, Yoshida R, Satoh D, Nobuoka D, Utsumi M, Yoshida K, Fujiwara T. 2013. „Risk factors for organ/space surgical site infection after hepatectomy for hepatocellular carcinoma in 359 recent cases“. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences* 20 (2): 186 – 96.

Scheele J. 2001. „Anatomiegerechte und atypische Leberresektionen“. *Der Chirurg* 72 (2): 113–24.

Schiorgens TS, Stielow C, Schreiber S, Hornuss C, Jauch KW, Rentsch M, Thasler WE. 2014. „Liver Resection in the Elderly: Significance of Comorbidities and Blood Loss“. *Journal of Gastrointestinal Surgery: Official Journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract* 18 (6): 1161–70.

Schindl MJ. 2005. „The Value of Residual Liver Volume as a Predictor of Hepatic Dysfunction and Infection after Major Liver Resection“. *Gut* 54 (2): 289–96.

Schnitzbauer AA, Lang SA, Goessmann H, Nadalin S, Baumgart J, Farkas SA, Fichtner-Feigl S, Lorf T, Goralcyk A, Hörbelt R, Kroemer A, Loss M, Rümmele P, Scherer MN, Padberg W, Königsrainer A, Lang H, Obed A, Schlitt HJ. 2012. „Right Portal Vein Ligation Combined With In Situ Splitting Induces Rapid Left Lateral Liver Lobe Hypertrophy Enabling 2-Stage Extended Right Hepatic Resection in Small-for-Size Settings“. *Annals of Surgery* 255 (3): 405–14.

Schroeder RA, Marroquin CE, Bute BP, Khuri S, Henderson WG, Kuo PC. 2006. „Predictive Indices of Morbidity and Mortality After Liver Resection“: *Annals of Surgery* 243 (3): 373–79.

Scilletta R, Pagano D, Spada M, Mongiovì S, Pesce A, Portale TR, Guardabasso V, Puleo S, Gruttadauria S. 2014. „Comparative Analysis of the Incidence of Surgical Site Infections in Patients with Liver Resection for Colorectal Hepatic Metastases after Neoadjuvant Chemotherapy“. *The Journal of Surgical Research* 188 (1): 183–89.

Seyama Y, Kokudo N. 2009. „Assessment of Liver Function for Safe Hepatic Resection“. *Hepatology Research: The Official Journal of the Japan Society of Hepatology* 39 (2): 107–16.

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“. *Annals of Gastroenterological Surgery* 3 (5): 506–14.

Shinozuka N, Koyama I, Arai T, Numajiri Y, Watanabe T, Nagashima N, Matsumoto T, Ohata M, Anzai H, Omoto R. 2000. „Autologous Blood Transfusion in Patients with Hepatocellular Carcinoma Undergoing Hepatectomy“. *American Journal of Surgery* 179 (1): 42–5.

Shirai D, Shinkawa H, Kabata D, Takemura S, Tanaka S, Amano R, Kimura K, Ohira G, Nishio K, Tauchi J, Kinoshita M, Kubo S. 2022. „Laparoscopic liver resection reduces postoperative infection in patients with hepatocellular carcinoma: a propensity score-based analysis.“ *Surgical Endoscopy and other Interventional Techniques* 36 (12): 9194–203.

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“. *Digestive Surgery* 35 (3): 204–11.

Shoup M, Gonen M, D'Angelica M, Jarnagin WR, DeMatteo RP, Schwartz LH, Tuorto S, Blumgart LH, Fong Y. 2003. „Volumetric Analysis Predicts Hepatic

Dysfunction in Patients Undergoing Major Liver Resection“. *Journal of Gastrointestinal Surgery: Official Journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract* 7 (3): 325–30.

Simmonds PC, Primrose JN, Colquitt JL, Garden OJ, Poston GJ, Rees M. 2006. „Surgical Resection of Hepatic Metastases from Colorectal Cancer: A Systematic Review of Published Studies“. *British Journal of Cancer* 94 (7): 982–99.

Spangenberg HC, Thimme R, Blum HE. 2009. „Der Leberrundherd“. *Deutsches Ärzteblatt CME Kompakt* 1(2): 34a–34i.

Statistisches Bundesamt (Destatis). 2020. „Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik) Operationen und Prozeduren der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern (4-Steller) - 2019“: 78. *Online im Internet*. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Krankenhaeuser/Publikationen/Downloads-Krankenhaeuser/operationen-prozeduren-5231401207014.pdf> (Stand: 08.01.2023, 21:30 MEZ).

Stoot JH, Coelen RJ, De Jong MC, Dejong CH. 2010. „Malignant Transformation of Hepatocellular Adenomas into Hepatocellular Carcinomas: A Systematic Review Including More than 1600 Adenoma Cases“. *HPB* 12 (8): 509–22.

Taesombat W, Nonthasoot B, Sutherasan M, Nivatvongs S, Sirichindakul B. 2020. „Long-Term Outcomes of Laparoscopic versus Open Liver Resection for Hepatocellular Carcinoma: Retrospective Case-Matched Study“. *International Journal of Surgery Open* 24: 12–17.

Taguchi Y, Ebata T, Yokoyama Y, Igami T, Sugawara G, Kokuryo T, Wakai K, Nagino M. 2014. „The Determination of Bile Leakage in Complex Hepatectomy Based on the Guidelines of the International Study Group of Liver Surgery“. *World Journal of Surgery* 38 (1): 168–76.

Takahara T, Wakabayashi G, Beppu T, Aihara A, Hasegawa K, Gotohda N, Hatano E, Tanahashi Y, Mizuguchi T, Kamiyama T, Ikeda T, Tanaka S, Taniai N, Baba H, Tanabe M, Kokudo N, Konishi M, Uemoto S, Sugioka A, Hirata K, Taketomi A, Maehara Y, Kubo S, Uchida E, Miyata H, Nakamura M, Kaneko H, Yamaue H, Miyazaki

M, Takada T.. 2015. „Long-Term and Perioperative Outcomes of Laparoscopic versus Open Liver Resection for Hepatocellular Carcinoma with Propensity Score Matching: A Multi-Institutional Japanese Study“. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences* 22 (10): 721–27.

Tanaka K, Matsuo K, Kawaguchi D, Murakami T, Hiroshima Y, Hirano A, Sato S, Endo I, Taguri M, Koda K. 2015. „Randomized Clinical Trial of Peritoneal Lavage for Preventing Surgical Site Infection in Elective Liver Surgery: RCT of Peritoneal Lavage for Preventing SSI in Liver Surgery“. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences* 22 (6): 446–53.

Tang H, Lu W, Yang Z, Jiang K, Chen Y, Lu S, Dong J. 2017. „Risk Factors and Long-Term Outcome for Postoperative Intra-Abdominal Infection after Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma“. *Medicine* 96 (17): 6795.

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“. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 22 (11): 1942–48.

Togo S, Kubota T, Takahashi T, Yoshida K, Matsuo K, Morioka D, Tanaka K, Shimada H. 2008. „Usefulness of Absorbable Sutures in Preventing Surgical Site Infection in Hepatectomy“. *Journal of Gastrointestinal Surgery: Official Journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract* 12 (6): 1041–46.

Triulzi DJ, Vanek K, Ryan DH, Blumberg N. 1992. „A Clinical and Immunologic Study of Blood Transfusion and Postoperative Bacterial Infection in Spinal Surgery“. *Transfusion* 32 (6): 517–24.

Troillet N, Aghayev E, Eisenring MC, Widmer AF; Swissnos.2017. „First Results of the Swiss National Surgical Site Infection Surveillance Program: Who Seeks Shall Find“. *Infection Control and Hospital Epidemiology* 38 (6): 697–704.

Vaquero J, Polson J, Chung C, Helenowski I, Schiodt FV, Reisch J, Lee WM, Blei AT. 2003. „Infection and the Progression of Hepatic Encephalopathy in Acute Liver Failure“. *Gastroenterology* 125 (3): 755–64.

Ventola CL. 2015. „The Antibiotic Resistance Crisis: Part 1: Causes and Threats“. *P & T: A Peer-Reviewed Journal for Formulary Management* 40 (4): 277–83.

Viganò L, Laurenzi A, Solbiati L, Procopio F, Cherqui D, Torzilli G. 2018. „Open Liver Resection, Laparoscopic Liver Resection, and Percutaneous Thermal Ablation for Patients with Solitary Small Hepatocellular Carcinoma (≤ 30 Mm): Review of the Literature and Proposal for a Therapeutic Strategy“. *Digestive Surgery* 35 (4): 359–71.

Vogel A, Wege H, Caca K, Nashan B, Neumann U. 2014. „The Diagnosis and Treatment of Cholangiocarcinoma“. *Deutsches Ärzteblatt International* 111 (44): 748–54.

Wakabayashi G, Cherqui D, Geller DA, Han HS, Kaneko H, Buell JF. 2014. „Laparoscopic Hepatectomy Is Theoretically Better than Open Hepatectomy: Preparing for the 2nd International Consensus Conference on Laparoscopic Liver Resection“. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences* 21 (10): 723–31.

Wei AC, Tung-Ping Poon R, Fan ST, Wong J. 2003. „Risk Factors for Perioperative Morbidity and Mortality after Extended Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma“. *The British Journal of Surgery* 90 (1): 33–41.

Wei T, Zhang XF, Bagante F, Ratti F, Marques HP, Silva S, Soubrane O, Lam V, Poultsides GA, Popescu I, Grigorie R, Alexandrescu S, Martel G, Workneh A, Guglielmi A, Hugh T, Aldrighetti L, Endo I, Pawlik TM. 2022. „Postoperative Infectious Complications Worsen Long-Term Survival After Curative-Intent Resection for Hepatocellular Carcinoma“. *Annals of Surgical Oncology* 29 (1): 315–24.

Wiezer MJ, Meijer C, Wallast-Groenewoud HP, Tool AT, Prins HA, Houdijk AP, Beelen RH, Meijer S, Hack CE, van Leeuwen PA. 1999. „Impaired Leukocyte Phagocytosis in Patients Undergoing Hemihepatectomy for Liver Metastases“. *Liver Transplantation and Surgery: Official Publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 5 (3): 238–45.

Wiggers JK, Groot Koerkamp B, Cieslak KP, Doussot A, van Klaveren D, Allen PJ, Besselink MG, Busch OR, D'Angelica MI, DeMatteo RP, Gouma DJ, Kingham TP, van Gulik TM, Jarnagin WR. 2016. „Postoperative Mortality after Liver Resection for Perihilar Cholangiocarcinoma: Development of a Risk Score and Importance of Biliary Drainage of the Future Liver Remnant“. *Journal of the American College of Surgeons* 223 (2): 321-31.

World Health Organization (Hrsg). 2000. „Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation“. *WHO technical report Series* 894. World Health Organization. Genf.

Wu CC, Yeh DC, Lin MC, Liu TJ, P'eng FK. 1998. „Prospective Randomized Trial of Systemic Antibiotics in Patients Undergoing Liver Resection“. *The British Journal of Surgery* 85 (4): 489–93.

Yamashita Y, Hamatsu T, Rikimaru T, Tanaka S, Shirabe K, Shimada M, Sugimachi K. 2001. „Bile Leakage after Hepatic Resection“. *Annals of Surgery* 233 (1): 45–50.

Yang T, Liu K, Liu CF, Zhong Q, Zhang J, Yu JJ, Liang L, Li C, Wang MD, Li ZL, Wu H, Xing H, Han J, Lau WY, Zeng YY, Zhou YH, Gu WM, Wang H, Chen TH, Zhang YM, Zhang WG, Pawlik TM, Wu MC, Shen F. 2019. „Impact of Postoperative Infective Complications on Long-Term Survival after Liver Resection for Hepatocellular Carcinoma“. *British Journal of Surgery* 106 (9): 1228–36.

Yazici P, Akyuz M, Yigitbas H, Dural C, Okoh A, Aydin N, Berber E. 2017. „A Comparison of Perioperative Outcomes in Elderly Patients with Malignant Liver Tumors Undergoing Laparoscopic Liver Resection versus Radiofrequency Ablation“. *Surgical Endoscopy* 31 (3): 1269–74.

Yokoo H, Miyata H, Konno H, Taketomi A, Kakisaka T, Hirahara N, Wakabayashi G, Gotoh M, Mori M. 2016. „Models Predicting the Risks of Six Life-Threatening Morbidities and Bile Leakage in 14,970 Hepatectomy Patients Registered in the National Clinical Database of Japan“. *Medicine* 95 (49): e5466.

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 Journal of Surgery* 27 (6): 685–88.

Yu JJ, Liang L, Lu L, Li C, Xing H, Zhang WG, Mao XH, Zeng YY, Chen TH, Zhou YH, Wang H, Pawlik TM, Wu H, Lau WY, Wu MC, Shen F, Yang T. 2020. „Association between Body Mass Index and Postoperative Morbidity after Liver Resection of Hepatocellular Carcinoma: A Multicenter Study of 1,324 Patients“. *HPB* 22 (2): 289–97.

Zarb P, Coignard B, Griskeviciene J, Muller A, Vankerckhoven V, Weist K, Goossens M, Vaerenberg S, Hopkins S, Catry B, Monnet D, Goossens H, Suetens C. 2012. „The European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) Pilot Point Prevalence Survey of Healthcare-Associated Infections and Antimicrobial Use“. *Eurosurveillance* 17 (46).

Zarour LR, Anand S, Billingsley KG, Bisson WH, Cercek A, Clarke MF, Coussens LM, Gast CE, Geltzeiler CB, Hansen L, Kelley KA, Lopez CD, Rana SR, Ruhl R, Tsikitis VL, Vaccaro GM, Wong MH, Mayo SC. 2017. „Colorectal Cancer Liver Metastasis: Evolving Paradigms and Future Directions“. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology* 3 (2): 163–73.

Zaydfudim VM, Rosen CB, Nagorney DM. 2014. „Hilar Cholangiocarcinoma“. *Surgical Oncology Clinics of North America* 23 (2): 247–63.

Zhou YM, Chen ZY, Li XD, Xu DH, Su X, Li B. 2016. „Preoperative Antibiotic Prophylaxis Does Not Reduce the Risk of Postoperative Infectious Complications in Patients Undergoing Elective Hepatectomy“. *Digestive Diseases and Sciences* 61 (6): 1707–13.

12. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinen besonderen Dank nachstehenden Personen entgegenbringen:

Mein Dank gilt zunächst Herrn Priv.- Doz. Dr. med. Matthias Reeh, meinem Doktorvater. Ihr Engagement, Ihre Geduld und konstruktiven Kommentare haben mir geholfen, mein Wissen und meine Fähigkeiten in meinem Forschungsgebiet zu erweitern. Ich danke Ihnen auch für die Zeit und Mühe, die Sie aufgewendet haben, um mir die notwendigen Ressourcen und Unterstützung zur Verfügung zu stellen, so dass ich meine Forschungsarbeit erfolgreich abschließen konnte.

Ich danke Herrn Dr. med. Björn Wellge für die hilfsbereite und wissenschaftliche Betreuung. Ihre Unterstützung hat mir geholfen meine akademischen Ziele zu erreichen.

Ferner danke ich Herrn Priv.- Doz. Dr. med. Jun Li für seinen kritischen Diskurs und die Überlassung notwendiger Quellen und Dokumente.

Bei Herrn Dr. Paul Schmidt und Herrn Dr. Hans O. Pinnschmidt möchte ich mich für die Unterstützung und das statistische Fachwissen bedanken. Sie haben mir geholfen, meine Daten effektiv zu analysieren und meine Ergebnisse klar und präzise zu erarbeiten.

Tief verbunden und dankbar bin ich meiner Verlobten, Bianca Schäfer, für ihren unglaublichen Beistand und ihr Verständnis bei der Anfertigung dieser Doktorarbeit.

Ich möchte auch diese Gelegenheit nutzen, um meiner Oma Lea von Herzen für all die Weisheiten und Ermutigung zu danken, die sie mir im Laufe meines Lebens gegeben hat.

Mein besonderer Dank aber gilt meinen Eltern, Linda und Michael Martin, die mir meinen bisherigen Lebensweg ermöglichten und denen ich diese Arbeit widme. Eure bedingungslose Liebe und Fürsorge haben mir in schwierigen Zeiten Halt gegeben und mir geholfen, durchzuhalten.

13. Lebenslauf

Steven Martin

Geb. am 16.09.1993 in Frankfurt am Main

Praktische Erfahrung

Seit 10/2019	Facharzt in Weiterbildung in der Klinik für Neurologie Deutsches Rotes Kreuz, Berlin-Köpenick
02/2018 - 04/2018	Praktisches Jahr Chirurgie-Tertial Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
12/2017 - 02/2018	Praktisches Jahr Chirurgie-Tertial University Central Hospital of Kigali, Ruanda
09/2017 - 12/2017	Praktisches Jahr Wahltertial: Allgemeinmedizin Praxisgemeinschaft Dr. Gatermann, Hamburg
05/2017 - 09/2017	Praktisches Jahr Innere Medizin-Tertial Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Weiterbildung & Studium

04/2014 - 05/2018	Studium der Humanmedizin, Klinik Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf Abschluss: Approbation als Arzt
09/2011 - 07/2013	Studium der Humanmedizin, Vorklinik Universität der Wissenschaften Szeged, Ungarn Abschluss: Physikum
06/2003 - 06/2011	Gymnasium Elisabethenschule, Frankfurt am Main Abschluss: Abitur

14. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: