

# **Der Einfluss von chirurgischen Wundinfektionen auf die Entwicklung von Akut-auf-chronischem Leberversagen bei Leberzirrhose**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

**Schwiedhard Hoffstall**

aus Quakenbrück

2024

Angefertigt mit der Genehmigung  
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: PD Dr. med. Johannes Chang
2. Gutachterin: Prof. Dr. Maria Wittmann

Tag der Mündlichen Prüfung: 16.09.2024

Aus der Klinik und Poliklinik für Allgemeine Innere Medizin  
Direktor: Prof. Dr. med. Christian P. Strassburg

*FÜR HANNA*



## Inhaltsverzeichnis

	<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	6
<b>1.</b>	<b>Deutsche Zusammenfassung</b>	7
1.1	Einleitung	7
1.2	Material und Methoden	8
1.3	Ergebnisse	13
1.4	Diskussion	18
1.5	Zusammenfassung	22
1.6	Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung	23
<b>2.</b>	<b>Veröffentlichung</b>	30
	Abstract	30
	Introduction	31
	Methods	31
	Results	33
	Discussion	36
	References	40
<b>3.</b>	<b>Danksagung</b>	42

## Abkürzungsverzeichnis

ACLF	Akut-auf-chronisches Leberversagen (Acute-On-Chronic Liver Failure)
AD	Akute Leberdekomensation
ASA	US-amerikanische Fachgesellschaft für Anästhesiologie (American Society Of Anaesthesiologists)
AUC	Fläche unter der Kurve (Area Under The Curve)
CDC	Zentren für Krankheitskontrolle und -prävention (Centers For Disease Control And Prevention)
CLIF-C-AD	Chronic Liver Failure Consortium Acute Decompensation
CLIF-SOFA	Chronic Liver Failure Sequential Organ Failure
CRP	C-reaktives Protein
DAMP	Schaden-assoziierte molekulare Muster (Damage-Associated Molecular Pattern)
EASL	Europäische Arbeitsgemeinschaft zum Studium der Leber (European Association For The Study Of The Liver)
HCC	Hepatozelluläres Karzinom (Hepatocellular Carcinoma)
HR	Hazard Verhältnis (Hazard Ratio)
INR	International Normalized Ratio
KI	Konfidenzintervall
MELD	Model For End-stage Liver Disease
PAMP	Pathogen-assoziierte molekulare Muster (Pathogen-Associated Molecular Pattern)
SBP	Spontan bakterielle Peritonitis
SSI	Chirurgische Wundinfektion (Surgical Site Infection)
SSTI	Haut- und Weichteilinfektionen (Skin And Soft Tissue Infection)

# 1. Deutsche Zusammenfassung

## 1.1 Einleitung

Chronische Erkrankungen der Leber führen im Endstadium zu einer Leberzirrhose. Diese führt insbesondere in fortgeschrittenen Stadien zu einer erhöhten Mortalität und ist für mehr als 1,3 Millionen Todesfälle verantwortlich, was in etwa 2,4 % aller weltweiten Todesfälle ausmacht (GBD 2017 Cirrhosis Collaborators, 2020). Eine Leberzirrhose kann dabei trotz Progression über längere Zeiträume klinisch stabil verlaufen, bis es vor allem in fortgeschrittenen Krankheitsstadien zu einer erhöhten Rate an Komplikationen, der akuten Leberdekompensation (AD) kommt (European Association for the Study of the Liver, 2018). Zu diesen Komplikationen zählen der therapierefraktäre Aszites, Varizenblutungen, die hepatische Enzephalopathie, die spontane bakterielle Peritonitis sowie eine erworbene Diathese für bakterielle Infektionen, sodass eine AD mit einem erhöhten systemischen Inflammationsniveau sowie einer erhöhten Mortalität einhergeht (Trebicka et al., 2020).

Neben der akuten Leberdekompensation hat sich im wissenschaftlichen und klinischen Diskurs in den letzten Jahren die eigenständige Komplikation des Akut-auf-chronischen Leberversagens (Acute-On-Chronic Liver Failure, ACLF) etabliert. Ein ACLF ist durch zusätzliche extrahepatische Organversagen sowie eine gegenüber der akuten Leberdekompensation erhöhten Kurzzeitmortalität charakterisiert. Außerdem ist es mit einem auslösenden Ereignis wie gastrointestinalen Blutungen, akutem Alkoholabusus, operativen Eingriffen oder bakteriellen Infektionen assoziiert (Chang et al., 2021; Klein et al., 2020; Moreau et al., 2013; Trebicka et al., 2021). In etwa 40 bis 50 % der Fälle ist das ACLF jedoch idiopathischer Genese (Arroyo et al., 2020; Morrison et al., 2023).

Pathomechanistisch führt die chronische systemische Inflammation im Rahmen einer Leberzirrhose zu einem Integritätsverlust der intestinalen Mukosabarriere mit konsekutiver Translokation Pathogen-assoziiertes molekularer Muster (Pathogen-Associated Molecular Patterns, PAMP) (Arroyo et al., 2016). Daraus resultiert eine vermehrte Präsentation von Pathogen-assoziierten molekularen Mustern gegenüber

immunkompetenten Zellen mit der Folge einer weiteren systemischen Inflammation, die schlussendlich in der Entwicklung einer akuten Leberdekomensation oder eines ACLF mündet.

Auch wenn chirurgische Eingriffe und bakterielle Infektionen zum Zeitpunkt des Eingriffes oder postoperativ als auslösende Ereignisse eines ACLF bekannt sind, so fehlt es bei Patienten mit Leberzirrhose hinsichtlich der Infektionsentwicklung nach chirurgischen Eingriffen an aussagekräftigen Arbeiten. Dies betrifft vor allem die Infektionsentwicklung nach unterschiedlichen chirurgischen Eingriffen, die verschiedenen Infektionsarten und Infektionsorte, die verursachenden Mikroorganismen und insbesondere den daraus abgeleiteten Zusammenhang mit der Entwicklung eines postoperativen ACLF nach elektiven chirurgischen Eingriffen. Im Rahmen dieser retrospektiven monozentrischen Studie wurden daher postoperative Infektionen nach elektiven chirurgischen Eingriffen an Patienten mit Leberzirrhose detailliert charakterisiert und deren Zusammenhang mit der postoperativen ACLF-Entwicklung analysiert. Weiterhin wurden Risikofaktoren für die Entwicklung eines ACLF oder bakterieller Infektionen identifiziert, sodass Patienten mit einem hohen Risiko ein ACLF zu entwickeln zukünftig früher erkannt und adäquat therapiert werden können.

Diese Publikationsdissertation beruht auf der in der Fachzeitschrift „Liver transplantation: official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society“ veröffentlichten peer-reviewed Originalpublikation „Surgical site infections are independently associated with the development of postoperative acute-on-chronic liver failure in cirrhosis“ von Chang und Hoffstall et al. aus dem Jahre 2023 (Chang und Hoffstall et al., 2023).

## 1.2 Material und Methoden

### 1.2.1 Patientenselektion, Ausschlusskriterien und Endpunkte

Für diese Studie wurden mittels der elektronischen Patientenakte der Medizinischen Klinik und Poliklinik I des Universitätsklinikums Bonn 367 Patienten mit Leberzirrhose identifiziert, die zwischen Juli 2004 und Januar 2017 einen chirurgischen Eingriff erhalten



hatten, der nicht im Rahmen einer Lebertransplantation erfolgt war. Für die weitere Analyse wurden dann nur Patienten ausgewählt, die zum Zeitpunkt des chirurgischen Eingriffes kein Akut-auf-chronisches Leberversagen nach den Kriterien der Europäischen Vereinigung zur Erforschung des chronischen Leberversagens (European Association For The Study Of Chronic Liver Failure, EASL-CLIF) aufwiesen (Moreau et al., 2013). Weiterhin wurden Patienten ausgeschlossen, die zum Zeitpunkt des chirurgischen Eingriffes klinische oder laborchemische Anzeichen einer Infektion zeigten, da der zu untersuchende Endpunkt das Neuauftreten einer Infektion war. Ebenfalls zum Ausschluss führten notfallmäßige bzw. palliative Operationen sowie eine (neo-)adjuvante Chemotherapie oder ein hepatozelluläres Karzinom (HCC) außerhalb der Milankriterien (Mazzaferro et al., 1996), sodass ein Patientenkollektiv von 235 Patienten für diese Studie verblieb.

Der primäre Endpunkt dieser Studie war die Entwicklung eines ACLF innerhalb von 28 Tagen nach dem chirurgischen Eingriff. Die sekundären Endpunkte waren das Auftreten einer Infektion innerhalb von 28 Tagen sowie die Mortalität nach drei Monaten.

Die Studie wurde von der zuständigen Ethikkommission genehmigt (Votum 071/18) und in Einklang mit der Deklaration von Helsinki durchgeführt.

### 1.2.2 Charakterisierung des Patientenkollektives

Anhand von Arztbriefen aus der elektronischen Patientenakte sowie durch den Zugriff auf das elektronische Labordatenarchiv wurden relevante epidemiologische Charakteristika zum Zeitpunkt des chirurgischen Eingriffes erfasst. Diese umfassten unter anderem Alter, Geschlecht und die Ätiologie der Leberzirrhose. Weiter wurden klinische und laborchemische Charakteristika der Patienten zu sechs verschiedenen Zeitpunkten erfasst: vor dem Eingriff, am Tag des Eingriffes, ein bis zwei Tage nach dem Eingriff, drei bis sieben Tage nach dem Eingriff, acht bis 14 Tage nach dem Eingriff und 15 bis 28 Tage nach dem Eingriff. Die klinischen Parameter beinhalteten dabei die akute Dekompensation der Leberzirrhose wie das Vorhandensein von Varizen oder Aszites, die Diagnose eines hepatozellulären Karzinoms innerhalb der Milankriterien, die Entwicklung und Graduierung eines ACLF nach EASL-CLIF Kriterien sowie damit assoziierte Organversagen (respiratorisch, zirkulatorisch, koagulatorisch, hepatisch, renal, zerebral).

Laborchemisch wurden Serumkreatinin, Serumbilirubin, Leukozytenzahl, C-reaktives Protein (CRP), Hämoglobin, Thrombozytenzahl, International Normalized Ratio (INR), Serumalbumin und Serumnatrium erfasst. Anhand dieser Daten wurden dann die klinisch etablierten Child-Pugh, MELD und CLIF-C-AD Scores sowie der kürzlich von Mahmud et al. (2021a) veröffentlichte VOCAL-Penn Score berechnet.

Die akute Dekompensation einer Leberzirrhose wurde anhand der Kriterien der Europäische Arbeitsgemeinschaft zum Studium der Leber (European Association For The Study Of The Liver, EASL) durch die Neuentstehung oder Progression von Aszites, das Auftreten einer hepatischen Enzephalopathie, von gastrointestinalen Blutungen oder von nichtobstruktiver Cholestase definiert (European Association for the Study of the Liver, 2018). Postoperatives Organversagen im Rahmen eines ACLF wurde anhand des Chronic Liver Failure Sequential Organ Failure (CLIF-SOFA) Scores eingeteilt. Ein respiratorisches Versagen wurde diagnostiziert, wenn eine prolongierte postoperative invasive Beatmung über die Standardbeatmungszeit hinaus oder eine Reintubation innerhalb des Nachbeobachtungszeitraums nötig war. Zirkulatorisches Versagen lag bei einem Abfall des mittleren arteriellen Druckes auf  $\leq 70$  mmHg oder bei Gebrauch von Vasopressoren vor, koagulatorisches Versagen bei einer INR  $\geq 2,0$  oder einer Thrombozytenzahl  $\leq 20.000$  G/L. Für ein Serumkreatinin  $\geq 2,0$  mg/dL, ein Serumbilirubin  $\geq 12,0$  mg/dL, bzw. eine hepatische Enzephalopathie von Grad III oder IV nach den West Haven Kriterien wurden renales, hepatisches oder zerebrales Versagen definiert.

### 1.2.3 Klassifizierung chirurgischer Eingriffe

Die chirurgischen Eingriffe wurden anhand von Operations- und Anästhesieprotokollen nach verschiedenen Kategorien klassifiziert. Diese umfassten die Art der Operation (offen/laparoskopisch, viszeral/nicht-viszeral) sowie deren Lokalisierung (Extremitäten, Abdomen, Thorax oder Kopf/Hals). Weiterhin wurden die chirurgischen Eingriffe nach deren Umfang in einfache Eingriffe (Dauer  $\leq 90$  Minuten) und umfangreiche Eingriffe (Dauer  $> 90$  Minuten, umfangreiche oder komplexe intra- bzw. extraabdominelle Eingriffe, Konversion von laparoskopischem zu offenem Ansatz) unterteilt. Aufgrund eines hohen Anteils von Leberteilresektionen an den chirurgischen Eingriffen wurden diese weiter

klassifiziert nach Anzahl resezierter Lebersegmente, Beteiligung des linken bzw. rechten Leberlappens oder Durchführung einer Keilresektion.

#### 1.2.4 Klassifizierung bakterieller Infektionen sowie antibiotischer Therapien

Bakterielle Infektionen im postoperativen Zeitraum wurden anhand der elektronischen Patientenakte und mikrobiologischer Befunde nach erstmaligem Auftreten, Dauer, Art der Infektion, verursachendem Erreger sowie antibiotischer Therapie klassifiziert. Die Art der Infektion wurde zum einen unterteilt nach urogenitaler Infektion, spontaner bakterieller Peritonitis (SBP), Pneumonie, Haut- und Weichteilinfektionen (Skin And Soft Tissue Infections, SSTI), Bakteriämien, abdominellen Infektionen sowie anderweitigen Infektionen. Zum anderen erfolgte die Unterteilung anhand der Klassifizierung chirurgischer Wundinfektionen (Surgical Site Infection, SSI) nach den Kriterien der US-amerikanischen Zentren für Krankheitskontrolle und -prävention (Centers For Disease Control and Prevention, CDC, (CDC/NCEZID/DHQP, 2023)). Hierbei wurden postoperative Infektionen in oberflächliche bzw. tiefe Infektionen des Schnittes (Kategorie A1 bzw. A2), Wundinfektionen mit Organ- oder Körperhöhlenbefall (Kategorie A3) sowie anderweitige Infektionen eingeteilt. Wundinfektionen des Schnittes der Kategorien A1 (oberflächlich) und A2 (tief) wurden dabei definiert als das Auftreten postoperativer Infektionen innerhalb von 30 bzw. 90 Tagen (abhängig von der Art des Eingriffes) nach der Prozedur, die im Rahmen der Schnittführung involvierte Gewebe wie Kutis und Subkutis (A1) oder Faszien und Muskeln (A2) betrafen. Weiterhin musste entweder eine eitrige Sekretion aus der Wunde auftreten oder der Nachweis von verursachenden Mikroorganismen erfolgen. Wundinfektionen der Kategorie A3 mit Organ- bzw. Körperhöhlenbefall traten ebenfalls innerhalb von 30 oder 90 Tagen nach der Prozedur in Abhängigkeit von der Art des Eingriffes auf und betrafen jeden Teil des Körpers, der tiefer als die Faszien-/Muskelschichten liegt und der während des Eingriffs manipuliert wurde. Weiter erfüllten sie ein Kriterium für eine spezifische Organ-/Rauminfektionsstelle nach CDC/NCEZID/DHQP (2023) und der Patient zeigte entweder eine eitrige Sekretion aus einer Drainage oder es wurden verursachende Mikroorganismen nachgewiesen. Infektionen, die keiner dieser beiden Kategorien zugeordnet werden konnten, wurden als anderweitige Infektionen (keine SSI) klassifiziert.

Die antibiotischen Therapien dieser Infekte wurden danach eingeteilt, ob und mit welchem Antibiotikum eine präoperative antibiotische Prophylaxe erfolgte, ob eine postoperative antibiotische Mono- oder Kombinationstherapie eingeleitet wurde, welche Antibiotika postoperativ eingesetzt wurden und über welchen Zeitraum die antibiotische Therapie erfolgte. Außerdem wurden die postoperativen empirischen antibiotischen Therapien hinsichtlich ihrer Adäquatheit anhand der Kriterien der PREDICT Studie klassifiziert (Trebicka et al., 2021). Eine adäquate antibiotische Therapie war dabei gegeben, wenn die Infektion mit der initialen Antibiotikatherapie ohne die Notwendigkeit einer Therapieeskalation erfolgreich behandelt wurde oder wenn die isolierten Mikroorganismen nach Antibiogramm sensibel gegenüber der initialen empirischen Antibiotikatherapie waren.

#### 1.2.5 Statistische Analyse

Die deskriptive Statistik wurde für kontinuierliche Variablen anhand von Median und Spannweite, für diskrete Variablen anhand von Anzahl und Prozentanteil erstellt. Für statistische Gruppenvergleiche nicht-parametrischer Variablen zwischen zwei ungepaarten Gruppen wurde der Mann-Whitney U Test verwendet, für Vergleiche nicht-parametrischer Variablen zwischen mehr als zwei ungepaarten Gruppen der Kruskal-Wallis H Test. Der Gruppenvergleich parametrischer Variablen erfolgte mittels des Chi-Quadrat Tests.

Um die postoperative Sterblichkeit durch ACLF zu untersuchen, wurde eine Analyse konkurrierender Risiken (Competing Risk Analysis) mit Gray's Test durchgeführt (Scrucca et al., 2007). Als konkurrierende Risiken wurden dabei die ACLF-bezogene Sterblichkeit, die nicht ACLF-bezogene Sterblichkeit sowie eine Lebertransplantation im Nachbeobachtungszeitraum als bekannter konkurrierender Endpunkt bei Patienten mit Leberzirrhose betrachtet. Der Einfluss einer adäquaten initialen empirischen Antibiotikatherapie auf die Gesamtmortalität wurde durch Kaplan-Meier Analysen mit Log-Rank Test überprüft.

Zur Identifizierung von Risikofaktoren für die Entwicklung eines ACLF oder einer Infektion innerhalb von 28 Tagen nach dem chirurgischen Eingriff sowie für die

Dreimonatsmortalität wurden univariable und multivariable Cox Regressionsanalysen durchgeführt. Dazu wurden zuerst in einer univariablen Cox Regressionsanalyse einzelne epidemiologische, klinische oder laborchemische Faktoren analysiert. Mittels eines multivariablen Cox Regressionsmodells mit schrittweiser Vorwärtsselektion ( $p_{\text{Aufnahme}} < 0,05$ ,  $p_{\text{Ausschluss}} < 0,10$ ), das neben dem zu untersuchenden Faktor die Faktoren Alter, Ätiologie der Zirrhose und Child-Pugh oder CLIF-C-AD Score enthielt, wurde dann die Unabhängigkeit dieser Faktoren voneinander untersucht. Um die Robustheit der erhaltenen Cox Regressionsmodelle zu überprüfen, wurden anhand der berechneten Ereignisrisiken numerische Sensitivitätsanalysen mittels E-Wert durchgeführt (VanderWeele und Ding, 2017).

Ein zweiseitiger p-Wert  $< 0,05$  wurde für alle statistischen Verfahren als signifikant gewertet. Alle Berechnungen sowie numerischen und graphischen Analysen wurden mit SPSS 24.0 (IBM, 2016) sowie R 4.0.2 (R Core Team, 2022) mit der Erweiterung R Studio 1.3.1073 (RStudio Team, 2022) und den R-Paketen cmprsk Version 2.2.10 (Gray, 2022) sowie ggplot2 Version 3.3.3 (Wickham, 2016) ausgeführt.

## 1.3 Ergebnisse

### 1.3.1 Charakteristika der untersuchten Kohorten

Insgesamt wurden 235 Patienten untersucht, von denen 80 (34 %) eine neue postoperative Infektion innerhalb von 28 Tagen nach dem chirurgischen Eingriff entwickelten (Infektgruppe), während 155 Patienten keine Infektion in diesem Zeitraum entwickelten (Kein-Infektgruppe, Tabelle 1). Die Patienten mit Infektion waren zu 75 % männlich (73 % in der Kein-Infektgruppe,  $p = 0,76$  im Vergleich zur Infektgruppe) und wiesen ein Medianalter von 66 (31 – 81) Jahren auf im Vergleich zu einem Medianalter von 64 (29 – 81) Jahren bei den Patienten ohne Infektion ( $p = 0,13$ ). Die Ätiologie der Leberzirrhose in beiden Gruppen war vorrangig ethyltoxischer Genese (46 % bzw. 54 %,  $p = 0,56$ ). Hinsichtlich Child-Pugh Score (6 (5 – 11) bzw. 6 (5 – 10) Punkte,  $p = 0,22$ ) und MELD Score (10 (5 – 25) bzw. 9 (6 – 23) Punkte,  $p = 0,15$ ) zeigten sich zum Zeitpunkt der Operation keine Unterschiede zwischen den Gruppen, während der CLIF-C-AD Score mit 49 (31 – 62) und 46 (29 – 63) Punkten signifikant zwischen den Gruppen differierte ( $p =$

**Tab. 1:** Charakteristika der untersuchten Patienten in Abhängigkeit von der Entwicklung einer neuen postoperativen Infektion innerhalb von 28 Tagen nach dem chirurgischen Eingriff. Modifiziert nach Chang und Hoffstall et al. (2023).

Parameter	Infektion innerhalb von 28 Tagen (n=80)	Keine Infektion innerhalb von 28 Tagen (n=155)	P Wert*
Alter, Jahre	66 (31-81)	64 (29-81)	0,13
Geschlecht			0,76
Männlich	60 (75)	113 (73)	
Weiblich	20 (25)	42 (27)	
Ätiologie der Zirrhose			0,56
Alkohol	37 (46)	84 (54)	
Virale Hepatitis	21 (26)	35 (23)	
Andere	22 (28)	36 (23)	
Scores zum OP-Zeitpunkt			
Child-Pugh	6 (5-11)	6 (5-10)	0,22
MELD	10 (5-25)	9 (6-23)	0,15
CLIF-C-AD	49 (31-62)	46 (29-63)	<b>0,03</b>
Laborchemische Parameter			
Kreatinin, mg/dl	0,9 (0,5-1,9)	1,0 (0,5-9,2)	0,90
Bilirubin, mg/dl	1,0 (0,3-4,5)	1,0 (0,2-34)	0,93
Leukozyten, x10 <sup>9</sup> /L	6,1 (1,3-16,3)	5,7 (1,2-26,5)	0,46
CRP, mg/L	6,8 (0,2-64)	7,0 (0,8-92)	0,91
Hämoglobin, g/L	13,5 (7,2-17)	12,5 (7,4-16,7)	0,25
Thrombozyten, x10 <sup>9</sup> /L	147 (24-483)	139 (23-405)	0,75
INR	1,1 (0,9-2,2)	1,1 (0,9-1,8)	0,06
Albumin, g/L	33 (22-45)	36 (20-56)	0,12
Natrium, mmol/L	139 (122-145)	138 (127-146)	0,69
Klinische Ereignisse zum OP Zeitpunkt			
Dekompensation wegen Aszites	19 (24)	21 (14)	0,07
wegen HE	14 (18)	17 (11)	0,22
wegen HE	3 (4)	2 (1)	0,34
Vorhandensein von Varizen	41 (51)	88 (57)	0,59
HCC innerhalb der Milan Kriterien	30 (38)	43 (28)	0,14
ACLF innerhalb von 28 Tagen nach OP	44 (55)	42 (27)	<b>&lt; 0,001</b>
ACLF Grade			<b>&lt; 0,01</b>
Kein ACLF	38 (48)	113 (73)	
Grad 1	29 (36)	24 (16)	
Grad 2	8 (10)	10 (6)	
Grad 3	5 (6)	8 (5)	

Hinweis: Daten sind als Median (Spannweite) und n (%) dargestellt. Fettgedruckte P Werte entsprechen statistisch signifikanten Unterschieden.

\* Mann-Whitney U Test und Chi-Quadrat Test wurden zum Vergleich von Patienten mit oder ohne neue postoperative Infektion verwendet

ACLF, Akut-auf-chronisches Leberversagen; MELD, Model for End-stage Liver Disease; CLIF-C-AD, Chronic Liver Failure Consortium Acute Decompensation; INR, Internationales normalisiertes Verhältnis; CRP, C-reaktives Protein; HE, Hepatische Enzephalopathie; HCC, Hepatozelluläres Karzinom

0,03). Bezüglich der laborchemischen Parameter konnten zum Zeitpunkt des chirurgischen Eingriffes keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Infektgruppe und der Kein-Infektgruppe festgestellt werden. Gleiches galt für die klinischen Parameter wie akute Dekompensation, das Vorhandensein von Varizen oder Eingriffe wegen eines HCC innerhalb der Milankriterien. Ebenfalls keine Unterschiede zwischen den Gruppen bestanden in Art (91 % bzw. 94 % offen, 80 % bzw. 77 % viszeral) und Lokalisation der chirurgischen Eingriffe sowie in der Klassifikation von Narkoserisikogruppen nach ASA.

Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen zeigten sich im Gegensatz dazu im Umfang der Eingriffe mit einem Anteil von 80 % bzw. 66 % an umfangreichen Eingriffen in der Infekt- bzw. der Kein-Infektgruppe ( $p = 0,02$ ). Weiterhin wiesen Patienten, die eine Infektion entwickelten, eine signifikant längere postoperative Verweildauer sowohl auf Normalstation ( $p < 0,001$ ) als auch auf Intensivstation auf ( $p < 0,001$ ).

### 1.3.2 Charakteristika der untersuchten Infektionen sowie antibiotischen Therapien

Von den 80 postoperativen Infektionen entwickelten sich 52 % ( $n = 42$ ) in der ersten Woche nach dem chirurgischen Eingriff, 48 % ( $n = 38$ ) entwickelten sich in der zweiten bis vierten Woche. Die mediane Infektionsdauer betrug 9 (3 – 39) Tage. Urogenitale Infektionen waren mit 21 % ( $n = 17$ ) die häufigste Ursache, gefolgt von Haut- und Weichteilinfektionen (20 %), Pneumonien (18 %) sowie spontan bakteriellen Peritonitiden (16 %). Eingeteilt nach der SSI Klassifikation waren 32 % ( $n = 26$ ) der Infektionen ein SSI, wovon jeweils 50 % ( $n = 16$ ) auf SSI des Schnittes (A1 und A2) bzw. SSI mit Organ- oder Körperhöhlenbefall (A3) entfielen. 68 % ( $n = 54$ ) der Infektionen waren kein SSI. Unter den nachgewiesenen Mikroorganismen dominierten *Enterobacteriaceae* (38 %) vor *Staphylococcus spp.* (31 %) und *Enterococcus spp.* (13 %).

In 81 % der Fälle ( $n = 65$ ) erfolgte eine antibiotische Therapie der postoperativen Infektionen, welche bei 38 Patienten (58 %) als initiale Monotherapie durchgeführt wurde, bei 27 Patienten (42 %) als Kombinationstherapie. Die mediane Behandlungsdauer betrug 9 (3 – 49) Tage, wobei am häufigsten Beta-Lactam Antibiotika (57 %) und Chinolon Antibiotika (31 %) verwendet wurden. Insgesamt erhielten 73 % der Patienten aus der

Infektgruppe eine adäquate empirische initiale Antibiotikatherapie nach den Kriterien der PREDICT Studie.

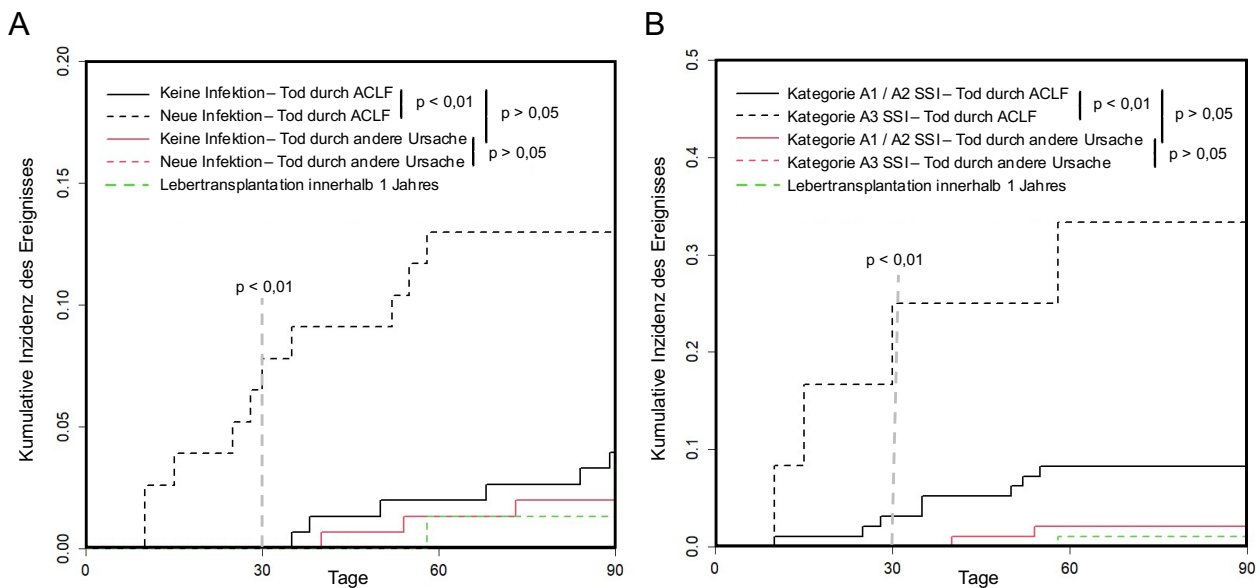
### 1.3.3 Zusammenhang von postoperativen Infektionen und ACLF-Entwicklung

Innerhalb von 28 Tagen nach dem chirurgischen Eingriff entwickelten 86 der insgesamt 235 Patienten (37 %) ein Akut-auf-chronisches Leberversagen. Davon entfielen 44 ACLF auf die Infektgruppe (80 Patienten) und 42 auf die Kein-Infektgruppe (155 Patienten). Damit war die Inzidenz eines postoperativen ACLF in der Infektgruppe signifikant höher (55 % respektive 27 %,  $p < 0,001$ ). Am häufigsten trat in beiden Gruppen ACLF Grad I auf. Hinsichtlich der Häufigkeit der verschiedenen ACLF-assoziierten Organversagen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

### 1.3.4 Mortalität

Im Vergleich der Infektgruppe mit der Kein-Infektgruppe zeigte sich in der Infektgruppe eine signifikant höhere ACLF-bedingte Mortalität sowohl nach einem als auch nach drei Monaten ( $p < 0,05$ ). In einer Subgruppenanalyse der Infektgruppe wurden für SSI der Kategorie A3 mit einem Anteil von 80 % signifikant mehr tödliche ACLF Verläufe innerhalb von drei Monaten nach dem chirurgischen Eingriff nachgewiesen als für SSI der Kategorie A1 und A2 oder anderweitige Infektionen (36 %,  $p < 0,05$ , Abbildung 1). Eine adäquate empirische initiale Antibiotikatherapie führte nach ein, drei und sechs Monaten zu einer signifikant niedrigeren Mortalität als eine inadäquate initiale Antibiotikatherapie ( $p < 0,01$ ). Als mit der Dreimonatssterblichkeit assoziierte Risikofaktoren konnten in der univariablen Cox Regressionsanalyse das C-reaktive Protein, der Child-Pugh Score, der MELD Score sowie der CLIF-C-AD Score zum Zeitpunkt des chirurgischen Eingriffes und das Auftreten von ACLF oder Infektionen, insbesondere A3 SSI, identifiziert werden. Davon konnten in der multivariablen Cox Regressionsanalyse der CLIF-C-AD Score, die Entwicklung eines ACLF und A3 SSI als unabhängige Risikofaktoren bestätigt werden.





**Abb. 1:** Analyse konkurrierender Risiken ACLF bedingter und nicht-ACLF bedingter Todesfälle. **A:** Konkurrierende Risikoanalyse der 3-Monats-Mortalität einer neuen Infektion. Kumulative Inzidenz von Tod durch ACLF, Tod durch andere Ursache oder Lebertransplantation innerhalb von 3 Monaten als konkurrierende Endpunkte, stratifiziert nach der Entwicklung einer neuen Infektion innerhalb von 28 Tagen nach der Operation. Patienten, die eine neue Infektion entwickelten, starben signifikant häufiger an einem ACLF-bedingten Ereignis als an anderen Ursachen ( $p < 0,05$ ), während Patienten, die nach der Operation keine neue Infektion entwickelten, dies nicht taten ( $p > 0,05$ ).  $N = 230$ . **B:** Konkurrierende Risikoanalyse der 3-Monats-Mortalität durch SSI. Kumulative Inzidenz von Tod durch ACLF, Tod durch andere Ursache oder Lebertransplantation innerhalb von 3 Monaten als konkurrierende Ereignisse, stratifiziert nach der Entwicklung chirurgischer Wundinfektionen. Patienten, die einen A3 SSI entwickelten, starben signifikant häufiger an einem ACLF bedingten Ereignis als Patienten, die einen A1 / A2 SSI oder keinen SSI entwickelten ( $p < 0,01$ ), während es keinen Unterschied beim Tod durch andere Ursachen gab ( $p > 0,05$ ). Außerdem starben Patienten mit A3 SSI häufiger an ACLF-bedingten Ereignissen als an anderen Ursachen ( $p < 0,05$ ), während dies bei Patienten mit A1 / A2 SSI nicht der Fall war ( $p > 0,05$ ).  $N = 109$ . Modifiziert nach Chang und Hoffstall et al. (2023).

### 1.3.5 Risikofaktoren für ACLF und Infektionen

Die univariable Regressionsanalyse identifizierte hinsichtlich der ACLF-Entwicklung den MELD Score, Child-Pugh Score und CLIF-C-AD Score sowie neu aufgetretene Infektionen und SSI der Kategorie A3 als assoziierte Risikofaktoren. Unter gemeinsamer Berücksichtigung von Alter, Ätiologie der Leberzirrhose und CLIF-C-AD, Child-Pugh oder MELD Score stellten sich in der multivariablen Analyse das Auftreten von postoperativen Infektionen (HR 2,41; 95 % KI 1,58 – 3,69;  $p < 0,001$ ) sowie insbesondere A3 SSI (HR 2,59; 95 % KI 1,32 – 5,07;  $p < 0,01$ ) als am stärksten mit der ACLF-Entwicklung assoziierte

Risikofaktoren dar. Eine Sensitivitätsanalyse der A3 SSI bezüglich ihres Einflusses auf die ACLF-Entwicklung ergab einen E-Wert von 3,25 und bestätigte so die Robustheit des ermittelten Cox Regressionsmodells.

Charakteristika der chirurgischen Eingriffe wie Art, Lokalisierung und Dauer zeigten keinen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung eines postoperativen ACLF. Aufgrund eines hohen Anteils von Leberteilresektionen an allen Operationen (35 %) wurden diese hinsichtlich ihres Einflusses auf die ACLF-Entwicklung gesondert untersucht. Hierbei zeigten sich im Vergleich zu den übrigen Eingriffen keine signifikant differierenden Ergebnisse und durchweg niedrige E-Werte für den Zusammenhang mit der Entwicklung von ACLF (1,17). Somit konnten Leberteilresektionen als Störgröße in der Cox Regressionsanalyse ausgeschlossen werden.

Neu aufgetretene Infektionen innerhalb von 28 Tagen nach der Operation zeigten im Gegensatz zur ACLF-Entwicklung sowohl in der univariablen als auch in der multivariablen Analyse keinen signifikanten Zusammenhang mit Child-Pugh, MELD oder CLIF-C-AD Score. Als unabhängige Risikofaktoren der postoperativen Infektionsentwicklung stellten sich hingegen der Umfang des chirurgischen Eingriffes sowie Leberteilresektionen dar. In einer nach einfachen und umfangreichen Eingriffen aufgeteilten Subgruppen Cox Regressionsanalyse konnte abschließend festgestellt werden, dass Infektionen und insbesondere SSI mit Organ- oder Körperhöhlenbefall ein unabhängiger Risikofaktor für die ACLF-Entwicklung nach umfangreichen, nicht jedoch nach einfachen chirurgischen Eingriffen waren.

#### 1.4 Diskussion

Im Rahmen dieser Studie wurden postoperative Infektionen, die Patienten mit Leberzirrhose nach elektiven chirurgischen Eingriffen entwickelten, charakterisiert und hinsichtlich ihres Einflusses auf die Entwicklung eines Akut-auf-chronischen Leberversagens untersucht. Dabei konnten postoperative Infektionen im Allgemeinen und insbesondere SSI der Kategorie A3 (Infekte mit Organ- bzw. Körperhöhlenbefall) als bedeutende Risikofaktoren für die Entstehung eines ACLF identifiziert werden. Weiterhin konnte die Bedeutung einer adäquaten initialen empirischen Antibiotikatherapie

postoperativer Infektionen bezüglich einer reduzierten postoperativen Mortalität herausgestellt werden. Infektionen sind eine häufige Komplikation der Leberzirrhose und führen zu erhöhter Hospitalisierungsrate sowie Mortalität (Bonnell et al., 2011; Fernández et al., 2012; Fernández et al., 2018; Piano et al., 2018). Außerdem stellen bakterielle Infektionen einen der häufigsten Auslöser eines ACLF dar (Trebicka et al., 2021), wobei diese bisher nicht im Kontext von chirurgischen Eingriffen untersucht wurden, sodass es kaum Literatur zum spezifischen Einfluss postoperativer Infektionen auf die ACLF-Entwicklung gibt.

Die Stärke dieser Studie ist, dass detaillierte Charakteristika postoperativer Infektionen nach elektiven Eingriffen wie Art der Infektion, verursachende Erreger, Multiresistenz und Antibiotikatherapie zum ersten Mal erfasst und auf ihren Zusammenhang mit der postoperativen Entstehung eines ACLF analysiert wurden. Dadurch werden bestehende Wissenslücken in der aktuellen Literatur gefüllt und der starke Zusammenhang von postoperativen Infektionen auf die ACLF-Entwicklung belegt sowie der synergistische Einfluss dieser beiden Faktoren auf die Mortalität gezeigt. Die Verknüpfung von systemischer Inflammation und Sterblichkeit im Rahmen von Leberzirrhose und ACLF steht dabei im Einklang mit der aktuellen Literatur und unterstreicht somit die Kohärenz der in dieser Studie ermittelten Zusammenhänge (Ferstl und Trebicka, 2021; Trebicka et al., 2020; Zanetto et al., 2023). Die detaillierte Untersuchung von Risikofaktoren nach elektiven chirurgischen Eingriffen an Patienten mit Leberzirrhose ist dabei von besonderer Bedeutung, da in etwa 95 % aller operativen Eingriffe in Europa elektiver Art sind und die Anzahl elektiver chirurgischer Eingriffe an zirrhotischen Patienten in Zukunft weiter zunehmen wird (Fernández et al., 2002; Liu und Chen, 2022).

Die große Bedeutung des betroffenen Kompartiments einer postoperativen chirurgischen Wundinfektion (SSI) für die Entwicklung eines ACLF konnte in dieser Studie durch Anwendung der SSI Klassifikation des US-amerikanischen CDC belegt werden. Dabei konnte gezeigt werden, dass SSI mit Organ- oder Körperhöhlenbefall (A3) im Vergleich zu SSI des Schnittes (A1 oder A2) und keinen SSI einen unabhängigen Risikofaktor für die Entwicklung eines postoperativen ACLF innerhalb von 28 Tagen nach dem chirurgischen Eingriff sowie für die ACLF-bedingte Mortalität darstellen. Zu dieser

Assoziation von SSI und ACLF existierten dabei bis zu dieser Studie keine Daten, obwohl die SSI Klassifikation das standardmäßige Klassifikationssystem chirurgischer Wundinfektionen ist und die ätiologische Verknüpfung der ACLF-prädisponierenden Faktoren ermöglicht, nämlich bakterielle Infektionen und chirurgische Eingriffe (Berríos-Torres et al., 2017).

Chirurgische Wundinfektionen treten nach bis zu 20 % aller operativen Eingriffe auf und werden größtenteils durch die patienteneigene endogene mikrobielle Flora wie *Enterobacteriaceae*, *Enterococci* und *Staphylococci* verursacht (Delgado-Rodríguez et al., 2001; Owens und Stoessel, 2008; Leaper et al., 2004). In dieser Studie konnte dargelegt werden, dass bei chirurgischen Eingriffen im Kontext der Leberzirrhose ein vergleichbares Erregerprofil vorherrscht.

Unsere Daten zeigen zudem, dass SSI mit Organbeteiligung nach umfangreichen, nicht jedoch nach einfachen Eingriffen einen unabhängig mit der Entwicklung eines ACLF assoziierten Risikofaktor darstellen. Dieses Ergebnis deckt sich dabei mit der Annahme, dass chirurgische Eingriffe zu einer Suppression sowohl des angeborenen als auch des erworbenen Immunsystems führen und somit das Risiko postoperativer bakterieller Infektionen erhöhen (Dąbrowska und Słotwiński, 2014; Sido et al., 2004). Das Ausmaß der Immunsuppression ist dabei proportional zum Umfang des chirurgischen Eingriffes. Weiter lösen Infektionen nicht nur ein ACLF aus, sondern ein ACLF führt auch zu einer erhöhten Empfänglichkeit für bakterielle Infektionen (Trebicka et al., 2020). Chirurgische Eingriffe stellen im Rahmen dieser Hypothese einen initialen Entzündungsschub dar, wobei die chronische systemische Entzündungsreaktion und die gesteigerte Translokation von Pathogen/Schaden-assoziierten molekularen Mustern (PAMP/DAMP) bei der Leberzirrhose dann ein postoperatives ACLF auslösen könnte. Dabei spielen möglicherweise weitere Mechanismen wie die vermehrte Präsentation und Freisetzung proinflammatorischer Neoepitope der extrazellulären Matrix nach insbesondere umfangreichen chirurgischen Eingriffen eine wichtige Rolle in der postoperativen ACLF-Entwicklung (Bortscher et al., 2012; Chang et al., 2012; Praktijnjo et al., 2018; Lehmann et al., 2019).

SSI der Kategorie A3 involvieren definitionsgemäß tiefer liegende Körperkompartimente, die zur Therapie folglich Antibiotika mit ausreichender Gewebepenetration benötigen. Eine inadäquate initiale Antibiotikatherapie führt also möglicherweise insbesondere bei den A3 SSI im Vergleich zu chirurgischen Wundinfektionen der Kategorie A1 oder A2 zu einem erhöhten Risiko für ein postoperatives ACLF und konsekutiv zu einer erhöhten Mortalität. Die Bedeutung einer adäquaten initialen Antibiotikatherapie für die postoperative Mortalität konnte in dieser Studie im Einklang mit der Literatur bestätigt werden (Trebicka et al., 2021; Moreau et al., 2013). Die klinische Implikation dieser Ergebnisse ist, dass das Auftreten postoperativer Infektionen, insbesondere A3 SSI, bei Patienten mit Leberzirrhose um jeden Preis verhindert werden sollte. Die Patienten sollten postoperativ engmaschig überwacht werden, sodass Infekte frühzeitig entdeckt und adäquat antibiotisch therapiert werden können, um die resultierende Transition in ein ACLF mit hochgradiger Mortalität zu senken. Aufgrund der Vielzahl an verschiedenen mikrobiellen Erregern sowie antibiotischer Therapieschemata in Verbindung mit dem retrospektiven Studiendesign, lassen sich anhand dieser Daten keine klaren antibiotischen Therapieempfehlungen aussprechen. Allerdings lassen die erhobenen Ergebnisse Rückschlüsse darauf zu, dass Empfehlungen zur Antibiotikatherapie aus prospektiven Studien wie der PREDICT Studie auf postoperative Wundinfektionen übertragen werden können (Trebicka et al., 2021).

Trotz des starken Zusammenhangs von ACLF und Infektionen waren in etwa die Hälfte der postoperativen ACLF in dieser Studie nicht mit einer Infektion assoziiert, was sich damit deckt, dass lediglich 40-50 % der auslösenden ACLF Ereignisse bekannt sind (Arroyo et al., 2020; Morrison et al., 2023; Moreau et al., 2013). Die Infektgruppe zeigte allerdings eine signifikant höhere ACLF-bedingte Sterblichkeit. Dies lässt den Schluss zu, dass postoperative ACLF Episoden, die nicht mit einer Infektion assoziiert sind, eine höhere Wahrscheinlichkeit zur Ausheilung haben. Weiterhin eröffnen die erhobenen Daten damit die Möglichkeit nicht infektiöser pathophysiologischer Mechanismen der ACLF-Entwicklung, z.B. den Einfluss von Nierenversagen, die weiterer Erforschung bedürfen (Chang et al., 2021; Chang et al., 2022).

Aufgrund des retrospektiven monozentrischen Studiendesigns ohne externe Validation besteht eine eingeschränkte Generalisierbarkeit der erhaltenen Ergebnisse, auch wenn diese sich gut in die bestehende Literatur einfügen und dem Verständnis postoperativer ACLF somit weitere Details hinzufügen. Eine weitere Limitierung der Studie ist der hohe Anteil von Leberteilresektionen, die mit einem höheren Risiko postoperativer Dekompensationen assoziiert sind als andere chirurgische Eingriffe (Bruix et al., 1996; Goede et al., 2012). Eine Subgruppenanalyse der Leberteilresektionen gegen anderweitige chirurgische Eingriffe mittels Cox Regressionsanalyse und Sensitivitätsanalyse konnte in der dieser Studie zugrundeliegenden Kohorte jedoch keine Unterschiede feststellen. Der Einfluss von chirurgischen Wundinfektionen nach der SSI Klassifikation nach unterschiedlichen Operationen sollte in größeren prospektiven Studien weiter untersucht werden, um genannte Limitationen zukünftig zu minimieren.

Zusammenfassend wurden in dieser Studie bakterielle Infektionen im Allgemeinen und SSI mit Organbeteiligung im Speziellen charakterisiert und als Risikofaktoren für die Entwicklung eines ACLF nach elektiven, insbesondere umfangreichen, chirurgischen Eingriffen an Patienten mit Leberzirrhose identifiziert. Postoperative Infektionen in Verbindung mit einem ACLF sollten als negativer prognostischer Faktor gedeutet werden, während eine adäquate initiale empirische Antibiotikatherapie prognostisch günstig wirkt. Der initial durch einen chirurgischen Eingriff ausgelöste Teufelskreis aus postoperativen Infektionen und ACLF führt möglicherweise zu einer höheren Mortalität als die einzeln betrachteten Ereignisse und unterstreicht somit die Bedeutung eines adäquaten Managements postoperativer Infektionen sowie der frühzeitigen Erkennung eines postoperativen ACLF.

### 1.5 Zusammenfassung

Das Akut-auf-chronisches Leberversagen ist mit Organversagen und einer hohen Kurzzeitsterblichkeit verbunden, wobei chirurgische Eingriffe und bakterielle Infektionen Risikofaktoren für die Entwicklung eines ACLF darstellen. Postoperative bakterielle Infektionen nach elektiven Eingriffen an Patienten mit Leberzirrhose sowie deren Einfluss auf die ACLF-Entwicklung wurden bisher allerdings noch nicht im Detail charakterisiert und untersucht. Im Rahmen dieser retrospektiven monozentrischen Studie wurden daher

die postoperative ACLF- und Infektionsentwicklung innerhalb von 28 Tagen sowie die postoperative Dreimonatssterblichkeit an 235 Patienten mit Leberzirrhose untersucht, die sich einem elektiven chirurgischen Eingriff unterzogen und zum Zeitpunkt des Eingriffes weder ein ACLF noch Zeichen einer Infektion aufwiesen. Die Identifizierung von Risikofaktoren für diese Endpunkte wurde mittels Cox Regressionsanalyse durchgeführt.

Insgesamt entwickelten 86 Patienten (37 %) ein postoperatives ACLF innerhalb von 28 Tagen, wobei Patienten mit postoperativen Infektionen signifikant häufiger ein ACLF entwickelten als solche ohne Infektion (51 % bzw. 24 %,  $p < 0,001$ ) und auch eine höhere Dreimonatssterblichkeit aufwiesen ( $p < 0,05$ ). Als bedeutendste Risikofaktoren für die ACLF-Entwicklung stellten sich neue postoperative Infektionen im Allgemeinen (HR 2,41; 95 % KI 1,58 – 3,69;  $p < 0,001$ ) und SSI mit Organbeteiligung im Speziellen heraus (HR 2,59; 95 % KI 1,32 – 5,07;  $p < 0,01$ ). Umfangreiche chirurgische Eingriffe indes stellten einen unabhängig mit der postoperativen Entwicklung einer Infektion assoziierten Risikofaktor dar. Die adäquate initiale empirische Antibiotikatherapie einer Infektion wirkte sich prognostisch günstig auf die postoperative Sterblichkeit aus.

Somit wurden mittels dieser Studie postoperative bakterielle Infektionen und insbesondere SSI mit Organbeteiligung charakterisiert und als mit der Entwicklung eines ACLF nach elektiven chirurgischen Eingriffen assoziierte Risikofaktoren bei Patienten mit Leberzirrhose identifiziert. Dabei führte das gemeinsame Auftreten dieser beiden Faktoren zu einer höheren Kurzzeitsterblichkeit als die Faktoren für sich allein gestellt, sodass interdisziplinäre Betreuung, die frühe Erkennung postoperativer Infektionen und eines ACLF sowie eine adäquate initiale Antibiotikatherapie wichtig und notwendig sind, um das postoperative Outcome zu verbessern.

## 1.6 Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung

Arroyo V, Moreau R, Jalan R. Acute-on-Chronic Liver Failure. *N Engl J Med* 2020; 382: 2137–2145

Arroyo V, Moreau R, Kamath PS, Jalan R, Ginès P, Nevens F, Fernández J, To U, García-Tsao G, Schnabl B. Acute-on-chronic liver failure in cirrhosis. *Nat Rev Dis Primers* 2016; 2: 16041

Berríos-Torres SI, Umscheid CA, Bratzler DW, Leas B, Stone EC, Kelz RR, Reinke CE, Morgan S, Solomkin JS, Mazuski JE, Dellinger EP, Itani KMF, Berbari EF, Segreti J, Parvizi J, Blanchard J, Allen G, Kluytmans JAJW, Donlan R, Schechter WP. Centers for Disease Control and Prevention Guideline for the Prevention of Surgical Site Infection, 2017. *JAMA Surg* 2017; 152: 784–791

Bonnel AR, Bunchorntavakul C, Reddy KR. Immune dysfunction and infections in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 727–738

Bortscher S, Chang J, Vilz TO, Schäfer N, Sommer N, Wehner S, Kalff JC, Overhaus M. Hemin induction of HO-1 protects against LPS-induced septic ileus. *J Surg Res* 2012; 178: 866–873

Bruix J, Castells A, Bosch J, Feu F, Fuster J, Garcia-Pagan JC, Visa J, Bru C, Rodés J. Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prognostic value of preoperative portal pressure. *Gastroenterology* 1996; 111: 1018–1022

CDC/NCEZID/DHQP. 2023. Surgical Site Infection. Verfügbar unter <https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/9pscscsscurrent.pdf> (Zugriffsdatum: 05.05.2023)

Chang J, Bamarni A, Böhling N, Zhou X, Klein L-M, Meinke J, Duerr GD, Lingohr P, Wehner S, Brol MJ, Rockstroh JK, Kalff JC, Manekeller S, Meyer C, Spengler U, Jansen C, Arroyo V, Strassburg CP, Trebicka J, Praktiknjo M. Elective Surgery but not Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Precipitates Acute-On-Chronic Liver Failure. *Hepatol Commun* 2021; 5: 1265–1277

Chang J, Höfer P, Böhling N, Lingohr P, Manekeller S, Kalff JC, Dohmen J, Kaczmarek DJ, Jansen C, Meyer C, Strassburg CP, Trebicka J, Praktiknjo M. Preoperative TIPS prevents the development of postoperative acute-on-chronic liver failure in patients with high CLIF-C AD score. *JHEP Rep* 2022; 4: 100442



Chang J, Hoffstall S, Gödiker J, Lehmann J, Schwind L, Lingohr P, Manekeller S, Wehner S, Strassburg CP, Chang P, Praktiknjo M. Surgical site infections are independently associated with the development of postoperative acute-on-chronic liver failure in liver cirrhosis. *Liver Transpl* 2023

Chang J, Wehner S, Schäfer N, Sioutis M, Bortscher S, Hirner A, Kalff JC, Bauer AJ, Overhaus M. Iatrogenic extracellular matrix disruption as a local trigger for postoperative ileus. *J Surg Res* 2012; 178: 632–639

Delgado-Rodríguez M, Gómez-Ortega A, Sillero-Arenas M, Llorca J. Epidemiology of surgical-site infections diagnosed after hospital discharge: a prospective cohort study. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001; 22: 24–30

European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2018; 69: 406–460

Fernández J, Acevedo J, Castro M, Garcia O, Lope CR de, Roca D, Pavesi M, Sola E, Moreira L, Silva A, Seva-Pereira T, Corradi F, Mensa J, Ginès P, Arroyo V. Prevalence and risk factors of infections by multiresistant bacteria in cirrhosis: a prospective study. *Hepatology* 2012; 55: 1551–1561

Fernández J, Acevedo J, Wiest R, Gustot T, Amoros A, Deulofeu C, Reverter E, Martínez J, Saliba F, Jalan R, Welzel T, Pavesi M, Hernández-Tejero M, Ginès P, Arroyo V. Bacterial and fungal infections in acute-on-chronic liver failure: prevalence, characteristics and impact on prognosis. *Gut* 2018; 67: 1870–1880

Fernández J, Navasa M, Gómez J, Colmenero J, Vila J, Arroyo V, Rodés J. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology* 2002; 35: 140–148

Ferstl P, Trebicka J. Acute Decompensation and Acute-on-Chronic Liver Failure. *Clin Liver Dis* 2021; 25: 419–430

GBD 2017 Cirrhosis Collaborators. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5: 245–266

Goede B de, Klitsie PJ, Lange JF, Metselaar HJ, Kazemier G. Morbidity and mortality related to non-hepatic surgery in patients with liver cirrhosis: a systematic review. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012; 26: 47–59

Gray B. 2022. cmprsk: Subdistribution Analysis of Competing Risks. Verfügbar unter <https://cran.r-project.org/web/packages/cmprsk/index.html> (Zugriffsdatum: 06.05.2023)

Kalo E, George J, Read S, Majumdar A, Ahlenstiel G. Evolution of risk prediction models for post-operative mortality in patients with cirrhosis. *Hepatol Int* 2023

Kaltenbach MG, Mahmud N. Assessing the risk of surgery in patients with cirrhosis. *Hepatol Commun* 2023; 7

Klein LM, Chang J, Gu W, Manekeller S, Jansen C, Lingohr P, Praktiknjo M, Kalf JC, Schulz M, Spengler U, Strassburg C, Cárdenas A, Arroyo V, Trebicka J. The Development and Outcome of Acute-on-Chronic Liver Failure After Surgical Interventions. *Liver Transpl* 2020; 26: 227–237

Leaper DJ, van Goor H, Reilly J, Petrosillo N, Geiss HK, Torres AJ, Berger A. Surgical site infection - a European perspective of incidence and economic burden. *Int Wound J* 2004; 1: 247–273

Lehmann J, Praktiknjo M, Nielsen MJ, Schierwagen R, Meyer C, Thomas D, Violi F, Strassburg CP, Bendtsen F, Møller S, Krag A, Karsdal MA, Leeming DJ, Trebicka J. Collagen type IV remodelling gender-specifically predicts mortality in decompensated cirrhosis. *Liver Int* 2019; 39: 885–893

Liu Y-B, Chen M-K. Epidemiology of liver cirrhosis and associated complications: Current knowledge and future directions. *World J Gastroenterol* 2022; 28: 5910–5930

Mahmud N, Fricker Z, Hubbard RA, Ioannou GN, Lewis JD, Taddei TH, Rothstein KD, Serper M, Goldberg DS, Kaplan DE. Risk Prediction Models for Post-Operative Mortality in Patients With Cirrhosis. *Hepatology* 2021a; 73: 204–218

Mahmud N, Fricker Z, Panchal S, Lewis JD, Goldberg DS, Kaplan DE. External Validation of the VOCAL-Penn Cirrhosis Surgical Risk Score in 2 Large, Independent Health Systems. *Liver Transpl* 2021b; 27: 961–970

Mahmud N, Panchal S, Turrentine FE, Kaplan DE, Zaydfudim VM. Performance of risk prediction models for post-operative mortality in patients undergoing liver resection. *Am J Surg* 2023; 225: 198–205

Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, Montalto F, Ammatuna M, Morabito A, Gennari L. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 693–699

Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J, Durand F, Gustot T, Saliba F, Domenicali M, Gerbes A, Wendon J, Alessandria C, Laleman W, Zeuzem S, Trebicka J, Bernardi M, Arroyo V. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology* 2013; 144: 1426-1437

Morrison MA, Artru F, Trovato FM, Triantafyllou E, McPhail MJ. Potential therapies for acute-on-chronic liver failure. *Liver Int* 2023

Owens CD, Stoessel K. Surgical site infections: epidemiology, microbiology and prevention. *J Hosp Infect* 2008; 70 Suppl 2: 3–10

Piano S, Singh V, Caraceni P, Maiwall R, Alessandria C, Fernandez J, Soares EC, Kim DJ, Kim SE, Marino M, Vorobioff J, Barea RR, Merli M, Elkrief L, Vargas V, Krag A, Singh SP, Lesmana LA, Toledo C, Marciano S, Verhelst X, Wong F, Intagliata N, Rabinowich L, Colombato LA, Kim SG, Gerbes A, Durand F, Roblero JP, Bhamidimarri KR, Boyer TD, Maevskaia M, Fassio E, Kim HS, Hwang JS, Gadano A, Sarin SK, Angeli P. Epidemiology, predictors and outcomes of multi drug resistant (MDR) bacterial infections in patients with cirrhosis across the world. Final results of the “Global study”. *Dig Liver Dis* 2018; 50: 2–3

Praktiknjo M, Lehmann J, Nielsen MJ, Schierwagen R, Uschner FE, Meyer C, Thomas D, Strassburg CP, Bendtsen F, Møller S, Krag A, Karsdal MA, Leeming DJ, Trebicka J. Acute decompensation boosts hepatic collagen type III deposition and deteriorates experimental and human cirrhosis. *Hepatology Commun* 2018; 2: 211–222

R Core Team. 2022. R: A Language and Environment for Statistical Computing. Verfügbar unter <https://www.R-project.org/> (Zugriffsdatum: 06.05.2023)

RStudio Team. 2022. RStudio: Integrated Development Environment for R. Verfügbar unter <http://www.rstudio.com/> (Zugriffsdatum: 06.05.2023)

Scrucca L, Santucci A, Aversa F. Competing risk analysis using R: an easy guide for clinicians. *Bone Marrow Transplant* 2007; 40: 381–387

Trebicka J, Fernandez J, Papp M, Caraceni P, Laleman W, Gambino C, Giovo I, Uschner FE, Jansen C, Jimenez C, Mookerjee R, Gustot T, Albillos A, Bañares R, Jarcuska P, Steib C, Reiberger T, Acevedo J, Gatti P, Shawcross DL, Zeuzem S, Zipprich A, Piano S, Berg T, Bruns T, Danielsen KV, Coenraad M, Merli M, Stauber R, Zoller H, Ramos JP, Solé C, Soriano G, Gottardi A de, Gronbaek H, Saliba F, Trautwein C, Kani HT, Francque S, Ryder S, Nahon P, Romero-Gomez M, van Vlierberghe H, Francoz C, Manns M, Garcia-Lopez E, Tufoni M, Amoros A, Pavesi M, Sanchez C, Praktiknjo M, Curto A, Pitarch C, Putignano A, Moreno E, Bernal W, Aguilar F, Clària J, Ponzo P, Vitalis Z, Zaccherini G, Balogh B, Gerbes A, Vargas V, Alessandria C, Bernardi M, Ginès P, Moreau R, Angeli P, Jalan R, Arroyo V. PREDICT identifies precipitating events associated with the clinical course of acutely decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2021; 74: 1097–1108

Trebicka J, Fernandez J, Papp M, Caraceni P, Laleman W, Gambino C, Giovo I, Uschner FE, Jimenez C, Mookerjee R, Gustot T, Albillos A, Bañares R, Janicko M, Steib C, Reiberger T, Acevedo J, Gatti P, Bernal W, Zeuzem S, Zipprich A, Piano S, Berg T, Bruns T, Bendtsen F, Coenraad M, Merli M, Stauber R, Zoller H, Ramos JP, Solé C, Soriano G, Gottardi A de, Gronbaek H, Saliba F, Trautwein C, Özdoğan OC, Francque S, Ryder S, Nahon P, Romero-Gomez M, van Vlierberghe H, Francoz C, Manns M, Garcia E, Tufoni M, Amoros A, Pavesi M, Sanchez C, Curto A, Pitarch C, Putignano A, Moreno E, Shawcross D, Aguilar F, Clària J, Ponzo P, Jansen C, Vitalis Z, Zaccherini G, Balogh B, Vargas V, Montagnese S, Alessandria C, Bernardi M, Ginès P, Jalan R, Moreau R, Angeli P, Arroyo V. The PREDICT study uncovers three clinical courses of acutely decompensated cirrhosis that have distinct pathophysiology. *J Hepatol* 2020; 73: 842–854

VanderWeele TJ, Ding P. Sensitivity Analysis in Observational Research: Introducing the E-Value. *Ann Intern Med* 2017; 167: 268–274

Wickham H. *ggplot2*. Chambridge: Springer international publishing 2016

Zanetto A, Pelizzaro F, Campello E, Bulato C, Balcar L, Gu W, Gavasso S, Saggiorato G, Zeuzem S, Russo FP, Mandorfer M, Reiberger T, Trebicka J, Burra P, Simioni P, Senzolo M. Severity of systemic inflammation is the main predictor of ACLF and bleeding in individuals with acutely decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2023; 78: 301–311

## 2. Veröffentlichung

Received: 4 July 2022 | Accepted: 3 March 2023

DOI: 10.1097/LVT.000000000000135



### ORIGINAL ARTICLE

# Surgical site infections are independently associated with the development of postoperative acute-on-chronic liver failure in liver cirrhosis

Johannes Chang<sup>1,2</sup> | Schwiedhard Hoffstall<sup>1,2</sup> | Juliana Gödiker<sup>3</sup> |  
Jennifer Lehmann<sup>1,2</sup> | Lea Schwind<sup>1,2</sup> | Philipp Lingohr<sup>4</sup> |  
Steffen Manekeller<sup>4</sup> | Sven Wehner<sup>4</sup> | Christian P. Strassburg<sup>1,2</sup> |  
Petrus Chang<sup>2,5</sup> | Michael Praktijnjo<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine I, University Hospital Bonn, Bonn, Germany

<sup>2</sup>Center for Cirrhosis and Portal Hypertension Bonn (CCB), University Hospital Bonn, Bonn, Germany

<sup>3</sup>Department of Internal Medicine B, Münster University Hospital, Münster, Germany

<sup>4</sup>Department of Visceral Surgery, University Hospital Bonn, Bonn, Germany

<sup>5</sup>Department of Ophthalmology, University Hospital Bonn, Bonn, Germany

#### Correspondence

Michael Praktijnjo, Department of Internal Medicine B, University Hospital Münster, Albert-Schweitzer-Campus 1, 48149 Münster, Germany.  
Email: [michael.praktijnjo@ukmuenster.de](mailto:michael.praktijnjo@ukmuenster.de)

#### Abstract

Acute-on-chronic liver failure (ACLF) is associated with organ failure and high short-term mortality. Bacterial infections and surgery have been reported as major precipitants for ACLF. However, detailed characterization of postoperative infections after elective surgery in patients with liver cirrhosis and their impact on the development of ACLF have not been investigated yet. A total of 235 patients with cirrhosis without ACLF and proven bacterial infections undergoing elective surgery were included. The primary end point was the development of ACLF within 28 days after surgery, and secondary end points were infection development within 28 days and 3-month ACLF-related mortality. Cox regression analysis was used for identification of risk factors associated with ACLF development, infection development, and mortality. A total of 86 patients (37%) developed ACLF within 28 days after surgery. Patients with new postoperative infections had significantly higher rates of associated ACLF episodes within 28 days (51% vs. 24%,  $p < 0.001$ ) and higher 3-month mortality ( $p < 0.05$ ) than patients without postoperative infections. New infections after surgery [HR: 2.43 (1.59–3.71),  $p < 0.001$ ] and organ/space surgical site infections [HR: 2.46 (1.26–4.80),  $p = 0.01$ ] in particular were independent risk factors associated with ACLF development 28 days after surgery. Extensive procedures were associated with the development of new postoperative

**Abbreviations:** ACLF, acute-on-chronic liver failure; AD, acute decompensation; CDC, Centers for Disease Control and Prevention; CLIF-C-AD, CLIF consortium acute decompensation score; CRP, C-reactive protein; CTP, Child-Turcotte-Pugh score; DAMP, damage-associated molecular pattern; EASL-CLIF, European Association for the Study of the Liver Chronic Liver Failure; GI, gastrointestinal; Hb, hemoglobin; HRS, hepatorenal syndrome; ICU, intensive care unit; INR, international normalized ratio; LTX, liver transplantation; MDR, multidrug resistance; MELD, Model for End-stage Liver Disease; SSI, surgical site infection; VOCAL, Veterans Outcomes and Costs Associated with Liver Disease; WBC, white blood cells.

Johannes Chang and Schwiedhard Hoffstall contributed equally to this work as first authors.

Petrus Chang and Michael Praktijnjo contributed equally to this work as last authors.

Supplemental Digital Content is available for this article. Direct URL citations are provided in the HTML and PDF versions of this article on the journal's website, [www.ltxjournal.com](http://www.ltxjournal.com).

Copyright © 2023 American Association for the Study of Liver Diseases.

*Liver Transplantation*. 2023;00:000–000.

[www.ltxjournal.com](http://www.ltxjournal.com) | 1

infection episodes within 28 days. Infections treated with initial appropriate empirical antibiotic strategies showed significantly improved survival. This study characterizes and identifies bacterial infections in general and organ/space surgical site infection in particular as precipitating events for the development of ACLF after elective surgery in patients with cirrhosis. Postoperative ACLF combined with infections leads to higher postoperative short-term mortality than each condition separately, especially in extensive procedures. Interdisciplinary care, early identification of postoperative ACLF and infections, and adequate, broad, and early treatment strategies are needed to improve postoperative outcome.

## INTRODUCTION

Cirrhosis is the common end stage of chronic liver diseases. Despite progression of disease, patients with cirrhosis may show compensated clinical courses over extended periods of time.<sup>[1]</sup> However, unstable clinical courses of cirrhosis occur because of acute decompensation (AD)<sup>[1]</sup> such as variceal bleeding, refractory ascites, HE, and spontaneous bacterial peritonitis or other bacterial infections. AD is associated with systemic inflammation and a lower 28-day mortality rate<sup>[2]</sup>; it can progress to acute-on-chronic liver failure (ACLF), a distinct syndrome of organ failures, high systemic inflammation, and short-term mortality.<sup>[3–8]</sup>

Bacterial infections occur in patients with cirrhosis frequently and are one of the main drivers for AD.<sup>[3,9–12]</sup> Chronic systemic inflammation in patients, especially in advanced stages of cirrhosis, leads to a loss of integrity of the intestinal mucosal barrier and subsequent translocation of pathogen-associated molecular patterns.<sup>[13]</sup> This excessive presentation of pathogen-associated molecular patterns to immunocompetent cells induces further inflammation and results in the development of AD or ACLF. Proven bacterial infections were also characterized as one of the most prominent precipitating events for ACLF by the CANONIC-study and the recent PREDICT-study.<sup>[2,9–11,14]</sup>

Recently, our group has described surgery as a precipitating event for the development of ACLF in patients with cirrhosis.<sup>[15]</sup> Moreover, the presence of infections at the time of surgery or the development of postoperative infections in patients with cirrhosis has been identified as a risk factor associated with postoperative outcome.<sup>[16]</sup> However, detailed data on the development of infections after various types of surgery, their infection mode, type, pathogens, and especially the association with the postoperative development of ACLF and mortality are scarce at best.

This retrospective single-center study aims (1) to characterize postoperative infections after elective

surgery in detail, (2) to investigate their influence/association on ACLF development after elective surgery in patients with cirrhosis, and (3) to evaluate risk factors associated with ACLF development and bacterial infections after elective surgery, allowing early identification of patients at high risk for the development of postoperative ACLF and infections.

## METHODS

### Patients and data collection

The inclusion criteria for this study were the presence of cirrhosis, elective surgery other than liver transplantation, the absence of clinical and laboratory signs of infections at the time of surgery, and the absence of ACLF at surgery according to the European Association for the Study of the Liver Chronic Liver Failure (EASL-CLIF) definition.<sup>[17]</sup> Primary end point was the development of ACLF within 28 days after surgery. Secondary end points were infection development within 28 days and 3-month mortality.

A total of 367 patients with liver cirrhosis who had undergone a surgical procedure between July 2004 and January 2017 at the Department of Internal Medicine I, University of Bonn, Germany, were screened for this retrospective study. Of those, 41 presented with ACLF at the time of surgery, 43 presented with proven bacterial infections at baseline or were undergoing surgery due to an infection, and 31 underwent emergency surgery and were excluded. Emergency surgery was defined as described.<sup>[15]</sup> Further, patients with palliative concepts without curative intent ( $n=5$ ), carcinoma receiving adjuvant or neoadjuvant chemotherapy ( $n=7$ ), and HCC outside the Milan criteria ( $n=5$ ) as confounders for mortality were also excluded. The remaining 235 patients were analyzed for this study (Figure 1). A list of included surgeries is shown in Supplemental Table 1A ([http://](#)

[links.lww.com/LVT/A399](http://links.lww.com/LVT/A399)). This study was approved by the local ethics committee (071/18) and performed in accordance with the Declaration of Helsinki.

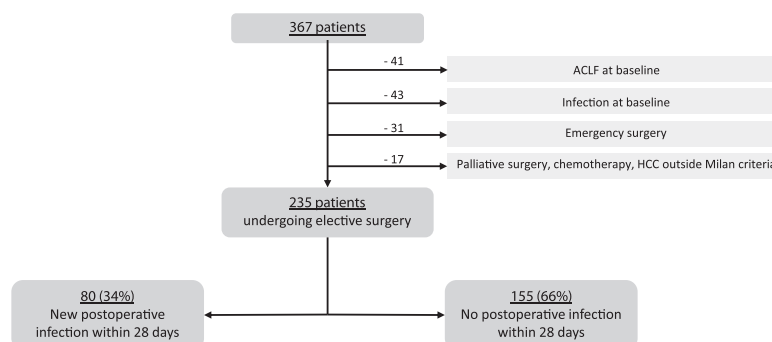
Baseline was defined as one day before surgery. Data on clinical status before, at, and after (1–2, 3–7, 8–14, and 15–28 days) surgery, including AD, ACLF, laboratory parameters, major liver-related clinical scores [Model for End-stage Liver Disease (MELD), Child-Turcotte-Pugh score (CTP), and CLIF-C-AD score), and surgery characteristics were obtained from electronic patient files.

AD was defined according to the EASL definition as acute development or worsening of ascites, overt hepatic encephalopathy, gastrointestinal hemorrhage, or nonobstructive jaundice.<sup>[1]</sup> Bacterial infections were defined as AD only for postoperative infections, as patients with infections at baseline were excluded from the study. ACLF was computed according to the EASL definition.<sup>[3]</sup> Organ failure after surgery was defined according to the CLIF-SOFA score: renal failure when creatinine  $\geq 2$  mg/dL; liver failure when bilirubin  $\geq 12$  mg/dL; circulatory failure was defined as arterial hypotension or the use of vasopressors (for indications other than therapy of hepatorenal syndrome); cerebral failure when patients present with HE grade 3–4 based on the West Haven criteria; coagulation failure, if international normalized ratio  $\geq 2$  or platelets  $\leq 20,000$  G/L; and respiratory failure as mechanical ventilation longer than the postsurgical standard of care (for indications other than HE) or reintubation within the follow-up period.

For characterization of bacterial infections after surgery, data on onset and resolution of infections, type of infection, identified strains and pathogens, and antibiotic treatment were obtained. The type of infection was differentiated by the site of infection (urinary tract infection, spontaneous/secondary

bacterial peritonitis, pneumonia, skin and soft tissue infection, bacteremia, abdominal infection, and other infections)<sup>[11]</sup> as well as by the surgical site infection (SSI) classification of the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) to no SSI, incisional SSI, and organ/space SSI.<sup>[18]</sup> In brief, incisional SSIs occur within 30 or 90 days (depending on the type of surgery) after the operative procedure. They involve tissue of the incision (skin, subcutaneous tissue, and fascial/muscle layers), and the patient has either purulent drainage from the incision or organisms identified from an aseptically obtained specimen. Organ/space SSIs also occur within 30 or 90 days, involve any part of the body deeper than the fascial/muscle layers that is manipulated during the procedure, meet one criterion for a specific organ/space infection site,<sup>[18]</sup> and the patient has either purulent drainage from a drain that is spaced into the organ/space or organisms identified from the fluid/tissue in the organ/space. Infections that were neither incisional SSIs nor organ/space SSIs were considered as no SSI. An appropriate empirical antibiotic therapy was defined as in the PREDICT-study<sup>[14]</sup> as resolution of an infection without further escalation or bacterial susceptibility to initial antibiotics in culture-positive infections.

The type of surgery was established in different categories as described<sup>[16]</sup>: visceral/nonvisceral surgery (Supplemental Table 1A, <http://links.lww.com/LVT/A399>) and limited/extensive surgery. Routine surgery procedures with a duration of  $<90$  minutes (eg, simple hernia surgery) were defined as limited surgery. Surgical procedures with a duration  $>90$  minutes and large scale or complex intra-abdominal/extra-abdominal involvement were defined as extensive surgery. Data on surgery were obtained from surgery reports and anesthesia protocols and were classified and independently confirmed by 2 expert individuals.



**FIGURE 1** Flow chart of the patients included and excluded from the study. A total of 367 patients with liver cirrhosis were screened. However, 41 were excluded due to the presence of ACLF at baseline, 43 due to signs of infection at baseline, 31 due to the reason of surgery being emergent, 5 due to palliative surgery, 7 due to (neo)adjuvant chemotherapy, and 5 due to HCC outside the Milan criteria. Therefore, 235 participants were included in the study. A total of 80 patients (34%) developed postoperative infections and 155 (66%) did not; these groups were compared. Abbreviation: ACLF, acute-on-chronic liver failure.



## Statistical analysis

Patients developing new postoperative infections were compared with patients who did not develop postoperative infections. Discrete variables are summarized as counts (percentages) and continuous variables as median (range). Statistical comparisons were performed by Mann-Whitney *U* test for nonparametric variables between 2 unpaired groups, by Kruskal-Wallis *H* test for nonparametric variables between more than 2 unpaired groups, and by chi-squared test for parametric variables.

To assess postoperative mortality due to ACLF versus other causes, a competing risk analysis with Gray test was used with ACLF-related death, ACLF-unrelated death, and liver transplantation (as known competing end point for outcome analysis in patients with liver cirrhosis) as competing end points.<sup>[19]</sup> Kaplan-Meier curves with log-rank test with all-cause mortality as end point were used to analyze the role of initial appropriate empirical antibiotic strategies on mortality.

Univariable and multivariable Cox regression analyses with forward stepwise selection ( $p$ -in <0.05,  $p$ -out <0.10) were used for the identification of risk factors associated with ACLF development within 28 days after surgery, infection development within 28 days after surgery, and 3-month mortality after surgery. Proportional HR assumption was tested and met for all outcomes.

Sensitivity analysis was used to confirm the robustness of our model. HRs for different parameters, especially ACLF and AD, and the development of infections were obtained by Cox regression and used to compute E-values as described.<sup>[20,21]</sup> Sensitivity analysis was also used to assess the role of partial hepatectomy versus all other surgeries on the development of postoperative ACLF.

All statistical analyses were performed in SPSS (version 24.0) and in R software (version 4.0.2), augmented by R Studio (version 1.3.1073) and *cmprsk* (version 2.2.10) and *ggplot2* (version 3.3.3) packages.

## RESULTS

### General patient characteristics

The primary analysis included data of 235 patients. In total, 80 patients (34%) developed new postoperative infections (infection group) within 28 days after surgery (Table 1), whereas 155 patients did not (no-infection group). Patients were predominantly male (75% in infection group and 73% in no-infection group,  $p = 0.76$ ), with a median age of 66 (31–81) and 64 (29–81) years, respectively ( $p = 0.13$ ). Most frequent etiology of cirrhosis was alcohol associated (46% vs. 54%,  $p = 0.56$ ). MELD and CTP scores were not significantly different between the groups, whereas

CLIF-C-AD score differed significantly [49 (31–62) vs. 46 (29–63)  $p = 0.03$ ]. No significant differences could be seen in laboratory parameters such as creatinine, bilirubin, white blood cells, c-reactive protein, hemoglobin, platelet count, or international normalized ratio or in clinical parameters such as AD at baseline ( $p = 0.07$ ), the presence of varices ( $p = 0.59$ ), or the number of patients receiving surgery due to HCC within the Milan criteria ( $p = 0.14$ ). In both groups, approximately 80% of surgeries were visceral and 80% versus 66% (infection vs. no-infection group,  $p = 0.02$ ) were classified as extensive. There were no significant differences between 2 two groups regarding American Society of Anaesthesiologists score at baseline and the site of surgery. Duration of surgery was higher in the infection group ( $p = 0.02$ , Supplemental Table 1B, <http://links.lww.com/LVT/A399>).

### Infection characteristics

The incidence of new postoperative infections was highest within the first week after baseline surgery ( $n = 42$ , 52%). The rest of the infections that developed within 28 days ( $n = 38$ , 48%) occurred during week 2–4. Most frequent infections were urinary tract infections, spontaneous bacterial peritonitis, pneumonia, or skin and soft tissue infections. Most isolated strains were *Enterobacteriaceae* (38%), followed by *Staphylococcus* spp. (31%) and *Enterococcus* spp. (13%), whereas 7% were fungal infections (Supplemental Table 2, <http://links.lww.com/LVT/A399>). Classified to SSI, 26 (32%) patients developed incisional or organ/space SSIs, whereas 54 of the infections (68%) were not associated with the surgical site and hence defined as no SSI.

### Association of postoperative infections and ACLF

A total of 86 patients (37%) of the whole cohort developed a postoperative ACLF episode within 28 days. The incidence of postoperative ACLF episodes was significantly higher in the infection group (55% vs. 27%,  $p < 0.001$ , Table 1). Those ACLF episodes that were associated with postoperative infections accounted for 51% of all postoperative ACLF episodes of the whole cohort (Table 1). ACLF grade 1 episodes were the predominant ACLF phenotype in both groups. Interestingly, there were no differences in the incidence of ACLF-associated organ failures between the 2 groups (Table 1).

### Mortality

Patients in the infection group showed significantly higher 1-month and 3-month mortalities by ACLF-related

**TABLE 1** General characteristics of patients undergoing elective surgery stratified to the development of new infections within 28 days after surgery

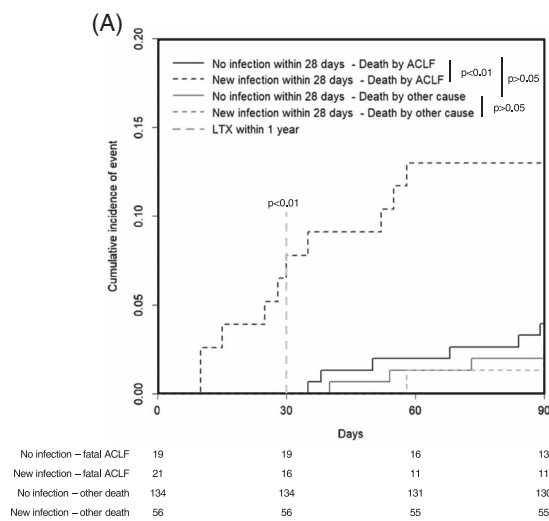
Parameters	Infection within 28 d (n = 80)	No infection within 28 d (n = 155)	<i>p</i> <sup>a</sup>
Age, y	66 (31–81)	64 (29–81)	0.13
Sex	—	—	0.76
Male	60 (75)	113 (73)	—
Female	20 (25)	42 (27)	—
Etiology	—	—	0.56
Alcohol	37 (46)	84 (54)	—
Viral hepatitis	21 (26)	35 (23)	—
Other	22 (28)	36 (23)	—
Baseline Scores			
Child-Pugh	6 (5–11)	6 (5–10)	0.22
Class	—	—	0.35
A	42 (53)	94 (61)	—
B	35 (44)	53 (34)	—
C	3 (4)	8 (5)	—
MELD	10 (5–25)	9 (6–23)	0.15
CLIF-C-AD	49 (31–62)	46 (29–63)	<b>0.03</b>
Baseline laboratory data			
Creatinine, mg/dL	0.9 (0.5–1.9)	1.0 (0.5–9.2)	0.90
Bilirubin, mg/dL	1.0 (0.3–4.5)	1.0 (0.2–34)	0.93
WBC, ×10 <sup>9</sup> /L	6.1 (1.3–16.3)	5.7 (1.2–26.5)	0.46
CRP, mg/L	6.8 (0.2–64)	7.0 (0.8–92)	0.91
Hb, g/L	13.5 (7.2–17)	12.5 (7.4–16.7)	0.25
Platelets, ×10 <sup>9</sup> /L	147 (24–483)	139 (23–405)	0.75
INR	1.1 (0.9–2.2)	1.1 (0.9–1.8)	0.06
Albumin, g/L	33 (22–45)	36 (20–56)	0.12
Sodium, mmol/L	139 (122–145)	138 (127–146)	0.69
Baseline clinical events			
Decompensation	19 (24)	21 (14)	0.07
Due to ascites	14 (18)	17 (11)	0.22
Due to HE	3 (4)	2 (1)	0.34
Presence of varices	41 (51)	88 (57)	0.59
Diagnosis of HCC within the Milan criteria	30 (38)	43 (28)	0.14
ACLF within 28 d after surgery	44 (55)	42 (27)	<b>&lt; 0.001</b>
ACLF grades	—	—	<b>&lt; 0.01</b>
No ACLF	38 (48)	113 (73)	—
1	29 (36)	24 (16)	—
2	8 (10)	10 (6)	—
3	5 (6)	8 (5)	—
ACLF-associated organ failure			
Respiratory failure <sup>b</sup>	7 (16)	3 (7)	0.32
Circulatory failure <sup>b</sup>	16 (36)	12 (29)	0.50
Coagulation failure <sup>b</sup>	2 (5)	0	0.49
Liver failure <sup>b</sup>	5 (11)	3 (7)	0.71
Renal failure <sup>b</sup>	27 (61)	28 (67)	0.66
Cerebral failure <sup>b</sup>	7 (16)	1 (2)	0.06

Note: Data are given as median (ranges) and n (%). Bold values are statistically significant.

<sup>a</sup>Mann-Whitney *U* test and chi-squared test were used to compare patients with or without a new postoperative infections.

<sup>b</sup>Percentages refer to cases of ACLF.

Abbreviations: ACLF, acute-on-chronic liver failure; CLIF-C-AD, CLIF consortium acute decompensation score; CRP, C-reactive protein; Hb, hemoglobin; INR, international normalized ratio; MELD, Model for End-stage Liver Disease; WBC, white blood cells.



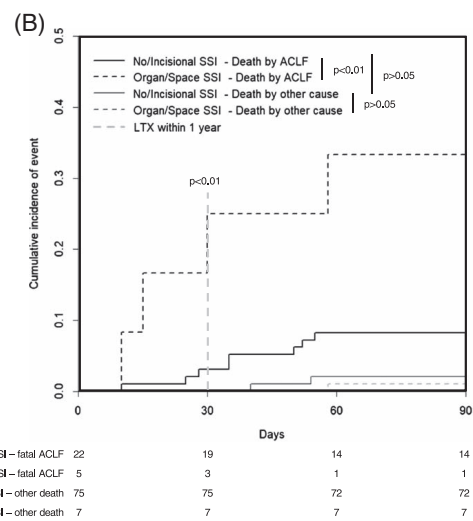
**FIGURE 2 (A)** Competing risk analysis of 3-month mortality (infection vs. no infection). Cumulative incidence of death by ACLF, death by other cause, or liver transplantation within 3 months as competing end points, stratified by the development of a new infection within 28 days after surgery. Patients developing a new infection died significantly more frequently due to an ACLF-related event than by other causes ( $p < 0.05$ ), whereas patients not developing a new infection after surgery did not ( $p > 0.05$ ).  $n = 230$ .

events than patients in the no-infection group ( $p < 0.05$ , Figure 2A). Within all patients developing a new infection, patients with organ/space SSIs showed the highest mortality and led to fatal ACLF significantly more often than incisional SSI or infections other than SSI (80% vs. 36%,  $p < 0.05$ , Figure 2B, Supplemental Table 2B, <http://links.lww.com/LVT/A399>). In the first month after surgery, all deaths were ACLF related and associated with infections. The predominant causes of death after 3 months were also ACLF-related events (Supplemental Table 4, <http://links.lww.com/LVT/A399>).

In univariable Cox regression analysis of 3-month mortality, the CLIF-C-AD score, CTP score, MELD, the development of ACLF/infection within 28 days, organ SSI (vs. no/incisional SSI), and c-reactive protein at baseline were identified as associated risk factors. In multivariable Cox regression analysis, the CLIF-C-AD score and the development of ACLF or organ/space SSIs within 28 days remained as independent risk factors (Table 3).

### Risk factors associated with ACLF and infection development

Univariable regression analysis of ACLF development within 28 days after surgery showed the CLIF-C-AD score, CTP score, MELD, the development of new infection within 28 days after surgery, and organ/space SSIs as significantly associated (Table 2A). No procedure-related parameters like the extensivity of surgery or liver



**FIGURE 2 (B)** Competing risk analysis of 3-month mortality (no surgical site infection (SSI)/incisional SSI vs. organ/space SSI). Cumulative incidence of death by ACLF, death by other cause, or liver transplantation within 3 months as competing events, stratified by the development of different surgical site infections after surgery. Patients who developed an organ/space SSI died significantly more due to an ACLF-related event than patients who developed incisional SSI or infections other than SSI ( $p < 0.01$ ), whereas there was no difference in death by other causes ( $p > 0.05$ ). Moreover, patients with organ/space SSI died more frequently due to ACLF related events than by other causes ( $p > 0.05$ ), whereas patients with incisional/no SSI did not ( $p > 0.05$ ).  $n = 109$ . Abbreviations: ACLF, acute-on-chronic liver failure; LTX, liver transplantation; SSI, surgical site infection.

involvement showed associations with the development of ACLF. In multivariable regression analysis, entering age, the etiology of cirrhosis, CLIF-C-AD or MELD or CTP score, the development of new infections in general, or an organ/space SSI in particular were the strongest independent risk factors associated with postoperative ACLF development. Sensitivity analysis (association of organ/space SSIs with postoperative development of ACLF) revealed an E-value of 3.25, confirming the robustness of our model.

As 35% of the surgeries were partial hepatectomies (Supplemental Table 3A, <http://links.lww.com/LVT/A399>), an additional analysis was performed, comparing partial hepatectomies versus all other surgeries, to assess the influence of hepatectomies on ACLF in our cohort. None of the hepatectomies were performed using a laparoscopic approach. Multivariable cox regression revealed new infections within 28 days after surgery and the CTP score were independent risk factors associated with 28-day postoperative ACLF development for both groups (Supplemental Table 3B, <http://links.lww.com/LVT/A399>). Sensitivity analyses revealed E-values of 2.03 for AD, 1.17 for the development of ACLF within 28 days, and 2.11 for the development of new infections within 28 days, confirming an improbable association of partial hepatectomy

**TABLE 2** A: Parameters associated with ACLF development within 28 days after surgery in the univariable and multivariable Cox regressions of all patients (n=235). B: Parameters associated with infection development within 28 days after surgery in the univariable and multivariable Cox regressions of all patients (n=235).

Parameters	Univariable analysis			Multivariable analysis		
	HR	95% CI	p	HR	95% CI	p
<b>A</b>						
New infection within 28 d after surgery	2.43	1.59–3.71	< 0.001	2.41	1.58–3.69	< 0.001
Surgical site infection within 28 d						
No	Reference			Reference		
Incisional SSI	0.67	0.27–1.69	0.39	0.51	0.19–1.34	0.17
Organ/space SSI	2.46	1.26–4.80	<b>0.01</b>	2.59	1.32–5.07	< <b>0.01</b>
Partial hepatectomy <sup>a</sup>	0.97	0.62–1.51	0.90	1.21	0.72–2.02	0.47
Child-Pugh score at baseline <sup>b</sup>	1.26	1.11–1.44	< <b>0.001</b>	1.26	1.11–1.44	< <b>0.001</b>
MELD score at baseline <sup>bc</sup>	1.10	1.06–1.16	< <b>0.001</b>	1.08	1.02–1.14	<b>0.01</b>
CLIF-C-AD score at baseline <sup>bc</sup>	1.04	1.01–1.08	<b>0.01</b>	1.02	0.97–1.06	0.46
<b>B</b>						
Extensive surgery <sup>d</sup>	1.90	1.10–3.29	0.02	2.02	1.16–3.50	<b>0.01</b>
Partial hepatectomy <sup>a</sup>	1.52	0.97–2.36	0.07	1.80	1.12–2.89	<b>0.02</b>
Child-Pugh score at baseline <sup>b</sup>	1.05	0.91–1.20	0.54	1.07	0.92–1.25	0.39
MELD score at baseline <sup>be</sup>	1.03	0.97–1.08	0.39	1.05	0.97–1.13	0.23
CLIF-C-AD score at baseline <sup>be</sup>	1.03	1.00–1.06	0.08	1.05	1.00–1.10	0.75

Note: The statistical model for multivariable analysis included age, etiology of cirrhosis, Child-Pugh score, and the respective parameter (A: New infections within 28 days after surgery OR surgical site infection within 28 days OR partial hepatectomy. B: Extensive surgery OR partial hepatectomy). Bold values are statistically significant.

<sup>a</sup>Versus surgery other than partial hepatectomy.

<sup>b</sup>Point estimates are shown as increment of 1.

<sup>c</sup>MELD and CLIF-C-AD score obtained similar results for New infection within 28 days after surgery OR Surgical Site Infection within 28 days as Child-Pugh score in multivariable Cox regression analysis. They are not shown here, only values for the respective score to show that the Child-Pugh Score was the strongest model.

<sup>d</sup>Surgical procedures with a duration > 90 minutes and large scale or complex intra-abdominal/extra-abdominal involvement were defined as extensive surgery.

<sup>e</sup>MELD and CLIF-C-AD score obtained similar results for extensive surgery OR partial hepatectomy as Child-Pugh score in multivariable Cox regression analysis. Abbreviations: CLIF-C-AD, CLIF consortium acute decompensation score; MELD, Model for End-stage Liver Disease;.

with the development of ACLF and thus ruling out hepatectomy as a confounder for our analyses.

In univariable and multivariable cox regression analyses for infection development within 28 days after surgery, none of the liver-related scores remained independently associated, but the extensivity of surgery or partial hepatectomy (Table 2B). Stratified to the extensivity of surgery, Cox regression analysis showed that postoperative infections and organ/space SSIs in particular were risk factors associated with ACLF development after extensive but not after limited surgery (Supplemental Table 3C, <http://links.lww.com/LVT/A399>).

### Antibiotic therapy

Antibiotic therapy was performed most frequently with beta-lactam antibiotics and quinolones for a median duration of 9 (3–49) days; 14% of isolated strains were

multidrug resistant (Supplemental Table 2B, <http://links.lww.com/LVT/A399>). Appropriate empirical antibiotic therapy was received by 73% of patients in the infection group. Patients receiving initial appropriate empirical antibiotic strategies showed significantly higher survival 1, 3, and 6 months after surgery than patients receiving inappropriate initial empirical antibiotic therapy strategies (Figure 3).

### DISCUSSION

This study characterizes postoperative infections in patients with cirrhosis after elective surgery and evaluates its effect on ACLF development. Our data confirm not only that surgery is a precipitating event for the development of ACLF but that postoperative infections, especially SSIs, play a major role precipitating postoperative ACLF. In our cohort, organ/space SSIs but not incisional SSI were risk factors associated

with the development of ACLF. We may give some practical guidance that preventing infections in general and SSI in particular and detecting and attending to infections early and with broad appropriate empirical antibiotic strategies during postoperative care are of immense importance for postoperative outcome.

Infections in patients with cirrhosis are very common and associated with high morbidity and mortality.<sup>[22]</sup> Bacterial infections are the leading complication, whereas fungal infections account for <5%.<sup>[23]</sup> Infections are the reason for about 30% of all hospitalizations in patients with cirrhosis, which is 4- to 5-fold higher than the admission frequency of patients without cirrhosis.<sup>[24,25]</sup> Moreover, proven bacterial infections are identified as one of the most frequent precipitating events of ACLF.<sup>[3,14]</sup>

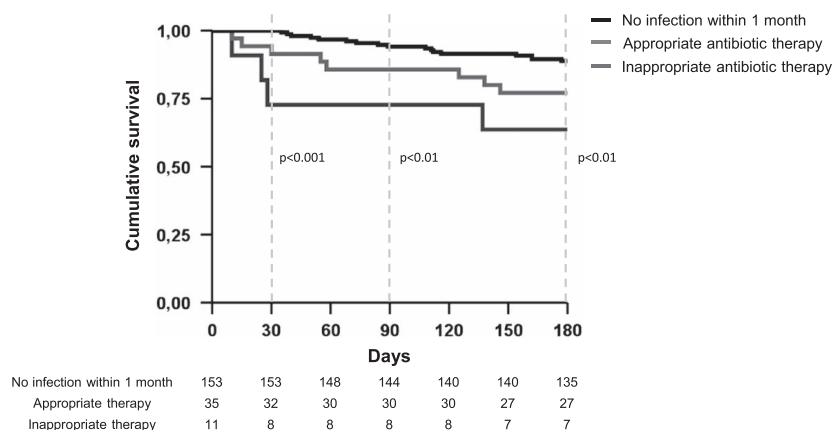
Our group recently showed that surgery is a potent precipitant for the development of ACLF with deleterious effects on outcome.<sup>[14,16]</sup> We demonstrated that patients undergoing surgery, developing ACLF shortly after surgery, had significantly worse survival, which was comparable to patients undergoing surgery during an already established ACLF episode. Preoperative and postoperative bacterial infections were independently associated with postoperative ACLF development.

This study adds new granular data of postoperative infections; the infection types, isolated bacterial strains, information about fungal infections, and multidrug resistant pathogens, and especially the association of these infections to the development of postoperative ACLF. In general, data on the development and the interaction of ACLF and postoperative infections in the context of elective surgery are scarce. Presenting all these data, our study is filling the gap of the existing data, showing that postoperative ACLF development in cirrhosis is strongly linked to infection development and

that patients with both conditions, postoperative ACLF and infections, show excess mortality. The association of systemic inflammation and death in patients with cirrhosis and ACLF (Table 3) is well in line with the literature<sup>[2,3,11,14,16]</sup> and underlines the robustness of our data.<sup>[26,27]</sup> Characterizing risk factors associated with different postoperative outcomes in patients with cirrhosis undergoing elective surgery is important in this context, as about 95% of all surgeries in Europe are elective procedures and the number of needed surgeries in patients with cirrhosis is rising.<sup>[25]</sup>

In our study, we especially showed the influence of the depth of a surgical area that is affected by an infection, on the development of postoperative ACLF, by categorizing infections according to the SSI classification of the CDC. We found that organ/space SSIs in particular (vs. incisional or no SSI) were independently associated with the development of ACLF within 28 days after elective surgery in general and death by ACLF in particular. To our knowledge, there are no data on the relationship between SSI and the development of ACLF yet, even though the SSI classification is the standard classification system of surgery-related infections<sup>[28]</sup> and offers an etiological approach by connecting 2 of the ACLF-associated events: proven bacterial infections and surgery itself.

The incidence of SSI in patients without cirrhosis is up to 20%, depending on the surgical procedure.<sup>[29-31]</sup> In liver transplant recipients, the rate may even be higher.<sup>[32]</sup> Mostly isolated bacterial strains in SSIs are derived from the patient's endogenous flora, predominantly *Staphylococci*, *Enterococci*, and *Enterobacteriaceae*.<sup>[29]</sup> Although data on SSI in cirrhosis after elective surgery are scarce at best, some of our findings are in accordance with existing studies, especially regarding the SSI incidence or isolated bacterial strains



**FIGURE 3** Cumulative 6-month survival of patients with no infection within 28 days after surgery versus patients with an infection within 28 days after surgery stratified according to the appropriateness of an empirical antibiotic therapy. Appropriateness of an empirical antibiotic strategy was defined according to Trebicka et al.<sup>[14]</sup> Only patients who received an assessable antibiotic therapy regime were included into the analysis. Patients with inappropriate initial empirical antibiotic therapy strategies showed significantly lower cumulative survival after 1, 3, and 6 months compared with patients with appropriate empirical antibiotic therapy or no infection within 1 month after surgery. n = 199.

**TABLE 3** Parameters associated with 3-month survival in the multivariable cox regression time-to-event analysis (n = 235)

Parameters	Univariable analysis of 3-month survival			Multivariable analysis of 3-month survival		
	HR	95% CI	p	HR	95% CI	p
ACLF development within 28 d	2.76	1.13–6.74	<b>0.03</b>	2.76	1.13–6.74	<b>0.03</b>
New infection within 28 d	2.61	1.08–6.29	<b>0.03</b>	2.41	0.99–5.83	0.05
Surgical site infection						
No	Reference			Reference		
Incisional SSI	0.74	0.10–5.77	0.77	0.46	0.06–3.72	0.46
Organ/space SSI	3.36	1.05–10.72	<b>0.04</b>	3.60	1.05–12.27	<b>0.04</b>
CRP at baseline <sup>a</sup>	1.02	1.00–1.05	<b>0.03</b>	1.02	1.00–1.05	<b>0.03</b>
Partial hepatectomy <sup>b</sup>	0.59	0.21–1.62	0.31	0.75	0.25–2.29	0.61
CLIF-C-AD Score at baseline <sup>a</sup>	1.08	1.01–1.15	<b>0.03</b>	1.08	1.01–1.15	<b>0.03</b>

Note: The statistical model for multivariable analysis included age, etiology of cirrhosis, CLIF-C-AD score, and the respective parameter (ACLF development within 28 days OR New infection within 28 days OR Surgical Site Infection OR CRP at baseline); these parameters were not entered simultaneously to avoid multicollinearity. MELD and Child-Pugh score obtained similar results as CLIF-C-AD score in multivariable Cox regression analysis, which are not shown here. Bold values are statistically significant.

<sup>a</sup>Point estimates are shown as increment of 1.

<sup>b</sup>Versus surgery other than partial hepatectomy.

Abbreviations: ACLF, acute-on-chronic liver failure; CLIF-C-AD, CLIF consortium acute decompensation score; CRP, C-reactive protein; SSI, Surgical site infection.

(Supplemental Table 2B, <http://links.lww.com/LVT/A399>).

Interestingly, organ/space SSIs were independent risk factors associated with ACLF development after extensive but not after limited surgery. It is known that major surgical trauma is associated with postoperative immunosuppression affecting both innate and acquired immunity. The severity is proportional to the extent of the surgical trauma,<sup>[33,34]</sup> resulting in more frequent postoperative infections. In cirrhosis, chronic systemic inflammation and integrity loss of mucosal barrier with translocation of pathogen-associated molecular patterns/damage-associated molecular patterns, may lead to an inflammation boost triggering postoperative ACLF. Infections may trigger ACLF, but as recently shown in the PREDICT-Study,<sup>[2]</sup> ACLF may lead to an acquired diathesis for bacterial infections, resulting in a vicious circle that has to be disrupted. These pathophysiological thoughts might apply to the context of surgery with surgical trauma as a triggering inflammatory event, multiplied by the effect of extensive surgery.

Concerning further pathophysiological thoughts of postoperative ACLF, mechanisms of sterile inflammation with elevation of the white blood cell count and c-reactive protein<sup>[35]</sup> through systemic release of proinflammatory neopeptides of the extracellular matrix may play a role, as recently shown in the context of mortality in cirrhosis,<sup>[36–39]</sup> especially in extensive surgery, which may lead to a systemic release of extracellular matrix components. Clinically significant portal hypertension might be a main driver promoting postsurgical ACLF. Recently, in animal models of cirrhosis, portal pressure was significantly elevated after extrahepatic injury and associated with clinical signs of decompensation.<sup>[40]</sup>

Moreover, recent studies confirm significant reduction of postprocedural ACLF episodes and short-term mortality in patients with preoperative TIPS and patients with optimized TIPS stent diameter.<sup>[41,42]</sup>

Organ/space SSIs affect deeper lying compartments, which might require antibiotic therapy with high tissue penetration. Hence, organ/space SSIs may be strongly linked to postoperative decompensation and ACLF development more than superficial infections (incisional SSI), especially when the initial empirical antibiotic strategy is inappropriate. In our study, we confirm that the use of an appropriate empirical antibiotic strategy has a clear benefit on survival, which is well in line with other studies.<sup>[3,14]</sup> Our data thus emphasize that infections in patients with cirrhosis after surgery, and organ/space SSIs in particular, should be avoided at all cost and that early detection of bacterial infections after surgery and effective control by the initial choice of antibiotic is crucial. Although, because of very diverse types of bacterial pathogens with their respective antibiotic choices in our retrospective study setting, we might not be able to point out detailed recommendations for certain types of infection, our data strongly suggest that current recommendations from large prospective studies such as PREDICT can be adapted to the setting of surgery as well.<sup>[14]</sup> Detailed clinical attendance of an interdisciplinary team of surgeons and hepatologists and regular control of routine markers of systemic inflammation in the vulnerable postoperative phase may be of immense clinical importance. More prospective studies in the future should address this subject in more detail.

Interestingly, around half of all postoperative ACLF episodes in this cohort were not associated with infections. This is well in line with existing literature,

as only 40%–50% of precipitating events of ACLF generally have been identified. We also show that the incidence of ACLF-associated organ failures was similar between infection and no-infection groups. However, patients of the infection group died significantly more frequently due to ACLF. This suggests vice versa that ACLF episodes of patients without postsurgical infections are more likely to resolve than in patients with infections. These data might hint at other distinct pathophysiological mechanisms for postoperative ACLF that are not related to infections and need to be further explored. Recently, it was shown that renal failure as an important hallmark of ACLF might play an important role in the development of ACLF episodes shortly after surgery.<sup>[35,42]</sup> Further analyses, especially regarding the phenotype of postsurgical ACLF, should be performed in the future in prospective settings.

Lastly, a new score containing surgery-specific parameters, the Veterans Outcomes and Costs Associated with Liver Disease (VOCAL)-Penn score, has been established and validated recently to prevent overestimation of postoperative mortality.<sup>[43]</sup> It can be also used to assess the risk of 90-day decompensation. We validated the VOCAL-Penn score in our cohort and showed an AUC of 0.70 ( $p < 0.01$ ) for 90-day and 0.74 ( $p < 0.001$ ) for 180-day mortality. The AUC for 90-day decompensation was 0.76 ( $p < 0.001$ ), which was superior to MELD, CTP score, and CLIF-C-AD score (data not shown) in this set of patients. Validating the VOCAL-Penn score in a European cohort for postoperative outcome and decompensation and possibly ACLF would have great meaning for patients with cirrhosis undergoing surgery. However, our cohort represents a cohort of only elective surgeries without infections, limiting the generalizability of these results in a bigger context. Nevertheless, our data are well in line with other recent studies, validating the VOCAL-Penn score in different contexts. The results for predictive power of mortality in our elective cohort are comparable to the results of a subgroup analysis of nonemergent surgeries in a recent study externally validating the VOCAL-Penn score,<sup>[44]</sup> complementing current literature. In another very recent study, the VOCAL-Penn score showed superior predictive performance than other scores such as MELD or the Mayo-Risk score for mortality, in a patient cohort undergoing hepatectomy with and without cirrhosis.<sup>[45]</sup> Our current study, which included a high proportion of patients undergoing hepatectomies, showed similar AUCs to the latter study for patients with cirrhosis as well, underlining the robustness of our data and the applicability of the VOCAL-Penn score in our cohort. Further validation of the VOCAL-Penn score in a European cohort should be performed in a data set of patients including all surgery types and approaches.

There are several limitations to this study, mainly due to the retrospective and single-center design without

external validation. This may limit the generalizability of the obtained results, even though they are well in line with existing literature, contributing important granular data to understand postsurgical ACLF. Hepatectomy has been associated with a higher risk of postoperative decompensation than other surgery types.<sup>[46,47]</sup> However, in a subanalysis, Cox regression and sensitivity analysis of hepatectomies versus all other surgeries showed an improbable association of hepatectomy and the development of postoperative ACLF in our cohort. Postoperative infection development stratified according to the CDC's SSI classification and between different surgery types should be analyzed in larger prospective cohorts.

In conclusion, this study characterized and identified infections in general and organ/space SSIs in particular as precipitating events for the development of ACLF after elective surgery in patients with cirrhosis, especially undergoing an extensive procedure. Postoperative infections associated with ACLF should be seen as an unfavorable prognostic sign. Appropriate empirical antibiotic strategies of postsurgical infections lead to a better survival. A proposed possible vicious circle of ACLF and infections, initially triggered by surgery, may lead to higher short-term mortality rates than each condition separately, underlining the importance of adequate management of postoperative bacterial infections and early identification of ACLF.

#### AUTHOR CONTRIBUTIONS

Johannes Chang and Schwiedhard Hoffstall: acquisition of data, analysis and interpretation of data, drafting of the manuscript, and statistical analysis. Juliana Gödiker, Jennifer Lehmann, Lea Schwind, Philipp Lingohr, Steffen Manekeller, Sven Wehner, and Christian P. Strassburg: interpretation of data and critical revision of the manuscript regarding important intellectual content. Petrus Chang and Michael Praktiknjo: study concept and design, analysis and interpretation of data; drafting of the manuscript; critical revision of the manuscript regarding important intellectual content; final approval of the version to be published; administrative, technical and material support; and study supervision.

#### ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank Jennifer Söhne, Alina Seibel, Leah Klein, Tina Sablofski, Leon Peyman, Emina Vishaj, and Lucas Bargende for the excellent assistance.

#### FUNDING INFORMATION

Johannes Chang is funded by grants from the Else Kröner-Fresenius-Stiftung (2014\_Kolleg.05) and BONFOR research program of the University of Bonn (grant ID 2019-2-08). Michael Praktiknjo is funded by the Ernst-und-Berta Grimmke Foundation (No. 5/19) and BONFOR research program of the University of Bonn

(grant ID 2020-2A-07 and 2021-2A-07) and by the Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG, German Research Foundation) under Germany's Excellence Strategy—EXC2151—390873048. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

### CONFLICTS OF INTEREST

Michael Praktijnjo consults for Gore. The remaining authors have no conflicts to report.

### ORCID

Johannes Chang  <https://orcid.org/0000-0001-9635-8901>

Juliana Gödiker  <https://orcid.org/0000-0001-7512-4241>

Philipp Lingohr  <https://orcid.org/0000-0002-2653-206X>

Steffen Manekeller  <https://orcid.org/0000-0002-6159-4506>

Sven Wehner  <https://orcid.org/0000-0002-8632-7631>

Christian P. Strassburg  <https://orcid.org/0000-0001-7870-5359>

Petrus Chang  <https://orcid.org/0000-0002-0071-3452>

Michael Praktijnjo  <https://orcid.org/0000-0001-7033-9956>

### REFERENCES

- Angeli P, Bernardi M, Villanueva C, Francoz C, Mookerjee RP, Trebicka J, et al. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2018;69:406–60.
- Trebicka J, Fernandez J, Papp M, Caraceni P, Laleman W, Gambino C, et al. The PREDICT study uncovers three clinical courses of acutely decompensated cirrhosis that have distinct pathophysiology. *J Hepatol*. 2020;73:842–54.
- Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology*. 2013;144:1426–37.
- Trebicka J, Amoros A, Pitarch C, Titos E, Alcaraz-Quiles J, Schierwagen R, et al. Addressing profiles of systemic inflammation across the different clinical phenotypes of acutely decompensated cirrhosis. *Front Immunol*. 2019;10:476.
- Gustot T, Fernandez J, Garcia E, Morando F, Caraceni P, Alessandria C, et al. Clinical course of acute-on-chronic liver failure syndrome and effects on prognosis. *Hepatol Baltim Md*. 2015;62:243–52.
- Praktijnjo M, Monteiro S, Grandt J, Kimer N, Madsen JL, Werge MP, et al. Cardiodynamic state is associated with systemic inflammation and fatal acute-on-chronic liver failure. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. 2020;40:1457–66.
- Monteiro S, Grandt J, Uschner FE, Kimer N, Madsen JL, Schierwagen R, et al. Differential inflammasome activation predisposes to acute-on-chronic liver failure in human and experimental cirrhosis with and without previous decompensation. *Gut*. 2020;70:gutjnl-2019-320170.
- Praktijnjo M, Schierwagen R, Monteiro S, Ortiz C, Uschner FE, Jansen C, et al. Hepatic inflammasome activation as origin of interleukin-1 $\alpha$  and interleukin-1 $\beta$  in liver cirrhosis. *Gut*. 2020;70:1799–800.
- Arroyo V, Moreau R, Jalan R, Ginès P. Acute-on-chronic liver failure: a new syndrome that will re-classify cirrhosis. *J Hepatol*. 2015;62(suppl 1):131–43.
- Jalan R, Saliba F, Pavesi M, Amoros A, Moreau R, Ginès P, et al. Development and validation of a prognostic score to predict mortality in patients with acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol*. 2014;61:1038–47.
- Fernández J, Acevedo J, Wiest R, Gustot T, Amoros A, Deulofeu C, et al. Bacterial and fungal infections in acute-on-chronic liver failure: prevalence, characteristics and impact on prognosis. *Gut*. 2018;67:1870–80.
- Piano S, Morando F, Carretta G, Tonon M, Vettore E, Rosi S, et al. Predictors of early readmission in patients with cirrhosis after the resolution of bacterial infections. *Am J Gastroenterol*. 2017;112:1575–83.
- Arroyo V, Moreau R, Kamath PS, Jalan R, Ginès P, Nevens F, et al. Acute-on-chronic liver failure in cirrhosis. *Nat Rev Dis Primer*. 2016;2:16041.
- Trebicka J, Fernandez J, Papp M, Caraceni P, Laleman W, Gambino C, et al. PREDICT identifies precipitating events associated with the clinical course of acutely decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2014;61:1097–8.
- Chang J, Bamarni A, Böhlng N, Zhou X, Klein L, Meinke J, et al. Elective surgery but not transjugular intrahepatic portosystemic shunt precipitates acute-on-chronic liver failure. *Hepatol Commun*. 2021;5:1265–77.
- Klein LM, Chang J, Gu W, Manekeller S, Jansen C, Lingohr P, et al. The development and outcome of acute-on-chronic liver failure after surgical interventions. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. 2020;26:227–37.
- Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi P, Angeli P, Cordoba J, Durand F, Gustot T, Saliba F, Domenicali M, Gerbes A, Wendon J, Alessandria C, Laleman W, Zeuzem S, Trebicka J, Bernardi M, Arroyo V. CANONIC Study Investigators of the EASL -CLIF Consortium. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology*. 2013;144:1426–37.1437.e1-9.
- CDC/NCEZID/DHQ. Surgical Site Infection. Accessed January 1, 2023. <https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/9pscscs/current.pdf>.
- Scrucca L, Santucci A, Aversa F. Competing risk analysis using R: an easy guide for clinicians. *Bone Marrow Transplant*. 2007;40:381–7.
- Ding P, VanderWeele TJ. Sensitivity analysis without assumptions: epidemiology. *Epidemiology*. 2016;27:368–77.
- VanderWeele TJ, Ding P. Sensitivity analysis in observational research: introducing the E-value. *Ann Intern Med*. 2017;167:268.
- Bonnel AR, Bunchorntavakul C, Reddy KR. Immune dysfunction and infections in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2011;9:727–38.
- Piano S, Singh V, Caraceni P, Maiwall R, Alessandria C, Fernandez J, et al. Epidemiology, predictors and outcomes of multi drug resistant (MDR) bacterial infections in patients with cirrhosis across the world. Final results of the “Global study”. *Dig Liver Dis*. 2018;50:2–3.
- Fernández J, Acevedo J, Castro M, Garcia O, Lope CR, Roca D, et al. Prevalence and risk factors of infections by multiresistant bacteria in cirrhosis: a prospective study. *Hepatol Baltim Md*. 2012;55:1551–61.
- Fernández J, Navasa M, Gómez J, Colmenero J, Vila J, Arroyo V, et al. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatol Baltim Md*. 2002;35:140–8.
- Cervoni JP, Amoros À, Bañares R, Luis Montero J, Soriano G, Weil D, et al. Prognostic value of C-reactive protein in cirrhosis:



- external validation from the CANONIC cohort. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2016;28:1028–34.
27. Pieri G, Agarwal B, Burroughs AK. C-reactive protein and bacterial infection in cirrhosis. *Ann Gastroenterol Q Publ Hell Soc Gastroenterol.* 2014;27:113–20.
  28. Berríos-Torres SI, Umscheid CA, Bratzler DW, Leas B, Stone EC, Kelz RR, et al. Centers for Disease Control and Prevention Guideline for the prevention of surgical site infection, 2017. *JAMA Surg.* 2017;152:784–91.
  29. Owens CD, Stoessel K. Surgical site infections: epidemiology, microbiology and prevention. *J Hosp Infect.* 2008;70:3–10.
  30. Delgado-Rodríguez M, Gómez-Ortega A, Sillero-Arenas M, Llorca J. Epidemiology of surgical-site infections diagnosed after hospital discharge: a prospective cohort study. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2001;22:24–30.
  31. Leaper DJ, van Goor H, Reilly J, Petrosillo N, Geiss HK, Torres AJ, et al. Surgical site infection—a European perspective of incidence and economic burden. *Int Wound J.* 2004;1:247–73.
  32. Freire MP, Soares Oshiro ICV, Bonazzi PR, Guimarães T, Ramos Figueira ER, Bacchella T, et al. Surgical site infections in liver transplant recipients in the model for end-stage liver disease era: an analysis of the epidemiology, risk factors, and outcomes. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* 2013;19:1011–9.
  33. Dąbrowska AM, Słotwiński R. The immune response to surgery and infection. *Cent-Eur J Immunol.* 2014;39:532–7.
  34. Sido B, Teklote JR, Hartel M, Friess H, Büchler MW. Inflammatory response after abdominal surgery. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2004;18:439–54.
  35. Chang J, Bamarni A, Böhling N, Zhou X, Klein LM, Meinke J, et al. Elective surgery but not transjugular intrahepatic portosystemic shunt precipitates acute-on-chronic liver failure. *Hepatol Commun.* 2021;5:1265–77.
  36. Lehmann J, Praktiknjo M, Nielsen MJ, Schierwagen R, Meyer C, Thomas D, et al. Collagen type IV remodelling gender-specifically predicts mortality in decompensated cirrhosis. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver.* 2019;39:885–93.
  37. Praktiknjo M, Lehmann J, Nielsen MJ, Schierwagen R, Uschner FE, Meyer C, et al. Acute decompensation boosts hepatic collagen type III deposition and deteriorates experimental and human cirrhosis. *Hepatol Commun.* 2018;2:211–2.
  38. Chang J, Wehner S, Schäfer N, Sioutis M, Bortscher S, Hirner A, et al. Iatrogenic extracellular matrix disruption as a local trigger for postoperative ileus. *J Surg Res.* 2012;178:632–9.
  39. Bortscher S, Chang J, Vilz TO, Schäfer N, Sommer N, Wehner S, et al. Hemin induction of HO-1 protects against LPS-induced septic ileus. *J Surg Res.* 2012;178:866–73.
  40. Chang J, Meinke J, Geck M, Hebest M, Böhling N, Dolscheid-Pommerich R, et al. Extrahepatic surgery in cirrhosis significantly increases portal pressure in preclinical animal models. *Front Physiol.* 2021;12:720898.
  41. Praktiknjo M, Abu-Omar J, Chang J, Thomas D, Jansen C, Kupczyk P, et al. Controlled underdilation using novel VIA-TORR® controlled expansion stents improves survival after transjugular intrahepatic portosystemic shunt implantation. *JHEP Rep Innov Hepatol.* 2021;3:100264.
  42. Chang J, Höfer P, Böhling N, Lingohr P, Manekeller S, Kalff JC, et al. Preoperative TIPS prevents the development of postoperative acute-on-chronic liver failure in patients with high CLIF-C AD score. *JHEP Rep Innov Hepatol.* 2022;4:100442.
  43. Mahmud N, Fricker Z, Hubbard RA, Ioannou GN, Lewis JD, Taddei TH, et al. Risk prediction models for post-operative mortality in patients with cirrhosis. *Hepatol Baltim Md.* 2021;73:204–18.
  44. Mahmud N, Fricker Z, Panchal S, Lewis JD, Goldberg DS, Kaplan DE. External validation of the VOCAL-Penn cirrhosis surgical risk score in 2 large, independent health systems. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* 2021;27:961–70.
  45. Mahmud N, Panchal S, Turrentine FE, Kaplan DE, Zaydfudim VM. Performance of risk prediction models for post-operative mortality in patients undergoing liver resection. *Am J Surg.* 2023;225:198–205.
  46. Bruix J, Castells A, Bosch J, Feu F, Fuster J, Garcia-Pagan J, et al. Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prognostic value of preoperative portal pressure. *Gastroenterology.* 1996;111:1018–22.
  47. de Goede B, Klitsie PJ, Lange JF, Metselaar HJ, Kazemier G. Morbidity and mortality related to non-hepatic surgery in patients with liver cirrhosis: a systematic review. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2012;26:47–59.

**How to cite this article:** Chang J, Hoffstall S, Gödiker J, Lehmann J, Schwind L, Lingohr P, et al. Surgical site infections are independently associated with the development of postoperative acute-on-chronic liver failure in liver cirrhosis. *Liver Transpl.* 2023;■■■■■■■■. <https://doi.org/10.1097/LVT.000000000000135>

### **3. Danksagung**

Besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Johannes Chang für die Bereitstellung der zur Promotion benötigten Ressourcen, die zahllosen interessanten Gespräche und den anregenden wissenschaftlichen Austausch, der auch auf zwischenmenschlicher Ebene jederzeit von Freundlichkeit und Respekt geprägt war.

Weiter bedanke ich mich bei meiner Frau Hanna, ohne deren bedingungslosen Rückhalt und aufopfernde Unterstützung diese Promotion nicht zustande gekommen wäre.

Zuletzt danke ich meinen Eltern, die mich auf meinem langen universitären Weg stets fördernd begleitet haben und diesen so erst ermöglichten.