

**Die Bedeutung der Entwicklung eines
akut-auf-chronischen Leberversagens bei
nicht-viszeralen Eingriffen bei Patient*innen mit
Leberzirrhose**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades (Dr. med.)

der Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Constanze Felicitas Myra Yasar

aus Bonn

2026

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: PD Dr. Johannes Chang
2. Gutachter: Prof. Dr. Sebastian Zimmer

Tag der mündlichen Prüfung: 23.01.2026

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I, Universitätsklinikum Bonn

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	8
1. Einleitung	11
1.1 Das Krankheitsbild Leberzirrhose	11
1.2 Komplikationen der Leberzirrhose	13
1.3 Akut-auf-chronisches Leberversagen (ACLF)	17
1.4 Nicht-zirrhatische portale Hypertension	19
1.5 MELD-Score	20
1.6 CLIF-C-AD Score	21
1.7 Operative Eingriffe bei Leberzirrhose	22
1.7.1 Der Kontext von chirurgischen Eingriffen und ACLF	23
1.7.1.1 Erklärungsansätze postoperativer Komplikationen und assoziierte Faktoren	24
1.7.2 Präoperative Risikostratifizierung mittels Scores	27
1.7.2.1 ASA-Score	27
1.7.2.2 MELD- und CTP-Score	28
1.7.2.3 CLIF-C-AD Score	29
1.7.2.4 Mayo Risk Score	29
1.7.2.5 VOCAL-Penn Modell	29
1.7.3 Operationsrisiko bei nicht-viszerale Eingriffen	30
1.7.4 Operationsrisiko bei viszerale Eingriffen	31
1.8 Fragestellung der Promotion	32
2. Material und Methoden	34
2.1 Auswahl und Methoden	34
2.2 Patient*innenkollektiv	37
2.3 Statistische Analyse	41

2.4 Literaturrecherche	42
3. Ergebnisse	43
3.1 Allgemeine Kohortencharakteristika	43
3.1.1 Gesamtkohorte (n=290)	43
3.1.2 Vergleich zwischen den Untergruppen Leberzirrhose und ncPHT	44
3.2 Gruppe Leberzirrhose und operative Eingriffe (n=259)	46
3.2.1 Indexoperation bei Patient*innen mit Leberzirrhose, nicht-viszeral vs. viszeral	47
3.2.2 Vergleich Endpunkte ACLF und Mortalität bei Leberzirrhose	50
3.3 Prognosefaktoren nach Cox-Regression bei Leberzirrhose	51
3.3.1 Nicht-viszerale Operationen	52
3.3.1.1 Voraussagekraft von Prädiktoren zum Endpunkt Mortalität	52
3.3.1.2 Voraussagekraft von Prädiktoren des Endpunktes ACLF 90 Tage postoperativ	54
3.3.2 Viszerale Operationen	56
3.3.2.1 Voraussagekraft von Prädiktoren zum Endpunkt Mortalität	56
3.3.2.2 Voraussagekraft von Prädiktoren des Endpunktes ACLF 90 Tage postoperativ	58
3.4 Identifikation von Risikopatient*innen für eine erhöhte Sterblichkeit und Entwicklung von ACLF in nicht-viszeralen und viszeralen Eingriffen bei Leberzirrhose	60
3.4.1 Identifikation von Risikopatient*innen mit nicht-viszeralen Eingriffen	60
3.4.2 Identifikation von Risikopatient*innen mit viszeralen Eingriffen	62
3.5 Endpunkte Mortalität und ACLF-Entwicklung in Risikogruppen nach Kaplan-Meier	64
3.5.1 Nicht-viszerale Eingriffe	64
3.5.1.1 High-/low-risk Gruppierung bezüglich Endpunkt Mortalität	64
3.5.1.2 High-/low-risk Gruppierung bezüglich Endpunkt ACLF	65
3.5.2 Viszerale Eingriffe	66
3.5.2.1 High-/low-risk Gruppierung bezüglich Endpunkt Mortalität	66
4. Diskussion	68

4.1 Überblick	68
4.1.1 Gesamtkohorte (Leberzirrhose und ncPHT n=290)	70
4.1.2 Baselinecharakteristika der gesamten Kohorte Leberzirrhose (n=259)	72
4.2 Präoperative Risikostratifizierung Mortalität und ACLF der Leberzirrhosekohorte	73
4.2.1 ASA-Score	74
4.2.2 MELD-Score	74
4.2.3 CLIF-C-AD Score	76
4.2.4 Kernaussage	77
4.3 Operationen in der Kohorte mit Leberzirrhose	79
4.3.1 Weitere Erkenntnisse zu nicht-viszerale vs. viszerale Operationen	81
4.4 Stärken und Limitationen	82
4.5 Ausblick	84
5. Zusammenfassung	85
6. Abbildungsverzeichnis	87
7. Tabellenverzeichnis	88
8. Literaturverzeichnis	89
9. Erklärung zum Eigenanteil	104
10. Danksagung	105

Abkürzungsverzeichnis

ACLF	acute-on-chronic liver failure (akut-auf-chronisches Leberversagen)
AD	akute Dekompensation
ASA-Score	Klassifikation der American Society of Anesthesiologists
AUROC	Area under the ROC curve
CAPD-Katheter	continuous ambulatory peritoneal dialysis (kontinuierliche ambulante Peritonealdialyse)
CCC	cholangiocellular carcinoma (cholangiozelluläres Karzinom)
C2-Abusus	Alkoholabusus
CLIF-C-AD-Score	Chronic-liver-failure-consortium-acute-decompensation-score
COPD	chronic-obstructive pulmonary disease (chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
CTP-Score	Child-Turcotte-Pugh-Score
DALYs	disability adjusted life years
EASL	European Association for the Study of the Liver
FiO ₂	inspiratorische Sauerstofffraktion
GIB	gastrointestinale Blutung
HBV	Hepatitis B Virus
HCC	hepatocellular carcinoma (hepatozelluläres Karzinom)

HCV	Hepatitis C Virus
HE	hepatische Enzephalopathie
HR	Hazard Ratio
HRS	hepatorenales Syndrom
HVPG	hepatic venous pressure gradient (Lebervenenendruckgradient)
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
INR	International Normalized Ratio
KI	Konfidenzintervall
LA	Lokalanästhesie
LTX	Lebertransplantation
MAFLD	metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (metabolische Dysfunktion-assoziierte Fettlebererkrankung)
MAP	mean arterial pressure (mittlerer arterieller Druck)
MASLD	metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (metabolische Dysfunktion-assoziierte steatotische Lebererkrankung)
MASH	metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (metabolische Dysfunktion-assoziierte Steatohepatitis)
MELD-Score	Model for the Endstage of Liver Disease-Score
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl

NAFLD	non-alcoholic fatty liver disease (nicht-alkoholische Fettlebererkrankung)
NASH	non-alcoholic steatohepatitis (nicht-alkoholische Steatohepatitis)
ncPHT	nicht-zirrhotische portale Hypertension
PaO ₂	Sauerstoffpartialdruck
PVT	Portalvenenthrombose
PSC	primär sklerosierende Cholangitis
PSVD	Porto-Sinusoidal Vascular Disorder (Portosinusoidale Erkrankung)
ROC	Receiver Operating Characteristic
SBP	spontan bakterielle Peritonitis
SpO ₂	Sauerstoffsättigung
SSI	surgical site infection (postoperative Wundinfektion)
TAVI	transcatheter aortic valve implantation (Transkatheter-Aortenklappen-Implantation)
TEP	Totalendoprothese
TIPS	Transjugulärer Intrahepatischer Portosystemischer Shunt
VASQIP	Veterans Affairs Surgical Quality Improvement Program
VALDIG	Vascular Liver Disease Interest Group
VOCAL	Veterans Outcomes and Costs Associated with Liver Disease
Z.n.	Zustand nach

1. Einleitung

1.1 Das Krankheitsbild Leberzirrhose

Die Leberzirrhose ist ein Krankheitsbild mit einer weltweit hohen Mortalität und Prävalenz insbesondere in den westlichen Industrienationen, woraus eine starke Belastung für das betroffene Individuum und das Gesundheitssystem resultiert (Gu et al., 2021; Hirode et al., 2020). Die Prävalenz liegt weltweit bei 120 Millionen Betroffenen (Morris et al., 2023).

Die Leberzirrhose ist die Endstufe von jeder chronischen Erkrankung, die das Organ betrifft (D'Amico et al., 2006). Die lange, anhaltende Inflammation des Lebergewebes führt als Ausdruck einer ständigen Wundentstehung und -heilung zu einem fibrotischen Umbau des Parenchyms mit Regeneratknoten (Ginès et al., 2021). Klinisch relevant und letztlich bestimmend für die Prognose sind die daraus resultierende Abnahme der Leberfunktionsleistung, die Entstehung einer portalen Hypertension sowie die Ausbildung eines hepatzellulären Karzinoms (HCC) (Schuppan und Afdhal, 2008).

Bezüglich steatotischer Lebererkrankungen wurde 2023 eine neue Nomenklatur offiziell etabliert, wodurch die bisher gültige Bezeichnung nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) und nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH) durch die Begriffe metabolische Dysfunktion-assoziierte steatotische Lebererkrankung (MASLD) und metabolische Dysfunktion-assoziierte Steatohepatitis (MASH) ersetzt wurden (Chan et al., 2023). Im Folgenden wird die Verwendung der neuen Nomenklatur bevorzugt.

Mögliche Ursachen der Leberzirrhose sind übermäßiger Alkoholkonsum, metabolische Dysfunktion-assoziierte Steatohepatitis (MASH), virale Hepatitiden wie Infektionen mit Hepatitis B und C, autoimmune und cholestatische Erkrankungen der Leber sowie Eisen- oder Kupferspeichererkrankungen (Ginès et al., 2021). Eine Leberzirrhose ohne apparenten Auslöser wird als kryptogen bezeichnet (Schuppan und Afdhal, 2008).

Zur endgültigen Diagnose einer Leberzirrhose dient die histologische Sicherung mittels Leberbiopsie. Bevor dieses invasive Verfahren durchgeführt wird, sollte die nicht-invasive Diagnostik, wie serologische und radiologische Nachweismethoden (Sonografie, Lebersteifigkeitsmessung (z.B. Fibroscan), Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT)) durchgeführt werden (Heidelbaugh, 2006).

Eine wichtige Säule der Behandlung ist die Elimination von zugrundeliegenden Triggerfaktoren der Ätiologie. Insofern diese bei Diagnose bekannt sind, sollten sie zur Verlangsamung der Krankheit eliminiert werden. Die Ultima Ratio zur kurativen Behandlung der Leberzirrhose ist die Lebertransplantation (Schuppan und Afdhal, 2008).

Immer mehr Menschen erkranken an einer Leberzirrhose, die Inzidenz ist steigend (Ng et al., 2023). Durch frühe Impfungen gegen das Hepatitis-B-Virus (HBV) und die mittlerweile sehr gut wirksame antivirale Therapie, insbesondere von Hepatitis C (HCV), lässt sich ein Rückgang der Betroffenen von viralen Hepatitiden, insbesondere in den westlichen Ländern, feststellen. Andererseits führt die steigende Prävalenz von Adipositas zu einem erhöhtem Auftreten einer metabolisch Dysfunktion-assoziierten Fettlebererkrankung (MAFLD) (Moon et al., 2020). Bei einer Progression der MAFLD kommt es zur MASH, die sich wiederum in eine Leberzirrhose weiterentwickeln kann. Die Prävalenz einer MAFLD liegt in Deutschland bei knapp 30 % und damit über der weltweiten Prävalenz mit ca. 24 % (Canbay et al., 2021).

In Europa ist der starke Alkoholkonsum immer noch einer der Hauptgründe für die Entwicklung einer Leberzirrhose. Weltweit lassen sich circa 27 % der leberassoziierten Tode auf Alkoholkonsum zurückführen. Die Inzidenz einer Leberzirrhose wird in Europa mit 26/100.000 Einwohner geschätzt (Moon et al., 2020). Im Verlauf eines Jahrzehnts ist die Hospitalisierungsrate bei chronischen Lebererkrankungen um 25 % gestiegen, auch in Anbetracht der steigenden Inzidenz und besserer Lebenserwartung (Gu et al., 2021; Peery et al., 2019)

Die von einer Leberzirrhose Betroffenen sind hauptsächlich Männer im mittleren Alter (ca. 50-70 Jahre) und somit jünger als Patient*innen mit anderen chronischen Erkrankungen

(Gu et al., 2021). Die Erkrankung geht mit einer reduzierten Lebenserwartung einher (Pisani Ceretti et al., 2000). Sie ist weltweit für 1,2 % der frühzeitigen Tode bzw. der verlorengegangenen Lebensqualität (DALYs) verantwortlich. Bezüglich der Krankheitsbelastung erreicht die Leberzirrhose im Vergleich zu anderen Krankheiten Platz 23 (Abbas et al., 2017). Aufgrund einer Leberzirrhose versterben jährlich rund 170.000 Menschen in Europa (Blachier et al., 2013). Sie ist die Krankheit mit der höchsten Sterblichkeit während eines stationären Aufenthalts im Krankenhaus, vor einer Herz- und Niereninsuffizienz und einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) (Gu et al., 2021).

Als Klassifikationssystem für die Prognose und Schwere der Erkrankung dient der Child-Turcotte-Pugh-Score (CTP) (Schuppan und Afdhal, 2008). Erstmals eingeführt wurde er 1964 von C.G. Child und J.G. Turcotte (Child und Turcotte, 1964), 1973 erfolgte eine Modifizierung durch R.N. Pugh (Pugh et al., 1973) (Abbas et al., 2017).

In den Score fließen folgende, nach Schwere der Ausprägung bepunktete, Parameter ein: Hepatische Enzephalopathie (HE), Aszites, Bilirubin, INR (International Normalized Ratio) und Albumin. Abhängig von der sich daraus ergebenden Punktzahl werden Patient*innen einem Stadium zugeordnet. Das Stadium A liegt bei 5-6 Punkten, das Stadium B bei 7-9 Punkten und das Stadium C bei 10-15 Punkten vor (Piotrowski et al., 2018).

Der CTP-Score eignet sich insbesondere für die Bestimmung der Langzeitmortalität bei Leberzirrhose (Kaplan et al., 2015). Höhere Stadien im CTP-Score gehen mit einer steigenden Mortalität einher, so beträgt die Überlebenswahrscheinlichkeit innerhalb eines Jahres im Stadium A 100 %, im Stadium B 80 % und im Stadium C nur noch lediglich 45 % (Schuppan und Afdhal, 2008).

1.2 Komplikationen der Leberzirrhose

Komplikationen, die sich aus dem Krankheitsbild der Leberzirrhose ergeben, sind global jährlich für 1,3 Millionen Tode verantwortlich. Somit sind sie weltweit betrachtet an der 14. Stelle der Todesursachen. In Europa sind die Komplikationen sogar die vierthäufigste Todesursache (Gu et al., 2021).

Physiologisch ist die Leber für die Proteinsynthese sowie für die Metabolisierung von Medikamenten und Nährstoffen zuständig. Eine weitere Rolle spielt sie in der Entgiftung und Filterung des Portalvenenblutes. Bei einer zirrhotischen Leber sind diese Vorgänge gestört (Hickman et al., 2019).

Kompensierte Formen der Leberzirrhose verlaufen zumeist asymptomatisch, wohingegen die dekomensierte Form mit körperlichen Symptomen und Komplikationen bis hin zum Tod einhergeht (Ginès et al., 2021). Zu einer klinisch apparenten Dekompensation der Erkrankung kommt es häufig erst im Spätstadium der Erkrankung, zu dem Zeitpunkt sind bereits schon 80-90 % des Leberparenchyms zerstört (Heidelbaugh, 2006). Für Patient*innen, welche sich in einem kompensierten Stadium der Leberzirrhose befinden, beträgt die Lebenserwartung über 12 Jahre ab Diagnosestellung (Abbas et al., 2017; European Association for the Study of the Liver., 2018). Im Vergleich dazu überleben weniger als 50 % der Betroffenen länger als zwei Jahre, sobald es zu einem Dekompensationseignis kommt (Talwalkar und Kamath, 2005). Jährlich lässt sich ein Übergang von der kompensierten in die dekomensierte Form bei ca. 5-7 % der Erkrankten nachweisen (European Association for the Study of the Liver., 2018).

Sobald bei einer ehemals kompensierten Form der Leberzirrhose Symptome auftreten, steigt die Mortalität und die Notwendigkeit einer Lebertransplantation drastisch an (European Association for the Study of the Liver., 2018). Die Majorität der Tode begründet sich in Sepsis, progredienten Leberversagen, Malignitäten wie HCC, Nierenversagen sowie gastrointestinalen Blutungen (Talwalkar und Kamath, 2005).

Die Pathophysiologie der Leberdekompensation ist insgesamt komplex: Als entscheidender Faktor ist hierfür vor allem die portale Hypertension anzusehen. Diese ist durch einen erhöhten hepatisch venösen Druckgradienten (HVPG) ab 10 mmHg definiert. Diesem liegt pathophysiologisch ein erhöhter vaskulärer Widerstand der Leber mit veränderter portaler und arterieller Durchblutung bei der Leberzirrhose zu Grunde. Die Vasodilatation im splanchnischen Gebiet hat eine reaktive hyperdynamische systemische Hämodynamik zur Folge, wodurch es zu einer ineffektiven arteriellen Durchblutung des Körpers kommt. Es

kommt zu Kardiomyopathie, mikrovaskulärer Zirkulationsstörung, endothelialer Dysfunktion, Inflammation und verändertem Zellmetabolismus, was letztendlich zu systemischen Organschäden führt (Engelmann et al., 2021).

Eine dekompenzierte Leberfunktion zeigt sich unter anderem durch verschiedene Phänotypen. Gemäß EASL-Leitlinie (European Association for the Study of the Liver) sind die häufigsten Dekompensationsereignisse die Entstehung von Aszites (akut oder refraktär), ein nicht-obstruktiver Ikterus, gastrointestinale Blutungen (GIB), hepatische Enzephalopathie (HE), ein hepatorenales Syndrom (HRS) und bakterielle Infektionen wie z.B. eine spontan bakterielle Peritonitis (SBP). Diese werden als akute Dekompensation (AD) definiert. Seltener akute Dekompensationen sind ein relatives adrenales Versagen, die Entwicklung eines hepatopulmonalen Syndroms oder einer zirrhotischen Kardiomyopathie. Des Weiteren kann es zur Ausbildung eines akuten Nierenversagens und eines akut-auf-chronischen Leberversagens (ACLF) kommen (European Association for the Study of the Liver., 2018).

Aszites ist häufig die erste Dekompensation einer Leberzirrhose. Er kann in drei Grade eingeteilt werden. Die Diagnose wird durch klinische Untersuchungen und per Ultraschall gestellt. Ein Grad 1 ist nur per Sonographie detektierbar, bei einem Grad 2 Aszites kommt es zu einer symmetrischen, leichten Distension des Abdomens, bei einem Grad 3 ist die Ausdehnung des Abdomens massiv. Therapiert wird dieser u.a. entweder medikamentös durch Aldosteronantagonisten (z.B. Spironolacton) und/oder Schleifendiuretika (z.B. Furosemid) oder, wenn dadurch nicht ausreichend mobilisierbar, durch Parazentese mit ggf. einhergehender Albuminsubstitution. Refraktärer Aszites, der auf die oben genannten Behandlungsmaßnahmen nicht anspricht, kann ggf. durch eine TIPS-Anlage (Transjugulärer Intrahepatischer Portosystemischer Shunt) behandelt werden (Biggins et al., 2021).

Die spontan bakterielle Peritonitis wird mittels Parazentese des Aszites und anschließender Bestimmung der Neutrophilenanzahl im Punktat bestimmt. Ab einer Neutrophilenanzahl $> 250/\mu\text{L}$ kann die Diagnose, auch ohne Fieber oder Schmerzen, gestellt werden.

Therapiert wird die SBP mit Cephalosporinen der dritten Generation und eine Sekundärprophylaxe sollte etabliert werden (Tapper und Parikh, 2023).

Bei einem hepatorenalen Syndrom kommt es bei gleichzeitig bestehendem Aszites zu einem Kreatininanstieg von 50 % in einer Woche oder mindestens 0,3 mg/dl vom Ausgangswert innerhalb von 48 Stunden ohne Ansprechen auf Volumengabe. Darüber hinaus liegen weder eine nephrotoxische Medikation, ein Schock noch strukturelle Nierenerkrankungen vor. Therapeutisch finden eine Volumentherapie, Albuminsubstitution und die Gabe des Vasokonstriktors Terlipressin statt, um die renale Perfusion zu optimieren. Als Ultima Ratio werden Nierenersatzverfahren eingesetzt (Biggins et al., 2021).

Die hepatische Enzephalopathie wird klinisch in vier Grade nach West-Haven eingeteilt, wobei Grad 1 mit subtilen Verhaltensänderungen und Aufmerksamkeitsstörungen einhergeht und Grad 4 für komatöse Patient*innen vergeben wird. Eine subklinische HE kann durch neuropsychologische Tests aufgedeckt werden (Weissenborn, 2019). Eine HE entsteht u.a. durch eine neurotoxische Hyperammonämie, oxidativen Stress oder Inflammation. Therapeutisch erfolgt die Ursachenbekämpfung und Verabreichung von Laktulose, Antibiotika und ggf. L-Ornithin-Aspartat, für die Sekundärprävention eignen sich Rifaximin und Laktulose (Vidal-Cevallos et al., 2022).

Durch die portale Hypertension bilden sich Varizen aus. Kommt es zu Blutungen, verlaufen diese unbehandelt häufig letal. Therapiert wird mittels endoskopischer Ligatur oder TIPS-Anlage. In der Primärprophylaxe spielt die Therapie mit nicht-selektiven Betablockern (Carvedilol) und die endoskopische Gummibandligatur, falls die Therapie mit nicht-selektiven Betablockern nicht vertragen wird, eine Rolle (Tapper und Parikh, 2023).

Eine frühe und vor allem ätiologisch orientierte Behandlung einer Dekompensationsepisode ist von entscheidender Bedeutung (European Association for the Study of the Liver., 2018).

Eine weitere Komplikation der Leberzirrhose sind leberassoziierte Malignome. So entstehen ca. 70-90 % der HCCs auf dem Boden einer Leberzirrhose. Es zählt zu den fünf

häufigsten Krebsarten, wobei 1/3 der krebsbedingten Sterbefälle sich in den Vereinigten Staaten von Amerika auf diese Malignität zurückführen lassen (Yilma et al., 2022). Tendenziell lässt sich ein Anstieg der HCC Todesfälle um 2-3 % jährlich verzeichnen (Wang und Wei, 2020). Zu den Therapieoptionen zählen unter anderem die chirurgische Resektion, eine lokale Ablation oder als Ultima Ratio eine Lebertransplantation (Yilma et al., 2022).

1.3 Akut-auf-chronisches Leberversagen (ACLF)

Seit ca. 12 Jahren ist eine schwerwiegende Komplikation der Leberzirrhose beschrieben, das sogenannte akut-auf-chronische Leberversagen. Dabei ist das ACLF eindeutig von einer akuten Dekompensation zu unterscheiden (Moreau et al., 2013).

Die in Europa gängige Definition richtet sich nach der des CLIF-Konsortiums (Chronic-liver-failure) der europäischen Fachgesellschaft (EASL). Für ein ACLF ist das Vorliegen einer Zirrhose obligat, um eine Abgrenzung zu einem akuten Leberversagen ohne Zirrhose deutlich zu machen. Es handelt sich um eine systemische Komplikation (Kabbani et al., 2021). Ein ACLF ist daher nicht ein auf die Leber bezogenes Geschehen, sondern kann auch durch extrahepatische Faktoren ausgelöst sowie durch extrahepatische Organdysfunktionen bzw. -Versagen charakterisiert werden (Arroyo et al., 2020).

Das ACLF ist in drei Komponenten definiert: erstens ein Auslöser, zweitens eine überschießende systemische Inflammation und drittens ein singuläres oder multiples Organversagen (Arroyo et al., 2020).

Die auslösenden Ereignisse eines ACLF können vielfältig sein. Die PREDICT-Studie (Trebicka et al., 2021) konnte, aufbauend auf Ergebnissen der CANONIC-Studie (Moreau et al., 2013), dafür vier entscheidende Ereignisse herausarbeiten: gesicherte bakterielle Infektionen, den Alkoholabusus, gastrointestinale Blutungen sowie die toxische Enzephalopathie. Insbesondere ließ sich für proinflammatorische Ereignisse wie bakterielle Infektionen und schwere äthyltoxische Schädigungen eine besondere Wichtigkeit herausarbeiten, da bis zu 97 % der bekannten ACLF-Ereignisse darauf zurückzuführen sind (Trebicka et al., 2021).

Patient*innen mit einem ACLF weisen signifikant höhere Entzündungsparameter als diejenigen mit einer AD auf (Clària et al., 2016). Die Stärke der Inflammation ist mit der Anzahl der dekompenzierenden Organe assoziiert und ist final für die Prognose entscheidend (Trebicka et al., 2021).

Zu den beteiligten Organversagen gehören Leber-, Nieren-, Hirn-, Gerinnungs-, zirkulatorisches und respiratorisches Versagen (Arroyo et al., 2020) (Tabelle 1).

Tab. 1: European Association for the Study of the Liver–Chronic Liver Failure Consortium organ-failure score, vom Englischen ins Deutsche übersetzt, angelehnt an Acute-on chronic liver failure (Arroyo et al., 2020)

Hellgrau: Organdysfunktionen; dunkelgrau: Organversagen			
Organsystem	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Leber	Bilirubin < 6 mg/dl	Bilirubin 6,0-11,9 mg/dl	Bilirubin ≥ 12 mg/dl
Niere	Kreatinin < 1,5 mg/dl Kreatinin 1,5-1,9 mg/dl	Kreatinin 2,0-3,4 mg/dl	Kreatinin ≥ 3,5 mg/dl oder Renale Ersatztherapieverfahren
Gehirn (West-Haven Kriterien)	Grad 0	Grad 1-2	Grad 3-4
Koagulation	INR < 2	INR 2,0-2,4	INR ≥ 2,5
Zirkulation	MAP ≥ 70 mmHg	MAP < 70 mmHg	Vasopressoren
Respiration	PaO ₂ /FiO ₂ > 300 SpO ₂ /FiO ₂ > 357	PaO ₂ /FiO ₂ 201-300 SpO ₂ /FiO ₂ 215-357	PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 200 SpO ₂ /FiO ₂ ≤ 214

In der CANONIC-Studie wurden, wie folgt, vier Gruppen für ein ACLF gebildet (Moreau et al., 2013):

- Kein ACLF: kein Organversagen; singuläres nicht-renales Organversagen ohne zerebrale Komponente; nur Hirnversagen
- Grad 1 ACLF: nur renales Versagen; singuläres nicht-renales Organversagen mit Nieren- und Gehirndysfunktion, zerebrales Versagen mit Nierendysfunktion
- Grad 2 ACLF: Zwei Organversagen
- Grad 3: Drei oder mehr Organversagen

Die ACLF-assoziierte Mortalität (28 Tage) richtet sich nach dem Schweregrad. Bei einem ACLF Grad 1 liegt sie bei 22 %, bei einem Grad 2 bei 32 % und bei einem Grad 3 sogar bei 73 %. Die Gesamtsterblichkeit bei einem ACLF wird mit 33 % angegeben (Hernaez et al., 2017). Somit handelt es sich hierbei um ein Krankheitsbild mit einer sehr hohen Kurzzeitmortalität (Arroyo et al., 2020).

Generell ist eine rapide gesundheitliche Verschlechterung der Patient*innen imminant (Trebecka et al., 2021). Bei circa 30 % der Patient*innen, die sich auf Grund ihrer Leberzirrhose in stationärer Behandlung befinden, tritt ein ACLF auf. Es gilt als häufigster Grund für die Notwendigkeit einer intensivstationären Überwachung (Jalan et al., 2014).

Aktuell besteht die Therapie eines ACLFs, mangels einer etablierten Handlungsstrategie, aus der Behandlung des spezifischen Organversagens, der Leberfunktionsstörung und der Triggereliminierung. Insbesondere sind die ersten 72 Stunden nach Diagnose entscheidend (Kabbani et al., 2021).

Die genaue Klärung der Pathophysiologie eines ACLFs ist bis dato noch Thema weiterer Forschung (Arroyo et al., 2020).

1.4 Nicht-zirrhatische portale Hypertension

Die nicht-zirrhatische portale Hypertension (ncPHT) ist ein sehr heterogenes Krankheitsbild. Ursächlich ist meistens eine Störung des Gefäßsystems der Leber in Abwesenheit von einer Leberzirrhose (Gioia et al., 2020; Kmeid et al., 2021).

Hierbei kommt es entweder prä-, intra-, oder posthepatisch zu einer Einschränkung und zu einem erhöhten Widerstand des Blutflusses. Die hepatische Form lässt sich zusätzlich noch einmal in prä-sinusoidal, sinusoidal und post-sinusoidal einteilen. Die häufigsten Ätiologien in der westlichen Welt sind die chronische Portalvenenthrombose (PVT) und die portosinusoidale Erkrankung (PSVD) (Gioia et al., 2020; Kmeid et al., 2021). Weitere bekannte Krankheitsbilder, die eine ncPHT hervorrufen können, sind das Budd-Chiari Syndrom und die nodulär regenerative Hyperplasie (Ferral et al., 2012; Hartleb et al., 2011).

Die Therapie richtet sich nach der Grunderkrankung und bekämpft symptomatisch die portale Hypertension. Ein TIPS und sogar eine Lebertransplantation können und müssen bei progredientem oder akutem Verlauf in Erwägung gezogen werden. Eine suffiziente Antikoagulation sollte möglichst angestrebt werden, um bestehende Thrombosen zu minimieren, die Datenlage hierzu ist jedoch nicht eindeutig. Wie bei der Leberzirrhose kann es durch die portale Hypertension zu Aszites, portosystemischen Umgehungskreisläufen, gastrointestinalen Blutungen, Thrombozytopenien und einem Leberversagen kommen, welche genauso wie bei einer zirrhotisch bedingten portalen Hypertension behandelt werden (Gioia et al., 2020; Kmeid et al., 2021). Operative Optionen zur Behandlung der ncPHT sollten nur durchgeführt werden, wenn medikamentöse und endovaskuläre Therapieoptionen bereits frustan verlaufen sind (Marti et al., 2015). Bedingt durch das sehr ähnliche klinische Erscheinungsbild und die Ergebnisse der Bildgebung ist die Gefahr der Falschdiagnose einer Leberzirrhose gegeben (Nicoară-Farcău et al., 2020).

Der Verlauf einer ncPHT ist milder als bei einer zirrhotisch bedingten portalen Hypertension. Dies gilt insbesondere, wenn klinisch keine Anzeichen einer portalen Hypertension oder einer Leberfunktionsstörung feststellbar sind (Kmeid et al., 2021). Eine ncPHT sollte daher nicht pauschal zum Ausschluss von operativen Eingriffen bei Betroffenen führen (Elkrief et al., 2019). Jedoch ist die portale Hypertension mit einem Lebervenenendruckgradienten (HVPG) von mehr als 16 mmHg ein unabhängiger Prädiktor für die postoperative Mortalität bei extrahepatischen chirurgischen Prozeduren bei Patienten mit Leberzirrhose (Reverter et al., 2019).

1.5 MELD-Score

Ursprünglich eingeführt wurde der MELD-Score (Model for the Endstage of Liver Disease-Score) für die Bestimmung der Überlebenswahrscheinlichkeit von Patient*innen, die mit einem TIPS versorgt wurden. Weitere Untersuchungen zeigten jedoch, dass der MELD-Score auch ein gutes Instrument ist, um die Überlebensprognose bei fortgeschrittener, chronischer Lebererkrankung vorherzusagen (Kamath et al., 2001). Insbesondere die Kurzzeitmortalität, drei Monate, kann mit dem Score gut abgebildet werden (Ruf et al., 2022).

Die Variablen, die in den Score mit eingehen, sind das Gesamtbilirubin, das Kreatinin und der INR (Peng et al., 2016). Die Maximalpunktzahl beträgt 40 Punkte (Merion et al., 2003).

Der MELD-Score hat mittlerweile den CTP-Score in der Einschätzung für die Allokation von Transplantationsorganen ersetzt, da er dank objektivierbarer Parameter als reproduzierbarer gilt. Anders als bei dem CTP-Score kommen subjektiv einzuschätzende Werte, wie die Aszitesmenge oder der Grad einer hepatischen Enzephalopathie, nicht zum Einsatz (D'Amico et al., 2006).

Bezüglich der Prognose von Patient*innen mit ACLF konnte sich der CTP-Score als sensitiver, der MELD-Score jedoch als spezifischer erweisen (Peng et al., 2016).

1.6 CLIF-C-AD Score

Der CLIF-C-AD Score (chronic-liver-failure-consortium-acute-decompensation-score) wurde zur Einschätzung der Prognose von hospitalisierten Patient*innen, welche an einer Leberzirrhose leiden, etabliert. Für die Nutzung des Scores darf für diesen Kontext eine akute Dekompensation der Leberfunktion, aber kein ACLF vorliegen (Jalan et al., 2015).

Die, bei einer akuten Dekompensation vorliegende, überschießende systemische Inflammation geht mit einem Zytokin- und Eicosanoidsturm einher. Erhöhtes CRP (C-reaktives Protein), erhöhte Leukozyten sowie steigende Werte von Interleukin-6 und Interleukin-8 sind bei Patient*innen messbar (Kabbani et al., 2021).

Anders als in den bisher bekannten Leberscores (CTP-Score, MELD-Score) fließen in den CLIF-C-AD Score die objektiven Parameter Alter, Natrium im Serum, Kreatinin, INR und insbesondere die Leukozytenzahl als Surrogatparameter der systemischen Inflammation mit ein. Diese Parameter konnten unabhängig die besten Vorhersagen bezüglich der Kurz- und Langzeitmortalität der Erkrankten in dem entsprechenden Studiensetting erzielen. Der Score kann Werte von 0-100 Punkten erreichen (Jalan et al., 2015).

Basierend auf Daten der CANONIC-Studie (Moreau et al., 2013) publizierte das EASL-CLIF Consortium (Jalan et al., 2015) den CLIF-C-AD Score, um eine Differenzierung von

hospitalisierten Patient*innen mit AD in eine high-risk und eine low-risk Kohorte durchzuführen. Als high-risk wurden Patient*innen mit einer Punktzahl ≥ 60 identifiziert, low-risk hingegen war bei einem Scorewert von ≤ 45 Punkten anzunehmen. Es wurde diskutiert, dass Erstere eine intensivere Behandlung zur Verhinderung der Ausbildung eines ACLFs oder zur Reduktion der Mortalität benötigen. Zugehörige der low-risk Kohorte könnten früher aus der stationären Versorgung entlassen werden. In diesem Rahmen konnte sich der CLIF-C-AD Score in der Vorhersage der drei Monats- und 12 Monatsmortalität gegen den CTP-Score, den MELD-Score und den MELD-Natrium-Score durchsetzen (Jalan et al., 2015).

Des Weiteren konnte eine andere Studie zeigen, dass der Score für die Prognose der Mortalität sowie für die Prädiktion des transplantationsfreien Überlebens von Patient*innen, welche eine Versorgung mittels eines TIPS erhielten, geeignet ist (Sturm et al., 2021).

1.7 Operative Eingriffe bei Leberzirrhose

Trotz der Erfolge und Verbesserungen der modernen Medizin im hepatologischen, operativen, anästhesiologischen und intensivmedizinischen Feld ist die perioperative Morbidität und Mortalität bei Leberzirrhose immer noch hoch (Bhangui et al., 2012). Die operationsassoziierte Mortalitätsrate liegt bei 8-25 % im Vergleich zu 1 % in der Normalbevölkerung bezogen auf alle Eingriffe (Morris et al., 2023). Notfalleingriffe steigern die Mortalität noch einmal um das sechsfache im Vergleich zu elektiv durchgeführten Operationen (Johnson et al., 2021).

Jedoch wird im Vergleich zu lebergesunden Individuen die Indikation zu einem dringlichen Eingriff bei Leberzirrhose häufiger gestellt bzw. benötigt. Circa 10 % der von einer Leberzirrhose Betroffenen werden entweder eine elektive oder eine Notfalloperation in ihrem späteren Leben brauchen (de Goede et al., 2012). Da in dem letzten Jahrzehnt die Lebenserwartung der Patient*innen mit Leberzirrhose dank des medizinischen Fortschrittes erheblich gestiegen ist (Northup et al., 2019), steigt in einem immer älter werdenden Kollektiv an von einer Leberzirrhose Betroffenen daher auch die Notwendigkeit für Operationen weiter an (Wong und Mahmud, 2020).

Die Rolle des chirurgischen Insultes bei kompromittierter Leberfunktion ist insgesamt ein kontrovers diskutiertes Thema. Aufgrund der eingeschränkten Leberfunktion bei einer Leberzirrhose sind chirurgische Eingriffe mit der Auslösung von Komplikationen, insbesondere der Auslösung von Dekompensationsepisoden und der Entwicklung von ACLF, assoziiert (Chang et al., 2021b).

Aufgrund der zahlreichen Operationstypen in verschiedenen Fachdisziplinen ist eine genaue Zuteilung, welche Operationen im Detail mit welchem Operationsrisiko für Patient*innen mit Leberzirrhose assoziiert sind, bislang nicht ausreichend und nur in retrospektiven Daten beschrieben (de Goede et al., 2012). Jedoch konnten aus diesen Daten die häufigsten chirurgischen Eingriffe durch Ostojic et.al 2024 abhängig von der damit einhergehenden postoperativen Mortalität in Eingriffe mit niedrigem Risiko (Zahneingriffe, laparoskopische Cholezystektomie etc.; Mortalität < 1%), mittlerem Risiko (Orthopädische Eingriffe, Hernienreparaturen etc.; Mortalität 1-5 %) und hohem Risiko (Kolonrektale Chirurgie, Thoraxchirurgie, Kardiovaskuläre Chirurgie, Leberresektionen etc.; Mortalität > 5%) eingeteilt werden. Dies wäre insbesondere für eine individuelle Kosten-Nutzen-Abwägung der Operation essenziell (Ostojic et al., 2024).

Weiterhin ist mittlerweile bei einzelnen häufigen Operationstypen wie der Cholezystektomie oder Hernienreparaturen bekannt, dass unter bestimmten klinischen Voraussetzungen laparoskopische Verfahren dem offenen Zugang vorgezogen werden sollten, da so die postoperative Mortalität reduziert werden kann (Abbas et al., 2017). Bei Patient*innen mit einer stark eingeschränkten Leberfunktion, CTP-Stadium C, sollte primär von einer Operation, außer der Lebertransplantation, abgesehen werden. Bei Patient*innen in einer grenzwertigen Verfassung oder mit unabwendbaren operativen Eingriffen sollte eine präoperative Listung für eine Lebertransplantation als Sicherheitsnetz erfolgen (Martin, 2009).

1.7.1 Der Kontext von chirurgischen Eingriffen und ACLF

In einer retrospektiven Studie, bei der ACLF im Kontext von chirurgischen Eingriffen erstmalig beschrieben wurde, wurde gezeigt, dass bei einer bestehenden Leberzirrhose und

Operationen, elektiv oder notfallmäßig, ein Viertel der Patient*innen nach dem Eingriff ein ACLF entwickelte (Klein et al., 2020). Vergleicht man elektive operative Eingriffe mit der Implantation eines TIPS, so ist die Sterblichkeit mit 40 % bei elektiven operativen Eingriffen innerhalb eines Jahres deutlich höher als mit 23 % bei einer TIPS-Implantation. Auch ist die Entwicklung eines ACLFs nach 28 Tagen postoperativ deutlich erhöht (24 % vs. 3 %) (Chang et al., 2021a). Chirurgische Eingriffe sind daher Auslöser eines ACLF (Chang et al., 2021a).

Klein et al. zeigte, dass vor allem akute Dekompensationen zum Operationszeitpunkt unabhängige Risikofaktoren für die Entstehung eines ACLFs innerhalb von 28 Tagen sind (Klein et al., 2020). Insofern möglich sollten daher existierende Risikofaktoren für ein negatives postoperatives Outcome präoperativ eliminiert werden. Dazu zählen z.B. die Optimierung der Gerinnung, eine Behandlung einer hepatischen Enzephalopathie, Aszitesbehandlung, Ausbehandlung von Infektionen und eine Optimierung der renalen Funktion (Abbas et al., 2017; Wiklund, 2004).

1.7.1.1 Erklärungsansätze postoperativer Komplikationen und assoziierte Faktoren

Erstens, ist die zirrhotische Leber durch die generell schon verminderte Durchblutung besonders anfällig für Hypoxämie und Hypotension. Der portalvenöse Blutfluss wird durch die portale Hypertension eingeschränkt, der arterielle Blutfluss verringert sich durch eine gestörte Autoregulation der Arterien. Gleichzeitig ist eine hyperdynamische Kreislagsituation bei Leberzirrhose schon lange bekannt (Friedman, 2010). Die Pathophysiologie besteht in einem erhöhten kardialen Auswurf bei gleichzeitig erniedrigtem vaskulärem Widerstand in der Peripherie, wodurch die Perfusion der Leber weiterhin eingeschränkt wird (Santos-Sánchez, 2018).

Auch der Einsatz von Anästhetika kann die Durchblutung der Leber um 30-50 % reduzieren und durch Minderdurchblutung und akute Veränderungen in der Hämodynamik zu einer weiteren Schädigung des Organs führen (Friedman, 2010).

Zweitens, die Bedeutung von Infektionen. Patient*innen mit Leberzirrhose haben eine abgeschwächte Immunsystemfunktion, was sie auch für multiresistente Erreger anfällig macht (Abbas et al., 2017). Infektionen verlaufen unbehandelt oft letal. Im Kontext der

Chirurgie wurde gezeigt, dass bestehende Infekte häufig mit einer postoperativen Entwicklung von ACLF assoziiert sind (Klein et al., 2020). Kürzlich wurde gezeigt, dass postoperativ neu aufgetretene Infektionen sowie spezifisch Infektionen des Operationsgebietes (surgical site infection, SSI) mit einem hohen Anteil an ACLF-Episoden assoziiert sind, die tödlich enden (Chang et al., 2023).

Drittens, die Sarkopenie. Mit dem Progress der Lebererkrankung kommt es zur Dysfunktion der Proteinsynthese. Folgen hiervon sind das Sarkopenie-Malnutritions-Syndrom, welches mit einer prolongierten postoperativen Rekonvaleszenz und gestörter bzw. stark verlangsamter Wundheilung einhergeht (Northup et al., 2019).

Viertens, die Gerinnung. Bei Patient*innen mit Leberzirrhose besteht eine Dysbalance des Gerinnungssystems. Antithrombotische sowie antihämorrhagische Gerinnungsfaktoren werden weniger produziert, wodurch es zu Thrombosen und gleichzeitig zu prolongierten Blutungen kommen kann. Darüber hinaus stört eine mögliche Thrombozytopenie die primäre Hämostase (Northup et al., 2019).

Fünftens verkomplizieren Störungen auf hepatorener Achse den Medikamentenmetabolismus durch eine Alteration der Pharmakokinetik, was auch einen Einfluss auf das postoperative Management haben kann (Northup et al., 2019). Hepatisch metabolisierte Substanzen wie Opioide und Benzodiazepine werden verlangsamt abgebaut und führen zu neurologischen Komplikationen inklusive HE (Santos-Sánchez, 2018).

Insgesamt werden kardiochirurgische Operationen, Notfalleingriffe, Leberresektionen sowie die offenen abdominellen Eingriffe als Risikoeingriffe eingestuft. Wenn ein operativer Eingriff unumgänglich ist, sollte eine präoperative Risikoeinschätzung durchgeführt werden (Friedman, 2010). Laborchemisch sollte dies ein Blutbild, die Gerinnung und metabolische Parameter beinhalten. Zudem sollte eine klinische Untersuchung, eine Bildgebung des Abdomens und ein Varizenscreening per Ösophagogastroduodenoskopie durchgeführt werden (Kaltenbach und Mahmud, 2023). Da eine portale Hypertension ein unab-

hängiger Risikofaktor für die postoperative Mortalität ist, empfiehlt es sich, diese z.B. mittels nicht-selektiver Betablocker oder, wenn Indikationen bestehen, einer TIPS-Anlage zu therapieren (Morris et al., 2023).

Auch die Evaluation von Komorbiditäten sollte in den verschiedenen Disziplinen wie Chirurgie und Anästhesie hinsichtlich des perioperativen Managements beachtet werden. Zu den Begleiterkrankungen, vor allem bei MASLD-Zirrhose, gehören z.B. Adipositas, Diabetes und kardiovaskuläre Einschränkungen, Hyperlipidämie, Hypertension und renale Erkrankungen (Abbas et al., 2023; Canbay et al., 2021).

Bei einem akuten Leber- und/oder Nierenversagen, einer akuten viralen oder alkoholischen Hepatitis, einer Kardiomyopathie, einer Hypoxämie und einer Koagulopathie gelten elektive Eingriffe als kontraindiziert (Friedman, 2010).

Für eine Übersicht der contribuierenden Faktoren, siehe Abbildung 1.

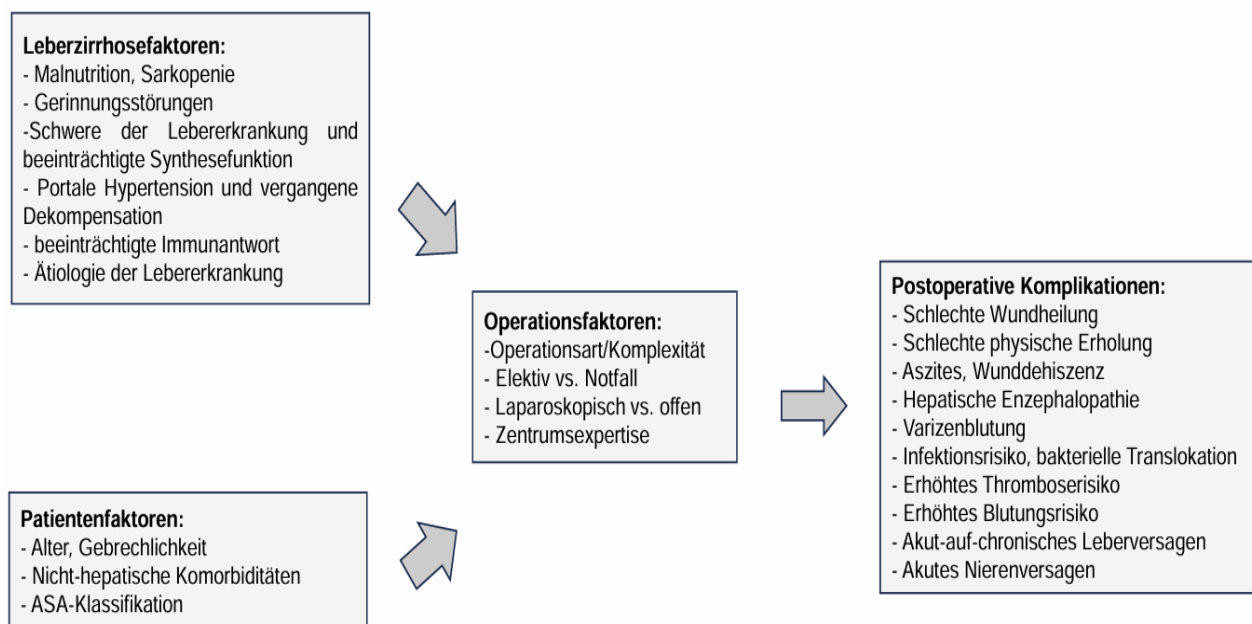


Abb. 1: Modell für das perioperative Risiko bei Leberzirrhose, vom Englischen ins Deutsche übersetzt, angelehnt an Assessing the risk of surgery in patients with cirrhosis (Kaltenbach und Mahmud, 2023)

1.7.2 Präoperative Risikostratifizierung mittels Scores

Aufgrund der Komplexität bestehen bislang nur Empfehlungen, jedoch keine Leitlinien für die präoperative Risikostratifizierung. Diese erfolgt daher zumeist im Expertenkonsens bzw. durch Erfahrung des betreuenden medizinischen Teams und aus den Ergebnissen aus retrospektiven Studien (Bilimoria et al., 2013). Jedoch fehlen in den existierenden Scoring-Systemen Parameter, die neben der Leberzirrhose auch operationsspezifische Parameter miteinbeziehen. Eine Verbesserung der Risikoscores für eine allgemeingültigere Nutzung der Scores wird dringend benötigt (Mahmud et al., 2019).

1.7.2.1 ASA-Score

Der ASA-Score (American Society of Anesthesiologists) dient der präoperativen Klassifizierung der körperlichen Gesundheit von Patient*innen, um das Operationsrisiko abschätzen zu können (Mayhew et al., 2019). Der bereits vor über 80 Jahren etablierte ASA-Score wurde im Verlauf der Jahre systematisch Modifizierungen unterworfen. Heutzutage werden Kategorien von 1 bis 6 bei der präoperativen Risikostratifizierung vergeben. Körperlich Gesunde werden als ASA-Score 1 klassifiziert, ASA-Score 2 gilt für milde Systemerkrankungen und ASA-Score 3 für schwere Systemerkrankungen. Bei einer konstanten Lebensbedrohung wird ein ASA-Score von 4 vergeben. Ein ASA-Score von 5 ist für Patient*innen, die ohne Operation sehr wahrscheinlich versterben würden. Der ASA-Score 6 gilt für hirntote Verstorbene (Horvath et al., 2021) (Tabelle 2). Eine steigende ASA-Klasse ist mit einer erhöhten operationsbezogenen Mortalität vergesellschaftet, auch wenn der ASA-Score für diese Risikoanalyse prinzipiell nicht konzipiert wurde (Knuf et al., 2018). Betroffene von einer Leberzirrhose sollten auf Grund der schweren chronischen Erkrankung einer ASA-Klasse 3 zugeordnet werden (Teh et al., 2007). Eine dekompensierte Leberzirrhose wird einem Stadium 4 zugeordnet (Morris et al., 2023).

Tab. 2: ASA-Score, vom Englischen ins Deutsche übersetzt, angelehnt an The Evolution, Current Value, and Future of the American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification System (Horvath et al., 2021)

ASA-Klasse	Definition	Beispiel
1	Gesund, keine körperlichen Vorerkrankungen	Nicht-Raucher, minimaler Alkoholkonsum
2	Milde Systemerkrankung	Gut eingestellte/r Diabetes mellitus/ arterielle Hypertonie
3	Schwere Systemerkrankung	COPD, Niereninsuffizienz inkl. Dialyse
4	Schwere Systemerkrankung mit konstanter Lebensgefahr	Herzinfarkt, Schlaganfall
5	Moribund, Operation als lebensrettende Maßnahme	Massive Traumata, rupturiertes Bauch/Thorax Aneurysma
6	Hirntot	Evtl. Organspende

1.7.2.2 MELD- und CTP-Score

Unabhängig von der durchgeführten Operationsart kann der MELD-Score präoperativ als Parameter für die Mortalitätsvorhersage herangezogen werden. Liegt der Scorewert bei über 20 Punkten, versterben über 50 % der Patient*innen postoperativ innerhalb von 30 Tagen. Bei Werten unter 8 Punkten betrifft dies nur 5,7 % (Teh et al., 2007). Dennoch muss festgehalten werden, dass weder im MELD-Score, noch im CTP-Score explizite Operationsrisiken abgefragt bzw. einbezogen werden (Mahmud et al., 2021a).

Für die Mortalität bei kardiochirurgischen Eingriffen zeigte sich, dass der MELD-Score eine gut Voraussagekraft bezüglich der postoperativen Prognose ermöglicht (Pathare et al., 2023). Gleiches gilt für abdominalchirurgische Eingriffe, bei denen ein MELD-Score von ≥ 14 Punkten als Prädiktor für ein negatives Outcome gilt (Befeler et al., 2005).

Patient*innen, welche sich bei Anwendung des CTP-Scores im Stadium C befinden, werden als inoperabel gesehen, hier wird von einer Operation abgeraten. Chirurgische Eingriffe bei einem CTP-Stadium B sowie einem MELD-Score von 8-14 Punkten sollten nur unter strenger Indikation und gewissenhafter Abwägung der Vor- und Nachteile durchgeführt werden. Ein CTP-Stadium A sowie ein MELD-Score kleiner/gleich acht Punkte ist mit einem niedrigen perioperativem Risiko vergesellschaftet (Hofmann et al., 2008).

1.7.2.3 CLIF-C-AD Score

Der CLIF-C-AD Score wurde ursprünglich im Kontext der dekompenzierten Leberzirrhose etabliert (Jalan et al., 2015). Im Hinblick auf einen operativen Eingriff wurde der CLIF-C-AD Score jedoch auch untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass bei Patient*innen mit einem CLIF-C-AD Score ≥ 50 Punkten diskutiert werden sollte, elektive Eingriffe zu verschieben, bzw. eine Optimierung vorzunehmen, wohingegen Werte unterhalb dieses cutoffs kein Hindernis darstellen sollten. Auch für die Prädiktion der Ein-Jahres-Mortalität konnte ein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden (Chang et al., 2021a).

1.7.2.4 Mayo Risk Score

Der explizit für die Risikostratifizierung von Operationen bei Leberzirrhose 2007 etablierte Mayo Risk Score war ein erster Versuch, auch operationsspezifische Parameter in die Risikoprädiktion einzubinden. Allerdings beachtet er nicht den Einfluss von verschiedenen Operationsarten auf die Mortalität (Wong und Mahmud, 2020). Daher wurde mehrfach gezeigt, dass der Mayo Risk Score die postoperative Mortalität seit seiner Etablierung bis jetzt eher überschätzt (Mahmud et al., 2021b). Problematisch wird dies, wenn potenziell durchführbare Operationen deswegen nicht in Betracht gezogen werden (Wong und Mahmud, 2020).

1.7.2.5 VOCAL-Penn Modell

Jüngst wurde durch eine Analyse der VOCAL-Kohorte (Veterans Outcomes and Costs Associated with Liver Disease) und der VASQIP-Daten (Veterans Affairs Surgical Quality Improvement Program) das VOCAL-Penn Modell für die fundierte Risikoeinschätzung bezüglich der postoperativen 30, 90 und 180 Tagemortalität und Dekompensation etabliert. Zum ersten Mal inkludierte dieses Modell auch Operationstypen. In den Score gehen folgende Parameter ein: ASA-Klassifikation, Operationskategorie (abdominal offen oder laparoskopisch, Bauchwandoperation, vaskulärer Eingriff, großer orthopädischer Eingriff, Thorax-/Herzchirurgie), Notfalloperation, MASLD als Leberzirrhoseätiologie, Albumin, Thrombozytenzahl, Gesamtbilirubin und Adipositas. In der VOCAL-Kohorte schien der VOCAL-Penn Score dem Mayo-Risk Score, dem MELD-Score und CTP-Score überlegen zu sein. Einschränkend ist jedoch zu sagen, dass 90 % der VOCAL-Kohorte aus CTP-

Leberzirrhose bestand, zudem aus 97 % Männern. Die Performanz des Scores muss daher noch validiert werden, insbesondere im europäischen Kontext (Mahmud et al., 2021a).

1.7.3 Operationsrisiko bei nicht-viszerale Eingriffen

Unterschiede in der postoperativen Sterblichkeit im Krankenhaus sind deutlich abhängig davon, ob ein nicht-viszeraler Eingriff oder ein viszeraler Eingriff durchgeführt wird (Mahmud et al., 2019). Mahmud et al zeigten 2019 auf, dass abdominale Operationen das höchste Sterberisiko besaßen (13,4 %). Darauf folgten kardiochirurgische Verfahren (8,7 %) und orthopädische Eingriffe (1,5 %). Somit ist das postoperative Überleben bei einer orthopädischen Operation im Vergleich zu einer abdominalen Operation acht Mal höher und im Vergleich zu einer Kardiochirurgischen vier Mal höher. Wird ein orthopädischer Eingriff unter dringlichen Bedingungen durchgeführt, so steigt das postoperative Mortalitätsrisiko an (Mahmud et al., 2019).

Ähnliche Ergebnisse zeigte eine Folgestudie, die sich mit postoperativen Dekompensationsepisoden auseinandersetzte. Wurde ein viszeraler, abdominaler Eingriff offen durchgeführt, so hatte dieser die höchste Dekompensationsrate mit 17,9 % im Vergleich zu geringeren Dekompensationsraten von nur 4,7 % bei einem nicht-viszerale gefäßchirurgischen Eingriff (Mahmud et al., 2022).

Darüber hinaus konnte in der retrospektiven Studie von Klein et al. 2020 gezeigt werden, dass Patient*innen mit nicht-viszerale Eingriffen in 17 % der Fälle ein ACLF postoperativ entwickelten, wohingegen Patient*innen, welche einen viszeralen Eingriff benötigten, deutlich häufiger von einem ACLF betroffen waren (35 % bei abdominalen extrahepatischen Eingriffen, 22 % bei abdominalen hepatischen Eingriffen).

Diese Daten lassen vermuten, dass ein nicht-viszeraler Eingriff mit einer niedrigeren ACLF-Inzidenz einherzugehen scheint als ein viszeraler Eingriff (Klein et al., 2020).

Eine weiteren Studie zeigte, dass bei kardiochirurgischen Eingriffen Patient*innen mit Leberzirrhose, auch im fortgeschritten Stadium, nicht zwangsläufig exkludiert werden müssen, da sich postoperative Komplikationen und Mortalität nicht signifikant zwischen den Stadien unterschieden hätten (Lin und Hsu, 2014). Jedoch war die Ein-Jahres-Mortalität mit 43 % insgesamt sehr hoch (Thielmann et al., 2010).

Thorakale Eingriffe, die intraoperativ nicht die Anlage eines kardiopulmonalen Bypasses benötigen, wie z.B. Resektionen der Lungen bei Malignitäten, weisen im kompensierten Zustand der Leberzirrhose keine Unterschiede im Vergleich zu lebergesunden Individuen hinsichtlich der Mortalität auf. Gynäkologische Eingriffe bei Leberzirrhose gehen mit einer erhöhten Komplikationsrate einher (Abbas et al., 2017). Neurochirurgische Eingriffe haben eine Komplikationsrate von mehr als 50 % und 25 % der Patient*innen versterben postoperativ (Chen et al., 2012).

Unter den orthopädischen Eingriffen gehen Totalendoprothesen (TEP) des Knies oder der Hüfte bei Patient*innen mit Leberzirrhose im Vergleich zu lebergesunden Individuen postoperativ mit vermehrten Komplikationen einher. Dazu zählen Blutungen, Infektionen und Revisionsoperationen sowie eine längere Krankenhausverweildauer. Auch die Ein-Jahres-Mortalität ist erhöht. Dies war insbesondere bei einem MELD-Score ab 10 Punkten zu beobachten (Tiberi et al., 2014).

1.7.4 Operationsrisiko bei viszerale Eingriffen

Insgesamt ist bei Leberzirrhose die Durchführung von hepatischen und extrahepatischen Abdominaloperationen mit einer erhöhten postoperativen Sterblichkeit und Komplikationen assoziiert. Dies gilt insbesondere im Vergleich zu lebergesunden Menschen (Hofmann et al., 2008). Die viszerale Operationstypen, die bei einem CTP-Score A am häufigsten durchgeführt werden, sind Hernienreparaturen, Eingriffe am Gallengangssystem und die Kolonchirurgie (Sabbagh et al., 2014).

Möglicherweise hängt die direkte Manipulation der Leber bei intrahepatischen Eingriffen mit einer Dekompensation zusammen (Chang et al., 2021b). Im Tiermodell konnte zwei und sieben Tage nach einer extrahepatischen Abdominaloperation ein signifikanter Anstieg des Portalvenendrucks bei Tieren mit einer zirrhotischen Leber gegenüber zirrhotischen Tieren ohne Eingriff beobachtet werden. Der perioperative Portalvenendruck scheint bei extrahepatischen Eingriffen und anschließenden Dekompensationen somit eine Rolle zu spielen und sich als wichtiger Zielpunkt zur Vorbeugung von operationsbedingten Komplikationen und Dekompensationen herauszukristallisieren (Chang et al., 2021b). Dies bestätigen die multizentrischen prospektiven Daten von Reverter et al, in

denen gezeigt werden konnte, dass der präoperative Portaldruck bei extrahepatischen Eingriffen eine prädiktive Rolle für das Überleben spielt (Reverter et al., 2019).

Auch für den Typ des viszeralen Eingriffes können Unterschiede hinsichtlich der Mortalität festgestellt werden. So sind Hernienreparaturen und Cholezystektomien weniger risikobehaftet als Operationen, die den Gastrointestinaltrakt mehr manipulieren (Pantea et al., 2021). Insbesondere Operationen am Dünndarm sind komplikationsträchtige Eingriffe bei der Leberzirrhose, circa 90 % der Patient*innen sind von postoperativen Komplikationen betroffen (Wetterkamp et al., 2020).

Die in der Literatur beschriebene postoperative Mortalität für Betroffene von einer Leberzirrhose liegt bei Hernienreparaturen bei 8,3 % und bei Prozeduren, die das Gallengangssystem betreffen, bei 25 % (Wetterkamp et al., 2020). Ein häufiger Grund für eine Hernienreparatur waren die Folgen einer dekompensierten Leberzirrhose mit Aszites. Dabei erfolgen Cholezystektomien und Hernienreparaturen häufiger im Notfallsetting als ausgedehnte abdominal- oder herzchirurgische Eingriffe (Mahmud et al., 2019). Bei den viszeralen Operationen ist eine offene Abdominaloperation mit der höchsten Mortalität verbunden, die niedrigste Sterberaten, auch im Vergleich zu nicht-viszeralen Operationen, haben laparoskopische Eingriffe des Bauchraums und der Bauchwand (Mahmud et al., 2021b).

In einer Zeit, in der Adipositas eine immer größere Rolle spielt, kommt auch im Kontext der Leberzirrhose den steigenden Zahlen der MASLD eine immer größere Bedeutung zu. Die bariatrische Chirurgie scheint bei Betroffenen mit einer kompensierten Zirrhose zwar mit einer erhöhten Morbidität, jedoch mit keiner gesteigerten Mortalität einherzugehen (Cazzo et al., 2017).

1.8 Fragestellung der Promotion

Vor allem der Beziehung von nicht-viszeralen Eingriffen und der postoperativen Mortalität und insbesondere der ACLF-Entwicklung soll Beachtung geschenkt werden. Gleiches gilt für den Vergleich von nicht-viszeralen mit viszeralen Operationen.

Das Ziel dieser monozentrischen retrospektiven Studie ist, anhand der vorliegenden Daten der postoperativen Mortalität und der Entwicklung von ACLF ein einfaches Werkzeug für die präoperative Risikoeinschätzung, insbesondere bei nicht-viszerale Eingriffen, zu entwickeln.

Fragen und Ziele dieser Promotion sind:

- nicht-viszerale Eingriffe in einer monozentrischen Kohorte zu charakterisieren
- die ACLF-Entwicklung und Mortalität in dieser Kohorte zu untersuchen
- Prädiktoren für die Entwicklung von ACLF und der Mortalität zu identifizieren (Welche Patient*innen sind betroffen; wie können Patient*innen mit hohem Risiko für eine ACLF-Entwicklung/postoperative Mortalität identifiziert werden?)
- Unterschiede zwischen der nicht-viszerale Kohorte und der viszerale Kohorte hinsichtlich ACLF und Mortalität herauszuarbeiten

2. Material und Methoden

2.1 Auswahl und Methoden

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden retrospektiv Daten aus einem Kollektiv von insgesamt 572 Patient*innen gewonnen. Von dieser Kohorte wurden final Daten von 290 Patient*innen statistisch ausgewertet. Unter dem Aktenzeichen 288/21 genehmigte die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn die Durchführung dieser retrospektiven Studie.

Es wurden Patient*innen mit den Diagnosen einer Leberzirrhose oder einer nicht-zirrhatischen portalen Hypertension (ncPHT) sowie mit einem nach Diagnose durchgeführten operativen Eingriff im Zeitraum vom 01.01.2016 bis 31.12.2020 am Universitätsklinikum Bonn in die Studie inkludiert.

Eine detaillierte Beschreibung des Auswahlprozesses und die Einschluss- und Ausschlusskriterien für die endgültige Kohorte finden sich unter Punkt 2.2.

Die Auswahl der Patient*innen erfolgte per Durchsicht der Gesamtheit aller operativer Eingriffe des Operationsplans des Chirurgisches Zentrums des Universitätsklinikums Bonn im oben genannten Zeitraum. Die Aufnahme in die Studie setzte eine gewisse Invasivität voraus. Daher wurden nur Eingriffe eingeschlossen, die in Allgemeinanästhesie, Regionalanästhesie oder in Kombination dieser beiden Verfahren durchgeführt wurden. Die ausreichende Invasivität wurden von einem ärztlichen Mitglied der Arbeitsgruppe bestätigt. Verfahren in Lokalanästhesie oder in Analgosedierung wurden als Intervention klassifiziert und nicht in die Studie inkludiert. Eine detaillierte Übersicht aller Eingriffe ist unter Punkt 2.2 aufgeführt.

Anschließend an das Screening des Operationsplanes erfolgte die Überprüfung der Patient*innendaten auf das Vorhandensein der Diagnose einer Leberzirrhose. Hierfür wurden im ORBIS (Dedalus HealthCare GmbH, Bonn, Deutschland) Krankenhausinformationssystem die digital zur Verfügung stehenden Krankenakten genutzt.

Im ersten Schritt wurde nach definierten Schlagwörtern gesucht (Tabelle 3).

Tab. 3: Übersicht der Schlagworte des Screenings

Kategorie	Schlagwort
Diagnose	Leberzirrhose Nicht-zirrhotische portale Hypertension Leberfibrose (Stadium F4)
Ätiologie	Nutritiv-toxisch Medikamentös Äthyltoxisch/C2-Abusus/Alkoholabusus Cirrhose cardiaque Hepatitis B/C Virus Infektion (HBV, HCV) (aktuell, ausgeheilt) Nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH) jetzt metabolische Dysfunktion-assoziierte Steatohepatitis (MASH) Steatosis hepatis
Assoziierte Krankheiten	Hepatozelluläres Karzinom (HCC) Primär sklerosierende Cholangitis (PSC) Cholangiozelluläres Karzinom (CCC) Budd-Chiari-Syndrom Pfortaderthrombose Sinusoidales Okklusionssyndrom
Dekompensation	Akut-auf-chronisches Leberversagen (ACLF) Leberdekompensation/Leberversagen Aszites Hepatische Enzephalopathie (HE) Ikterus/Hyperbilirubinämie Hepatorenales Syndrom (HRS) Ösophagusvarizen Gastrointestinale Blutung (GIB)
Therapie	Lebertransplantation (LTX)

Im zweiten Schritt wurde die elektronische Krankenhausakte zur Bestätigung der Diagnose verwendet. Die Diagnose einer Leberzirrhose bzw. einer ncPHT wurde dann als eindeutig gewertet, wenn diese in den Arztbriefen offiziell vermerkt war. Außerdem sollten die entsprechenden Diagnosen mit einem weiteren, objektiven Verfahren validiert sein. Hierzu gehörten insbesondere radiologische Zeichen, eindeutige klinische Zeichen und

die Histologie. Zu den radiologischen Zeichen gehörten z.B. dokumentierte Befunde einer Leberzirrhose, F4 Fibrose oder ncPHT in einer Bildgebung wie der Duplex-/Sonographie, Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) und damit assoziierten Zeichen wie eine wellige Leberoberfläche, Vorhandensein von Regeneratknoten oder Aszites. Zu den klinischen Zeichen gehörten das Vorhandensein von einem oder mehreren der folgenden Symptome: Aszites, Ikterus, HE, GIB, HRS. Auch wurden bekannte Laborsurrogatparameter für eine Leberzirrhose wie eine Hypalbuminämie, eine Hyperbilirubinämie und erhöhte Leberwerte (Alanin-Aminotransferase, Aspartat-Aminotransferase) in die Beurteilung des Vorliegens des Krankheitsbildes einbezogen. Darüber hinaus wurden auch histologisch, z.B. im Rahmen von Leberbiopsien, gewonnene Diagnosen berücksichtigt.

Die Excel-gestützt (Microsoft Office Professional Plus 2016, Microsoft Corporation, Redmond, Washington, Vereinigte Staaten von Amerika, Gründung 04.04.1975) erfassten Patient*innencharakteristika waren unter anderem folgende: Alter, Geschlecht, Leberzirrhoseätiologie, Komorbiditäten, Malignome (aktuell oder in der Anamnese), stattgehabte und aktuelle Leberdekompensationen, Medikamente, Laborwerte, Leber-assoziierte Scores wie der MELD-, CLIF-C-AD-, CTP-Score sowie das Vorhandensein von ACLF mit dem entsprechenden Grad. Die ausführliche Aufarbeitung der Patient*innendaten per Excel erfolgte nur für die 290 Patient*innen mit Leberzirrhose und/oder ncPHT, alle anderen Patient*innen waren zu dem Zeitpunkt der Erhebung bereits von der Studie ausgeschlossen, siehe Punkt 2.2.

Für die betreffende Indexoperation wurden z.B. folgende Einzelheiten erhoben: Art der Operation (viszeral, nicht-viszeral), Charakterisierung des Eingriffs (orthopädisch, abdominal, Leberbeteiligung u.a.), Schnitt-Naht-Zeit, Komplikationen sowie postoperative Folgen wie Dekompensationsepisoden, Entwicklung von ACLF, Folgeeingriffe und Mortalität. Follow-Ups wurden für die Zeitpunkte sieben Tage, 28 Tage, 90 Tage und 365 Tage nach Operation angesetzt.

Es erfolgte die Erhebung bis zu 365 Tagen nach Indexoperation. Primärer Endpunkt war die Entwicklung von ACLF innerhalb von 90 Tagen postoperativ bei Patient*innen mit Leberzirrhose und viszerale Eingriffen sowie Patient*innen mit Leberzirrhose und nicht-viszerale Eingriffen und deren interkohortlicher Vergleich. Sekundärer Endpunkt war die

Ein-Jahres-Mortalität/365-Tage Mortalität. Für beide Endpunkte wurden zusätzlich prognostische Kriterien in der nicht-viszerale und in der viszerale Kohorte evaluiert.

2.2 Patient*innenkollektiv

Im Beobachtungszeitraum vom 01.01.2016 bis 31.12.2020 wurden in einem ersten Screening insgesamt 572 mögliche Proband*innen identifiziert (Grundgesamtheit). Die nachstehend aufgeführten Prozentsätze beziehen sich auf diese Grundgesamtheit.

Nach ausführlicher Rücksprache und Prüfung des Kollektivs durch qualifizierte Fachärzt*innen erfolgte ein Ausschluss von 39 Patient*innen auf Grund von inkongruenter klinischer, histologischer oder apparativer Diagnostik oder anderweitig eher zweifelhaft korrekter Diagnose einer Leberzirrhose oder ncPHT. Somit stand vorläufig ein Kollektiv von 533 Patient*innen mit Leberzirrhose oder ncPHT sowie mit einem operativen Eingriff am Universitätsklinikum Bonn zur Verfügung.

Nicht mit in die Studie aufgenommen werden konnten insgesamt 243 (42,5 %) Personen, da mindestens ein Ausschlusskriterium erfüllt war. Diese Zahl setzt sich aus den einzelnen nachstehenden Faktoren zusammen:

Ausschlusskriterien waren ein Alter von unter 18 Jahren (n=7) und ein Krankheitsbeginn bereits im Kindesalter (n=2), z.B. im Rahmen von seltenen Erkrankungen. Darüber hinaus exkludiert wurden Patient*innen, die bereits vor dem Beginn der Studie, somit vor 2016, eine Lebertransplantation erhalten hatten (n=39), sich jedoch post transplantationem zusätzlich im Beobachtungszeitraum einem Eingriff unterzogen hatten. Eine infauste Prognose zum Erhebungsbeginn der Daten (n=2), beispielweise bei palliativem Tumorstadium, oder eine mangelnde Datenlage (n=6) durch Fehlen von Arztbriefen oder Operationsberichten führten ebenfalls zum Ausschluss.

Weiterhin wurden 187 Eingriffe als unverwertbar klassifiziert. Es wurde berücksichtigt, dass sich ein einzelnes Individuum mehrerer dieser Eingriffe zu verschiedenen Zeitpunkten im Beobachtungszeitraum unterzogen haben konnte. Daher sind im Folgenden mehr Eingriffe gelistet (n=194), als Patient*innen ausgeschlossen wurden (n=187). Dazu gehörten Eingriffe mit zu geringer Invasivität: hauptsächlich die Implantation/Explantation

eines Aszites-Katheters (n=67), eines CAPD-Katheters (kontinuierliche ambulante Peritonealdialyse) (n=6), eines Ports (n=15) oder einer Alpha-Pumpe (n=4). Gleichzeitig stellen die vorangehend genannten Verfahren einen statistischen Bias dar, da diese als Ultima Ratio bei nicht beherrschbarem Aszites zum Einsatz kommen (Biggins et al., 2021). Weiterhin als zu nicht-invasiv klassifiziert wurden interventionelle Verfahren aus dem Bereich der Kardiologie wie TAVI-Implantationen (Transkatheter-Aortenklappen-Implantation) (n=17), Herzschrittmacher-Anlagen (n=5) und Mitra-Clip-Implantationen (n=6). Weitere nicht-verwertbare Eingriffe wurden unter „Andere“ (n=25) summiert.

Die Lebertransplantation ist die einzige kurative Heilungsoption für Patienten mit Zirrhose (Schuppan und Afdhal, 2008) und stellt daher einen konkurrierenden Endpunkt zum Tod dar, daher wurden Lebertransplantationen als einziger Eingriff nicht mit aufgenommen (n=49) (Abbildung 3).

Final ergab sich daher eine Gesamtkohorte von insgesamt 290 Patient*innen, was 50,7 % der Ausgangsgruppe entsprach. Von den verwertbaren Eingriffen konnten 128 Operationen als nicht-viszeral und 162 Eingriffe als viszeral klassifiziert werden (Abbildung 2).

Als nicht-viszeral galten folgende Eingriffe, insofern es dabei intraoperativ nicht zu einer Eröffnung des Peritoneums gekommen ist: orthopädische Operationen, vaskuläre Operationen, gynäkologische Operationen, urologische Operationen, Hals-Nasen-Ohren Operationen, Kopf/Hals Operationen, Thoraxchirurgie, Haut/Gewebeoperationen und rekonstruktive/plastische Eingriffe (Tabelle 4).

Tab. 4: Übersicht der nicht-viszeralen Operationen

Fachrichtung	Beispiele
Orthopädie/Unfallchirurgie	-Totalendoprothese (Implantation/Explantation) -Frakturversorgung -Spondylodese, Kyphoplastie -Infektionen (Material/Gelenk) -Arthroskopie
Thoraxchirurgie	-Pneumektomie/Lobektomie
Plastische/Rekonstruktive Chirurgie	-Wundversorgung -Plastische Deckung
Urologische Chirurgie	-Transurethrale Resektionen (Blase, Prostata)
Gefäßchirurgie	-Amputationen -Aneurysmen -Thrombendarteriektomie -Femoropoplitealer Bypass
Hals-Nasen-Ohren-Chirurgie	-Mundbodenresektion

Zu den viszeralen Operationen zählten: Chirurgie der Leber (Resektion/Hepatektomie), Cholezystektomie, Darmoperationen, Bauchwandoperationen (Hernienreparaturen), Eingriffe des Oberbauchs und die Pankreaschirurgie.

Eine detailliertere Charakterisierung der finalen Kohorte findet sich unter Punkt 3.1 und den Unterpunkten 3.1.1 sowie 3.1.2.

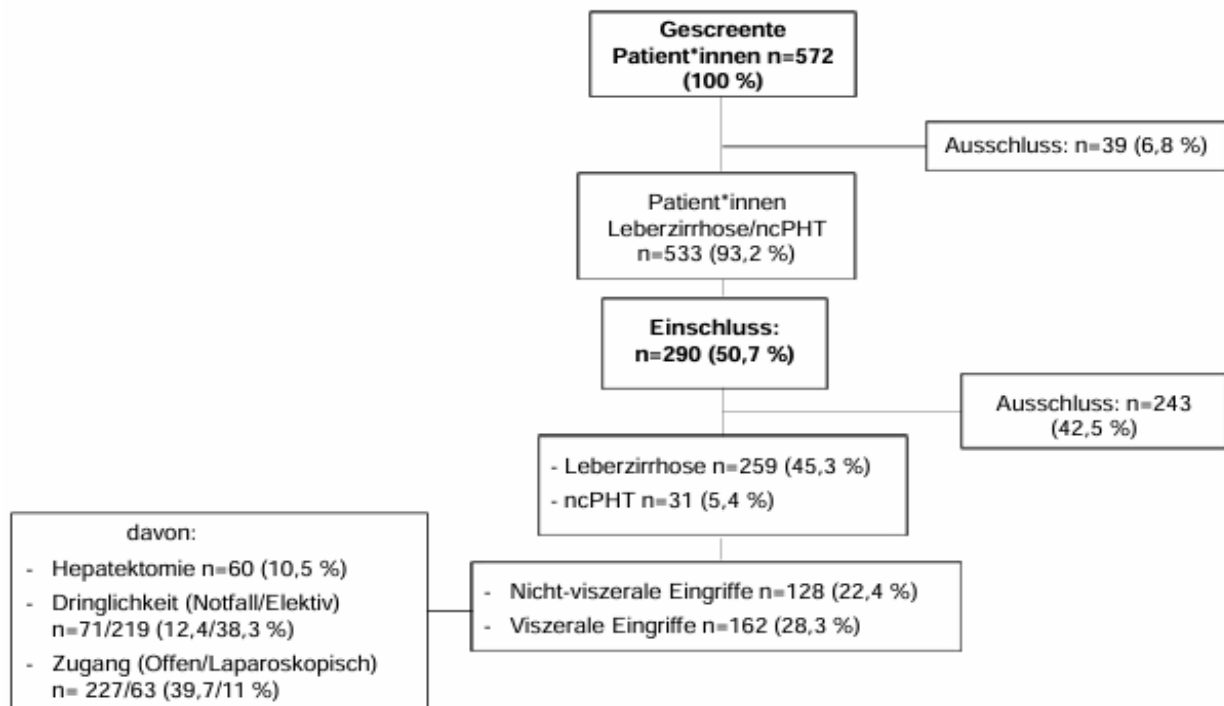
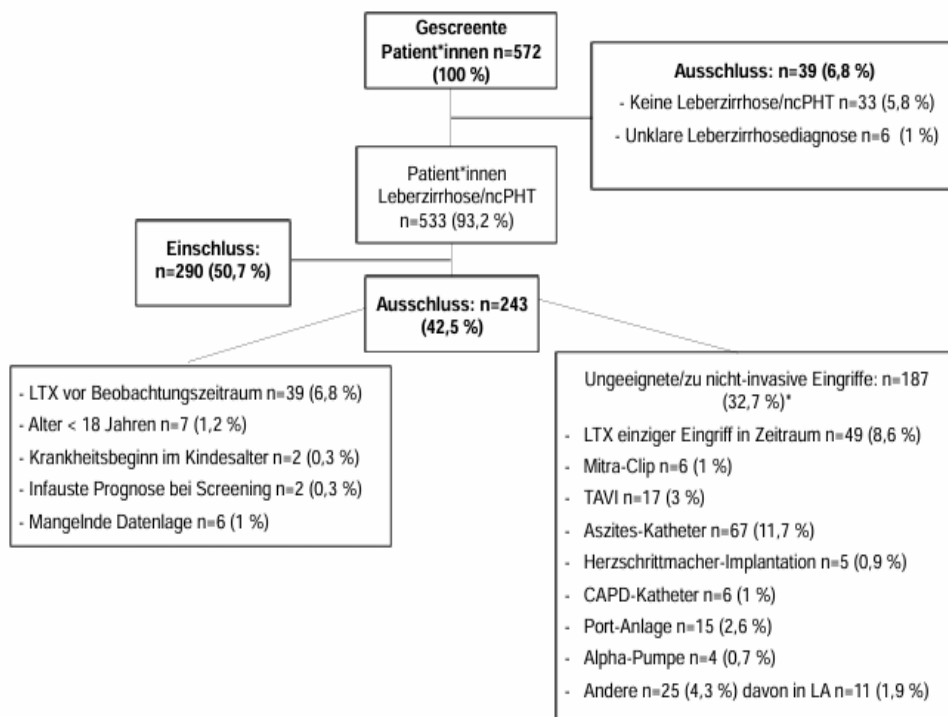


Abb. 2: Übersicht der Einschlussgründe



Index: * Ungeeignete Eingriffe (n=187) haben eine insgesamt geringere Anzahl als die einzeln aufgelisteten ungeeigneten Eingriffe (n=194), da Patienten mehr als einen der betreffenden Eingriffe im Verlauf des Beobachtungszeitraums erhalten haben können

Abb. 3: Übersicht der Ausschlussgründe

2.3 Statistische Analyse

Für die Analyse wurden die in der Excel-Tabelle erhobenen Daten in das Statistikprogramm SPSS (Version 27, IBM® SPSS® Statistics, Armonk, New York, Vereinigte Staaten von Amerika, Gründung 16.06.1911) importiert. Für weitere Rechenoperationen wurde auf das statistische Auswertungsprogramm R (Version 4.3.1, GNU General Public License, Entwickler R Core Team) und R-Studio (Version 2024.04.2, GNU AGPL, Entwickler Posit PBC) zurückgegriffen. Ergebnisse wurden in den Schreibprogrammen Word (Microsoft Office Professional Plus 2016, Microsoft Corporation, Redmond, Washington, Vereinigte Staaten von Amerika, Gründung 04.04.1975) und Powerpoint (Microsoft Office Professional Plus 2016, Microsoft Corporation, Redmond, Washington, Vereinigte Staaten von Amerika, Gründung 04.04.1975) festgehalten.

Bei der Erfassung der deskriptiven Statistik der allgemeinen Patient*innencharakteristika wurden kontinuierliche Variablen mittels Median, Minimum und Maximum (Spannweite) charakterisiert. Die Angabe der Auswertung von kategorialen Variablen erfolgte in absoluten und prozentualen Werten. Eine Signifikanz wurde bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p \leq 0,05$ bei allen statistischen Tests angenommen.

Die Berechnung der p-Werte erfolgte zur Ermittlung der interkohortlichen Unterschiede, insbesondere zwischen den Gruppen mit viszeralen und nicht-viszeralen Eingriffen. Zur Berechnung der Zusammenhänge bzw. signifikanten Unterschiede zwischen kategorialen Variablen wurde der Chi-Quadrat-Test genutzt. Beim Vergleich von kontinuierlichen Variablen wurde der p-Wert mittels Mann-Whitney-U-Test, nicht-dichotome Variablen wurden mit dem Kolmogorov-Smirnow-Test berechnet.

Die Wahrscheinlichkeit für das postoperative Gesamtüberleben innerhalb von 365 Tagen wurde mit der Kaplan-Meier-Methode und mit einem Log-Rank-Test modelliert. Gleiches galt für die Entwicklung von ACLF innerhalb von 90 Tagen nach Indexoperation. Das Verfahren wurde für die Gesamtkohorte sowie separat für die viszerale und nicht-viszerale Gruppen durchgeführt.

Für die Prädiktionsanalyse der Mortalität und der Entwicklung von ACLF wurde die uni- und multivariable Cox-Regression durchgeführt. Hierzu wurden bekannte Prognosefaktoren wie z.B. das Alter, das Geschlecht und der ASA-Score mit relevanten und in der univariablen Analyse als signifikant herausgearbeiteten Faktoren ermittelt. Es wurde darauf geachtet, dass möglicherweise bestehende Kollinearitäten bei der Analyse vermieden wurden. Die Schätzung des Einflusses und die Risikoberechnung unabhängiger Variablen der Cox-Regression auf die entsprechenden Endpunkte erfolgte mittels Hazard Ratio (HR) mit einem Konfidenzintervall von 95%.

Die Voraussagekraft der metrischen Variablen wie der MELD-Score und der CLIF-C-AD-Score, die jeweils in der Cox-Regression als stärkstes Modell berechnet wurden, wurden mittels einer ROC-Analyse weiter intensiviert. Zur Ermittlung eines optimalen Grenzwertes zur besseren Patientenselektion erfolgte die Berechnung des Youden-Index.

2.4 Literaturrecherche

Begleitend wurde eine Literatursuche in Pubmed durchgeführt. Literaturverwaltung fand über das Programm Zotero (Version 6.0.27, Entwickler Roy Rosenzweig, Center for History an New Media der George Mason University, Erscheinungsjahr 08.10.2006) statt.

3. Ergebnisse

3.1 Allgemeine Kohortencharakteristika

Ausgehend von initial 572 gescreenten Patient*innen (100 %) ergab sich final eine Kohorte von insgesamt 290 Patient*innen, was 50,7 % der Ausgangsgruppe entsprach. Hiervon waren 259 Patient*innen (45,3 %) an einer Leberzirrhose und 31 Patient*innen (5,4 %) an einer ncPHT erkrankt. Von den verwertbaren Eingriffen konnten 128 Operationen (22,4%) als nicht-viszeral und 162 Operationen (28,3 %) als viszeral klassifiziert werden. Bei Letzteren wurde zusätzlich unterteilt, ob es sich um eine Hepatektomie (n=60; 10,5 %) handelte. Darüber hinaus wurde die Dringlichkeit der Eingriffe berücksichtigt, es wurden 71 Notfälle (12,4 %) und 219 elektive Operationen (38,8 %) vermerkt. Laparoskopisch versorgt wurden 63 Patient*innen (11 %), 227 Patient*innen (39,7 %) erhielten ein offenes Verfahren (Abbildung 2).

Im weiteren Verlauf wird sich auf die Gesamtkohorte (Punkt 3.1.1) sowie auf die Patient*innen mit ausschließlich einer Leberzirrhose (Punkt 3.1.2) bezogen.

3.1.1 Gesamtkohorte (n=290)

Die Gesamtkohorte bestand aus 290 Patient*innen (100 %), wovon 259 Patient*innen (89,3 %) eine Leberzirrhose und 31 Patient*innen (10,7 %) eine ncPHT aufwiesen.

Das mediane Alter betrug 61 Jahre (Spannweite 25-96) und die Mehrheit war männlich (n=190; 65,5 %). Der Großteil der Patient*innen wies einen ASA-Score von drei Punkten (n=195, 75 % (Prozentangabe abweichend bezogen auf 260 Patient*innen, da nur bei diesen in den Krankenakten ein ASA-Score vermerkt war)) und höher auf. Keinem/keiner Patient*in wurde ein ASA- Score von einem bzw. fünf Punkten in dieser Studienpopulation zugeordnet. Bereits zum Operationszeitpunkt wurde bei 87 Patient*innen (30 %) eine akute Dekompensation detektiert. Der CLIF-C-AD-Score konnte mit 49 Punkten (Spannweite 28-81) ermittelt werden.

128 der Indexoperationen (44,1 %) wurden als nicht-viszeral und 162 als viszeral (55,9 %) klassifiziert. Insgesamt 60 Hepatektomien (20,7 %) wurden durchgeführt. Bei 71 Fällen (24,5 %) wurde eine notfallmäßige Indikation zur Operation gestellt, 219 Eingriffe (75,5 %) wurden elektiv durchgeführt (Tabelle 4).

3.1.2 Vergleich zwischen den Untergruppen Leberzirrhose und ncPHT

Die folgenden Angaben beziehen sich jeweils auf die Leberzirrhosekohorte (n=259) und die ncPHT-Kohorte (n=31).

Die Patient*innen mit Leberzirrhose sind mit im Median 61 Jahren (Spannweite 30-96) signifikant älter als bei ncPHT mit 54 Jahren (Spannweite 25-81) ($p < 0,001$). In beiden Kohorten war die Anzahl an Männern höher ($p = 0,356$). Darüber hinaus waren signifikant mehr Infektionen zur Baseline bei den Patient*innen mit Leberzirrhose n=78 (30,1 %) als bei denen mit ncPHT n=3 (9,7 %) zu verzeichnen ($p = 0,017$). In der Leberzirrhosegruppe wurden signifikant mehr Operationen zur Infektsanierung (18,5 %) als im Vergleich zur ncPHT-Gruppe (3,2 %) durchgeführt ($p = 0,032$).

Die Kohorte der Personen mit Leberzirrhose befand sich in einer schlechteren Verfassung hinsichtlich der Leberfunktion. Der CLIF-C-AD-Score lag bei 49 Punkten (Spannweite 30-81) bei Leberzirrhose im Vergleich zu 40 Punkten (Spannweite 28-57) bei ncPHT ($p < 0,001$). Der ASA-Score ($p = 0,232$) zur Baseline zeigte keine interkohortliche Signifikanz auf.

Viszerale Eingriffe wurden in beiden Kohorten häufiger durchgeführt, jedoch signifikant häufiger bei Patient*innen mit ncPHT mit 83,9 % (n=26) im Vergleich zur Leberzirrhose mit 52,5 % (n=136) ($p = 0,001$). In der Gruppe der Leberzirrhose wurden 68 Notfalloperationen (26,3 %) durchgeführt, wohingegen es bei Patient*innen mit ncPHT lediglich 3 Notfalloperationen (9,7 %) waren ($p = 0,042$) (Tabelle 5).

Tab. 5: Deskriptive Statistik, Allgemeine Daten der Patient*innen mit Leberzirrhose und ncPHT, n=290

Die Daten sind als Median und Spannweite oder in absoluten Zahlen sowie Prozentangaben aufgeführt. P-Werte $\leq 0,05$ sind statistisch signifikant. * Prozentangabe abweichend bezogen auf 260/231/29 Patient*innen, da nur bei diesen in den Krankenakten ein ASA-Score vermerkt war ** Vergleich Leberzirrhose und ncPHT *** nachfolgende Prozentangaben beziehen sich auf die Leberzirrhose (n=259) bzw. die ncPHT (n=31) Rundungsdifferenzen in Höhe von +/- 0,1 zu den sich mathematisch exakt ergebenden Werten können bei den Prozentangaben auftreten					
	Parameter	Alle n=290 (100 %)	Leberzirrhose n=259	ncPHT n=31	p-Wert**
Allgemeine Daten	Alter (Jahre) Mann/Frau	61 (25-96) 190/100 (65,5/34,5 %)	61 (30-96) 172/87 (66,4/33,6 %)	54 (25-81) 18/13 (58,1/41,9 %)	<0,001 0,356
Medizinische Vorgeschichte	Maligne Vorerkrankung (non-HCC)	71 (24,5 %)	58 (22,4 %)	13 (41,9 %)	0,017
Medizinische Verfassung zur Baseline	ASA-Score (1/2/3/4/5)* Akute Dekompensation Hepatorenales Syndrom Infektion Operation zur Infektsanierung HCC aktuell CLIF-C-AD-Score	0/47/195/18/0* (0/18,1/75/6,9/0 %) 87 (30 %) 29 (10 %) 81 (27,9 %) 49 (16,9 %) 71 (24,5 %) 49 (28-81)	0/40/173/18/0* (0/17,3/74,9/7,8/0 %) 80 (30,9 %) 29 (11,2 %) 78 (30,1 %) 48 (18,5 %) 71 (27,4 %) 49 (30-81)	0/7/22/0/0* (0/24,1/75,9/0/0 %) 7 (22,6 %) 0 (0 %) 3 (9,7 %) 1 (3,2 %) 0 (0 %) 40 (28-57)	0,232 0,340 0,050 0,017 0,032 0,001 <0,001
Medikation zur Baseline	Nicht-selektive Betablocker HE-Behandlung	93 (32,1 %) 81 (27,9 %)	78 (30,1 %) 81 (31,3 %)	15 (48,4 %) 0 (0 %)	0,044 <0,001
Laborbefunde zur Baseline	Kreatinin (0,5-0,9 mg/dl) Albumin (35-52 g/l) CRP (0-3 mg/l)	0,93 (0,35-12,8) 32,05 (14,6-53,2) 12 (0,2-375,84)	0,95 (0,35-12,8) 31,4 (14,6-53,2) 14,15 (0,44-375,84)	0,75 (0,45-2,4) 38,6 (21-50,2) 5,44 (0,2-113,04)	0,002 <0,001 0,003
Operation	Nicht-viszeraler Eingriff Viszeraler Eingriff Hepatektomie Zugang OP-Gebiet (offen/minimal-invasiv/kombiniert/robotisch/andere) Dringlichkeit (elektiv/Notfall) OP-Dauer (Minuten)	128 (44,1 %) 162 (55,9 %) 60 (20,7 %) 218/68/1/2/1 (75,2/23,4/0,3/0,7/0,3 %) 219/71 (75,5/24,5 %) 137,5 (9-609)	123 (47,5 %) 136 (52,5 %) 60 (23,2 %) 190/65/1/2/1 (73,4/25,1/0,4/0,8/0,4 %) 191/68 (73,7/26,3 %) 130,5 (9-609)	5 (16,1 %) 26 (83,9 %) 0 (0 %) 28/3/0/0/0 (90,3/9,7/0/0/0 %) 28/3 (90,3/9,7 %) 210 (18-501)	0,001 0,001 0,003 0,361 0,042 0,016
Postoperative Verfassung (bis 90 Tage nach Operation)	Hepatische Enzephalopathie	29 (10 %)	29 (11,2 %)	0 (0 %)	0,050

In einer Analyse der Mortalität 365 Tage nach Indexoperation ergab sich für die Gesamtkohorte ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Überlebens bei den Patient*innen mit einer ncPHT im Vergleich zu denen mit einer Leberzirrhose. Mit einem $p=0,025$ war bei der ncPHT-Gruppe ein besseres Überleben zu verzeichnen (Abbildung 4).

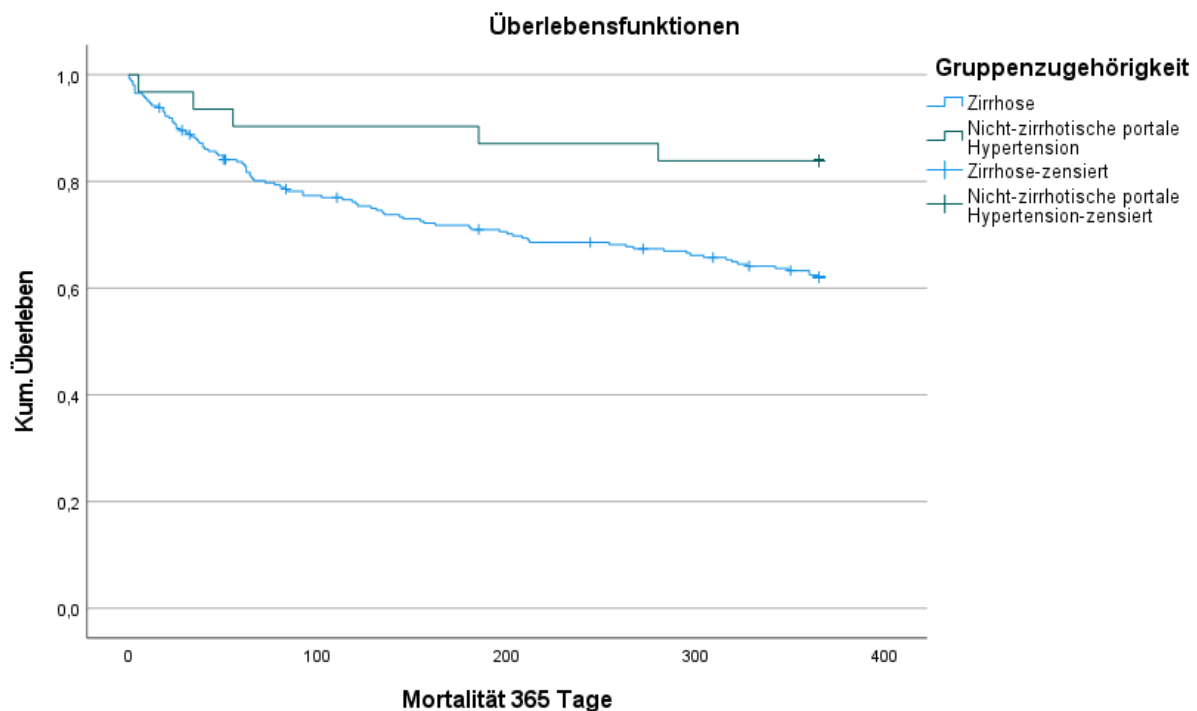


Abb. 4: Kaplan-Meier-Graphik; 365 Tage Mortalität; Gesamtkohorte; n=290; p=0,025

3.2 Gruppe Leberzirrhose und operative Eingriffe (n=259)

Der Schwerpunkt dieser Arbeit lag auf dem Vergleich von Patient*innen mit Leberzirrhose und entweder nicht-viszerale oder viszerale Eingriffen hinsichtlich der Auftretenswahrscheinlichkeit eines ACLFs 90 Tage, oder der Mortalität 365 Tage, beides postoperativ. Dabei lag der besondere Fokus explizit auf der nicht-viszerale Kohorte, wohingegen die viszerale Gruppe als Vergleichsgruppe diente. Von den 259 Patient*innen mit Leberzirrhose (100 %) erhielten 123 (47,5 %) Patient*innen einen nicht-viszerale Eingriffen, die Vergleichskohorte bestand aus viszerale Eingriffen von 136 Patient*innen (52,5 %).

Die Patient*innen mit Leberzirrhose sind zur Baseline im Median 61 Jahre alt (Spannweite 30-96), 66,4 % (n=172) waren männlich. Die Ätiologie der Erkrankung fand sich zu 50,6 % (n=131) in Alkoholkonsum begründet. 98 Patient*innen (37,8 %) waren bereits vor der Indexoperation hospitalisiert. Der Hauptteil erhielt präoperativ einen ASA-Score von 3 Punkten (n=173; 74,9 % (Prozentangabe abweichend bezogen auf 231 Patient*innen, da nur bei diesen in den Krankenakten ein ASA-Score vermerkt war)). 132 (51 %) der Patient*innen befanden sich im CTP-Stadium A, 127 (49 %) im Stadium B/C. Der MELD-

Score erreichte im Median 10 Punkte (Spannweite 6-39), der CLIF-C-AD-Score 49 Punkte (Spannweite 30-81).

Bei insgesamt 259 Patient*innen mit Leberzirrhose wurden 191 elektive (73,7 %) und 68 notfallmäßige (26,3 %) Eingriffe durchgeführt, wobei die OP-Dauer 130,5 Minuten (Spannweite 9-609) betrug. Eine postoperative Reintervention wurde bei 78 Eingriffen (30,1 %) durchgeführt (Tabelle 5).

3.2.1 Indexoperation bei Patient*innen mit Leberzirrhose, nicht-viszeral vs. viszeral

Für diese Arbeit besonders relevant war der Vergleich der Unterschiede zwischen viszeralen (n=136) und nicht-viszeralen (n=123) Eingriffen bei Leberzirrhose. Diese sollen nun genauer beleuchtet werden. Die folgenden Angaben beziehen sich jeweils auf die nicht-viszeralen Eingriffe und die viszeralen Eingriffe.

Im Median waren die Patient*innen zur Baseline mit viszeralen Eingriffen 62 Jahre (Spannweite 32-82) alt, die Geschlechterverteilung belief sich auf 100 Männer (73,5 %) und 36 Frauen (26,5 %). Die Patient*innen mit nicht-viszeralen Eingriffen waren im Median 61 Jahre (Spannweite 30-96) alt, die Kohorte umfasste 72 Männer (58,5 %) und 51 Frauen (41,5 %). Hinsichtlich des Alters ergaben sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen ($p=0,140$), es unterzogen sich jedoch signifikant mehr Männer viszeralen Operationen als nicht-viszeralen Operationen ($p=0,011$).

Bereits präoperativ bestand eine Hospitalisierung bei der nicht-viszeralen Gruppe bei 62 Patient*innen (50,4 %) im Vergleich zu viszeralen mit 36 Patient*innen (26,5 %) ($p<0,001$). Es bestand kein signifikanter Unterschied bezüglich einer Dekompensation der Leberfunktion zur Baseline zwischen den Gruppen ($p=0,589$). In der nicht-viszeralen Gruppe litten präoperativ 40 Patient*innen (32,5 %) an einer akuten Dekompensation, 12 Patient*innen präoperativ (9,8 %) an einem ACLF. In der viszeralen Gruppe belief sich die Rate einer akuten Dekompensation präoperativ auf 29,4 % (n=40), bei ACLF waren es präoperativ 6,6 % (n=9). Die Leberfunktionsscores bei der nicht-viszeralen Kohorte fielen deutlich schlechter aus als bei der viszeralen Kohorte. Der CTP-Score belief sich bei der nicht-viszeralen Gruppe bei über der Hälfte mit 73 Patient*innen (59,3 %) auf ein Stadium B/C wohingegen es bei der viszeralen Gruppe 54 Patient*innen (39,7 %) mit diesem Stadium gab ($p=0,002$). Gleiches gilt für den MELD-Score mit 11 vs. 9 Punkten ($p=0,002$).

und dem CLIF-C-AD-Score mit 50 vs. 48 Punkten ($p=0,004$). Darüber hinaus waren bei 51 Patient*innen in der nicht-viszerale Gruppe (41,5 %) signifikant mehr Infektionen bei Baseline zu detektieren als bei der viszerale Gruppe ($n=27$, 19,9 %) ($p<0,001$). Der ASA-Score zeigte zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede ($p=0,065$).

Bei beiden Gruppen wurde bei der Mehrheit der Patient*innen ein offen-chirurgisches Verfahren als Zugang zum Operationsgebiet gewählt. Deutlich mehr Eingriffe wurden bei der nicht-viszerale Kohorte als Notfall klassifiziert ($n=44$; 35,8 %) als bei der viszerale Gruppe ($n=24$; 17,6 %) ($p=0,001$). Die Operationszeit war bei nicht-viszerale Eingriffen mit 78 Minuten (Spannweite 9-549) deutlich kürzer als bei viszerale Eingriffen mit 156 Minuten (Spannweite 23-609) ($p<0,001$) (Tabelle 6).

Tab. 6: Deskriptive Statistik, Allgemeine Parameter der Patient*innen mit Leberzirrhose und viszeralem sowie nicht-viszeralem Eingriffen, n=259

Die Daten sind als Median und Spannweite oder in absoluten Zahlen sowie Prozentangaben aufgeführt. P-Werte $\leq 0,05$ sind statistisch signifikant. * Prozentangabe abweichend bezogen auf 231/120/111 Patient*innen, da nur bei diesen in den Krankenakten ein ASA-Score vermerkt war ** Vergleich nicht-viszerale Eingriffe und viszerale Eingriffe *** nachfolgende Prozentangaben beziehen sich auf die nicht-viszeralen Eingriffe (n=123) bzw. die viszeralen Eingriffe (n=136) Rundungsdifferenzen in Höhe von +/- 0,1 zu den sich mathematisch exakt ergebenden Werten können bei den Prozentangaben auftreten					
	Parameter	Alle n=259 (100 %)	Viszeral n=136	Nicht-viszeral n=123	p-Wert**
Allgemeine Daten	Alter Mann/Frau Zirrhoseätiologie (Alkohol/Viral/Cholestatisch, AIH/Andere)	61 (30-96) 172/87 (66,4/33,6 %) 131/58/11/59 (50,6/22,4/4,2/22,8 %)	62 (32-82) 100/36 (73,5/26,5 %) 64/29/7/36 (47,1/21,3/5,1/26,5 %)	61 (30-96) 72/51 (58,5/41,5 %) 67/29/4/23 (54,5/23,6/3,3/18,7 %)	0,140 0,011 0,375
Medizinische Vorgeschichte	Maligne Vorerkrankung (non-HCC) Hospitalisation zum In-dexaufenthalt	58 (22,4 %) 98 (37,8%)	39 (28,7 %) 36 (26,5 %)	19 (15,4 %) 62 (50,4 %)	0,011 <0,001
Medizinische Verfassung zur Baseline	Akute Dekompensation Hepatorenales Syndrom Infektion Operation Infektsanierung HCC aktuell ASA-Score (1/2/3/4/5)* CTP-Score (A/B/C) CTP-Score (A oder B/C) MELD-Score ACLF CLIF-C AD Score	80 (30,9 %) 29 (11,2 %) 78 (30,1 %) 48 (18,5 %) 71 (27,4 %) 0/40/173/18/0 (0/17,3/74,9/7,8/0 %) 132/105/22 (51/40,5/8,5 %) 132/127 (51/49 %) 10 (6-39) 21 (8,1 %) 49 (30-81)	40 (29,4 %) 10 (7,4 %) 27 (19,9 %) 7 (5,1 %) 57 (41,9 %) 0/27/86/7/0 (0/22,5/71,7/5,8/0 %) 82/46/8 (60,3/33,8/5,9 %) 82/54 (60,3/39,7 %) 9 (6-28) 9 (6,6 %) 48 (31-73)	40 (32,5 %) 19 (15,4 %) 51 (41,5 %) 41 (33,3 %) 14 (11,4 %) 0/13/87/11/0 (0/11,7/78,4/9,9/0 %) 50/59/14 (40,7/48/11,4 %) 50/73 (40,7/59,3 %) 11 (6-39) 12 (9,8 %) 50 (30-81)	0,589 0,039 <0,001 <0,001 <0,001 0,065 0,006 0,002 0,002 0,355 0,004
Medikation zur Baseline	HE-Behandlung	81 (31,3 %)	31 (22,8 %)	50 (40,7 %)	0,003
Laborbefunde zur Baseline	Kreatinin (0,5-0,9 mg/dl) Albumin (35-52 g/l) CRP (0-3 mg/l)	0,95 (0,35-12,8) 31,4 (14,6-53,2) 14,15 (0,44-375,84)	0,92 (0,41-5,67) 33,75 (14,6-53,2) 8,86 (0,62-373,03)	1,1 (0,35-12,8) 28,5 (17,1-48,5) 18,05 (0,44-375,84)	0,003 <0,001 0,004
Operation	Zugang OP-Gebiet (offen/minimal-invasiv/kombiniert/robotisch/andere) Dringlichkeit (elektiv/Notfall) OP-Dauer (Minuten)	190/65/1/2/1 (73,4/25,1/0,4/0,8/0,4 %) 191/68 (73,7/26,3 %) 130,5 (9-609)	88/45/1/2/0 (64,7/33,1/0,7/1,5/0 %) 112/24 (82,4/17,6 %) 156 (23-609)	102/20/0/0/1 (82,9/16,3/0/0/0,8 %) 79/44 (64,2/35,8 %) 78 (9-549)	0,007 0,001 <0,001
Postoperative Verfassung (bis 90 Tage nach Operation)	Postoperativer Transfer (Normalstation/Intensivstation geplant/ Intensivstation ungeplant) Aszites HE Zeit bis zur ersten AD (Tage) Reintervention ACLF erstmalig aufgetreten	134/114/11 (51,7/44/4,2 %) 102 (39,4 %) 29 (11,2 %) 4 (0-81) 78 (30,1 %) 60 (23,2 %)	59/71/6 (43,4/52,2/4,4 %) 66 (48,5 %) 10 (7,4 %) 2 (0-46) 30 (22,1 %) 27 (19,9 %)	75/43/5 (61/35/4,1 %) 36 (29,3 %) 19 (15,4 %) 7 (0-81) 48 (39 %) 33 (26,8 %)	0,016 0,002 0,039 0,001 0,003 0,184

3.2.2 Vergleich Endpunkte ACLF und Mortalität bei Leberzirrhose

Bezüglich des postoperativen Überlebens zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der nicht-viszeralen und viszeralen Gruppe. Bei der Ein-Jahres-Mortalität lag der p-Wert bei 0,400 (Abbildung 5).

Die durchgeführte Analyse konnte keine interkohortliche Signifikanz hinsichtlich der Entstehung eines postoperativen ACLFs innerhalb von 90 Tagen ausmachen ($p = 0,224$) (Abbildung 6).

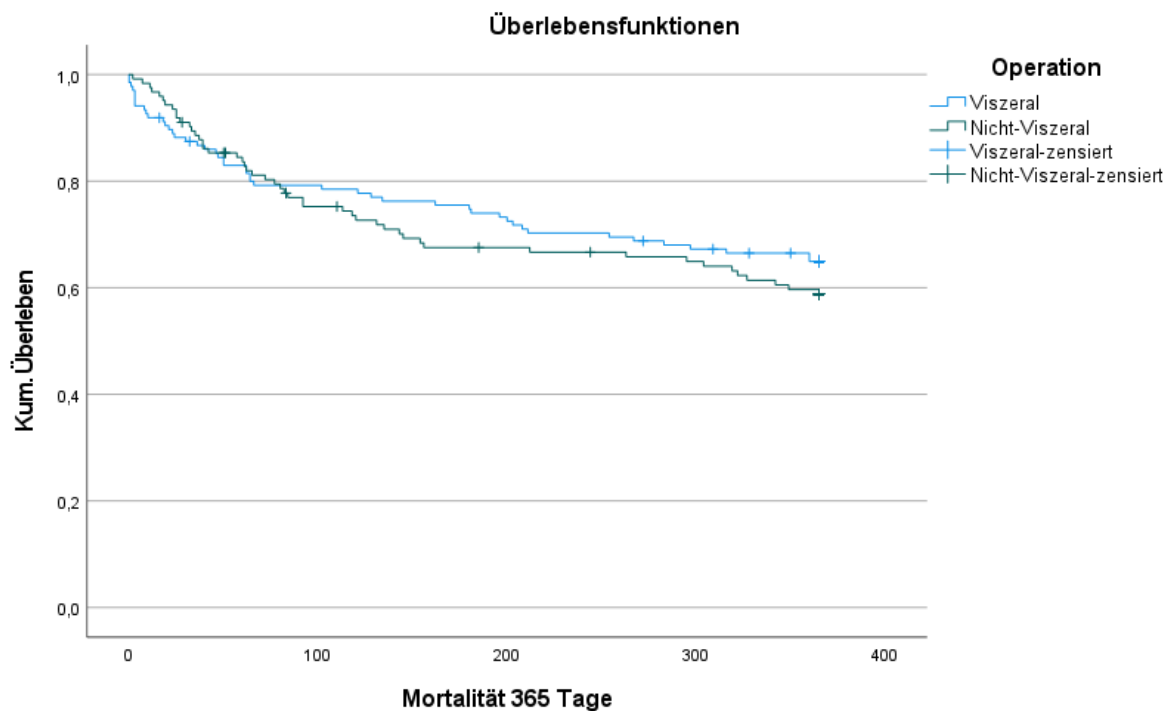


Abb. 5: Kaplan-Meier-Graphik; 365 Tage Mortalität; nicht-viszeral vs. viszeral; $n=259$; $p=0,400$

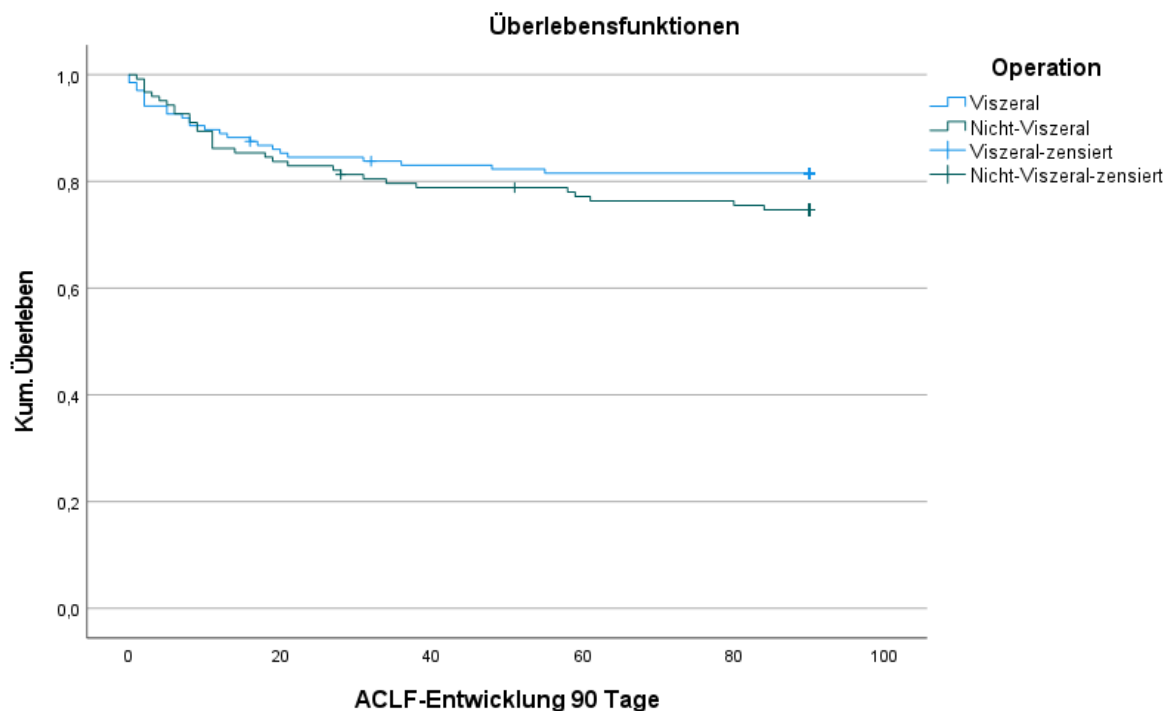


Abb. 6: Kaplan-Meier-Graphik; 90 Tage ACLF-Entwicklung; nicht-viszeral vs. viszeral; n=259; p=0,224

3.3 Prognosefaktoren nach Cox-Regression bei Leberzirrhose

In der univariablen und multivariablen Cox-Regression wurden unabhängige prädiktive Faktoren untersucht, die die Auftretenswahrscheinlichkeit eines ACLFs innerhalb von 90 Tagen und die Mortalität innerhalb von 365 Tagen postoperativ prognostizieren. Im Folgenden wird der Fokus auf die Unterschiede zwischen nicht-viszeralen Eingriffen und viszeralen Eingriffen gelegt. Zum besseren Verständnis wird daher getrennt auf die Kohorte der Patient*innen mit nicht-viszeralen und viszeralen Eingriffen bei Leberzirrhose eingegangen.

Es zeigte sich in der Cox-Regression, dass weder für die viszerale noch für die nicht-viszerale Kohorte die Eingriffsart (viszeral bzw. nicht-viszeral) einen signifikanten Einfluss bezüglich der Mortalität ($p=0,401$; HR 1,187; KI 0,795-1,771) oder eines ACLFs postoperativ hatte ($p=0,227$; HR 1,383; KI 0,817-2,343) (Tabellen 7,8,9,10).

3.3.1 Nicht-viszerale Operationen

3.3.1.1 Voraussagekraft von Prädiktoren zum Endpunkt Mortalität

Für diese Kohorte ergaben sich in der univariablen Cox-Regression keine signifikanten Ergebnisse bezüglich des Alters und des Geschlechtes hinsichtlich des Endpunktes. Eine bestehende Infektion ($p=0,005$, Hazard Ratio (HR) 2,256; 95 % Konfidenzintervall (KI) 1,280-3,975), Zeichen einer akuten Dekompensation der Leberzirrhose ($p<0,001$; HR 3,816; 95 % KI 2,162-6,734) oder ein ACLF ($p<0,001$; HR 3,743; 95 % KI 1,801-7,777) zur Baseline waren mit einer höheren Mortalität assoziiert. Signifikanz konnte vor allem bezüglich der Leberfunktionsscores nachgewiesen werden. Der MELD-Score, der ASA-Score sowie der CLIF-C-AD-Score zur Baseline waren jeweils mit einem p -Wert $<0,001$ signifikant (Tabelle 7).

In der multivariablen Cox-Regression konnten der ASA-Score ($p=0,022$; HR 2,437; 95 % KI 1,137-5,224) sowie der MELD-Score ($p=0,003$; HR 1,087; 95 % KI 1,029-1,148) als unabhängige Prädiktoren zur Vorhersage der Ein-Jahres-Sterblichkeit identifiziert werden. Das postoperative Neuauftreten eines ACLFs war mit hoher Sterblichkeit assoziiert ($p<0,001$; HR 10,270; 95 % KI 5,114-20,622) (Tabelle 7).

Tab. 7: Cox Regression; Prädiktoren der Mortalität 356 Tage postoperativ; Kohorte Leberzirrhose; nicht-viszerale Eingriffe, n=123

Fettgedruckt: Signifikante p-Werte in uni- oder multivariabler Cox-Regression.						
„-“ In multivariabler Cox-Regression berechnet, jedoch nicht signifikant.						
HR: Hazard Ratio; 95% KI: 95% Konfidenzintervall für HR						
Parameter	Univariable Regression			Multivariable Regression		
	p	HR	95% KI	p	HR	95% KI
Viszerale /Nicht-Viszerale Eingriffe	0,401	1,187	0,795-1,771			
Alter	0,144	1,021	0,993-1,051	-	-	-
Geschlecht (Mann/Frau)	0,971	0,990	0,560-1,749	-	-	-
Gesamtdauer des Aufenthaltes	0,036	1,003	1,000-1,006			
HCC bei Baseline	0,521	1,300	0,583-2,899			
ASA-Score	<0,001	3,323	1,752-6,302	0,022	2,437	1,137-5,224
Varizen bei Baseline	0,390	0,736	0,366-1,480			
HRS bei Baseline	<0,001	5,348	2,859-10,003			
Aufenthalt Krankenhaus vor OP	0,001	2,931	1,593-5,393	-	-	-
AD bei Baseline	<0,001	3,816	2,162-6,734			
ACLF bei Baseline	<0,001	3,743	1,801-7,777			
Infektion bei Baseline	0,005	2,256	1,280-3,975	-	-	-
Operation für Infektsanierung	0,019	1,961	1,116-3,446			
Gesamtbilirubin Baseline (mg/dl)	0,346	1,033	0,965-1,106			
Albumin Baseline (g/l)	<0,001	0,886	0,844-0,930			
CRP Baseline (mg/l)	0,054	1,003	1,000-1,006			
MELD-Score zur Baseline	<0,001	1,075	1,042-1,110	0,003	1,087	1,029-1,148
CLIF-C-AD Score zur Baseline	<0,001	1,070	1,038-1,104			
Dringlichkeit	0,017	1,986	1,132-3,484	-	-	-
Operationsdauer	0,449	0,999	0,996-1,002			
Aszites postoperativ	0,002	2,461	1,398-4,331			
HE postoperativ	0,011	2,333	1,211-4,495			
AD postoperativ	<0,001	6,978	3,371-14,444			
ACLF postoperativ	<0,001	11,388	6,209-20,886	<0,001	10,270	5,114-20,622

3.3.1.2 Voraussagekraft von Prädiktoren des Endpunktes ACLF 90 Tage postoperativ

In der Univariat-Analyse ließen sich ein bereits bestehendes HRS ($p < 0,001$; HR 4,843; 95 % KI 2,311-10,150) oder eine anderweitige Dekompensation der Leberzirrhose ($p < 0,001$; HR 4,177; 95 % KI 2,025-8,617) sowie das Vorhandensein einer Infektion ($p = 0,024$; HR 2,272; 95 % KI 1,113-4,640) als Prädiktoren eines ACLFs identifizieren. Konkordant zur Sterbewahrscheinlichkeit zeigten sich der MELD-Score ($p = 0,001$; HR 1,071; 95 % KI 1,029-1,115), der CLIF-C-AD-Score ($p < 0,001$; HR 1,080; 95 % KI 1,043-1,119) und der ASA-Score ($p = 0,024$; HR 2,547; 95 % KI 1,130-5,783) mit der Entwicklung eines postoperativen ACLF assoziiert (Tabelle 8).

In der multivariablen Analyse waren der ASA-Score ($p = 0,033$; HR 2,689; 95 % KI 1,081-6,690) und der CLIF-C-AD-Score ($p = 0,004$; HR 1,074; 95 % KI 1,024-1,126) das stärkste Modell zur Voraussage eines ACLF (Tabelle 8).

Tab. 8: Cox Regression, Prädiktoren Entstehung ACLF 90 Tage postoperativ; Kohorte Leberzirrhose; nicht-viszerale Eingriffe, n=123

Fettgedruckt: Signifikante p-Werte in uni- oder multivariabler Cox-Regression.						
„-“ In multivariabler Cox-Regression berechnet, jedoch nicht signifikant.						
HR: Hazard Ratio; 95% KI: 95% Konfidenzintervall für HR						
Parameter	Univariable Regression			Multivariable Regression		
	p	HR	95% KI	p	HR	95% KI
Viszerale /Nicht-Viszerale Eingriffe	0,227	1,383	0,817-2,343			
Alter	0,329	1,017	0,983-1,052	-	-	-
Geschlecht (Mann/Frau)	0,900	1,047	0,513-2,137	-	-	-
Gesamtdauer des Aufenthaltes	0,081	1,003	1,000-1,007			
HCC bei Baseline	0,339	0,497	0,119-2,084			
Listung LTX bei Baseline	0,607	0,593	0,081-4,346			
ASA-Score	0,024	2,547	1,130-5,738	0,033	2,689	1,081-6,690
Varizen bei Baseline	0,648	1,241	0,492-3,127			
HRS bei Baseline	<0,001	4,843	2,311-10,150			
AD bei Baseline	<0,001	4,177	2,025-8,617			
Infektion bei Baseline	0,024	2,272	1,113-4,640	-	-	-
Operation für Infektsanierung	0,032	2,165	1,070-4,383			
Kreatinin Baseline (mg/dl)	0,223	1,101	0,943-1,285			
Albumin Baseline (g/l)	0,001	0,899	0,847-0,955			
CRP Baseline (mg/l)	0,284	1,003	0,998-1,007			
MELD-Score zur Baseline	0,001	1,071	1,029-1,115			
CLIF-C-AD Score zur Baseline	<0,001	1,080	1,043-1,119	0,004	1,074	1,024-1,126
Dringlichkeit	0,072	1,911	0,944-3,867	-	-	-
Operationsdauer	0,259	0,998	0,994-1,002			
Aszites postoperativ	0,003	2,886	1,425-5,845			
HE postoperativ	<0,001	4,387	2,122-9,072			

3.3.2 Viszerale Operationen

3.3.2.1 Voraussagekraft von Prädiktoren zum Endpunkt Mortalität

In der univariablen Analyse konnten der ASA-Score ($p=0,006$; HR 2,643; 95 % KI 1,317-5,308) und die Leberfunktionsscores (CTP, MELD, CLIF-C-AD) mit einem p-Wert von jeweils $<0,001$ als Prognosefaktoren ermittelt werden. Signifikante Prädiktoren waren ein postoperatives ACLF ($p<0,001$; HR 7,240; 95 % KI 4,000-13,104) oder eine präoperative Dekompensation ($p<0,001$; HR 3,044; 95 % KI 1,716-5,400) der Leberzirrhose. Das Alter sowie das Geschlecht waren keine Prädiktoren (Tabelle 9).

In der multivariablen Analyse zeigten der MELD-Score ($p=0,025$; HR 1,105; 95 % KI 0,499-6,429), das Alter ($p=0,006$; HR 1,061; 95 % KI 1,018-1,106) und ein postoperatives ACLF ($p<0,001$, HR 7,192, 95 % KI 3,457-14,961) einen signifikanten Einfluss auf die Sterblichkeit. Der ASA-Score, das Geschlecht und die Dringlichkeit der Operation waren im angewandten Modell keine unabhängigen Prädiktoren (Tabelle 9).

Tab. 9: Cox Regression, Prädiktoren Mortalität 365 Tage postoperativ; Kohorte Leberzirrhose; viszerale Eingriffe, n=136

Fettgedruckt: Signifikante p-Werte in uni- oder multivariabler Cox-Regression.						
„-“ In multivariabler Cox-Regression berechnet, jedoch nicht signifikant.						
HR: Hazard Ratio; 95% KI: 95% Konfidenzintervall für HR						
Parameter	Univariable Regression			Multivariable Regression		
	p	HR	95% KI	p	HR	95% KI
Viszerale /Nicht-Viszerale Eingriffe	0,401	1,187	0,795-1,771			
Alter	0,605	1,008	0,979-1,308	0,006	1,061	1,018-1,106
Geschlecht (Mann/Frau)	0,866	0,945	0,491-1,821	-	-	-
Gesamtdauer des Aufenthaltes	0,001	1,010	1,004-1,016			
HCC bei Baseline	0,832	0,939	0,527-1,675			
ASA-Score	0,006	2,643	1,317-5,308	-	-	-
Varizen bei Baseline	0,023	0,395	0,177-0,881			
Aufenthalt Krankenhaus vor OP	0,001	2,766	1,549-4,393	-	-	-
AD bei Baseline	<0,001	3,044	1,716-5,400			
ACLF bei Baseline	<0,001	8,048	3,697-17,522			
Infektion bei Baseline	0,003	2,529	1,369-4,674	-	-	-
Operation für Infektsanierung	0,726	1,232	0,383-3,971			
Gesamtbilirubin Baseline (mg/dl)	0,004	1,082	1,027-1,145			
Albumin Baseline (g/l)	<0,001	0,900	0,862-0,939			
CRP Baseline (mg/l)	0,001	1,005	1,002-1,008			
CTP-Class zur Baseline A, B/C	<0,001	3,539	1,961-6,388			
MELD-Score zur Baseline	<0,001	1,162	1,106-1,221	0,025	1,105	0,499-6,429
CLIF-C-AD Score zur Baseline	<0,001	1,079	1,038-1,122			
Dringlichkeit	<0,001	4,710	2,559-8,669	-	-	-
Operationsdauer	0,200	1,002	0,999-1,004			
Aszites postoperativ	0,038	1,863	1,034-3,359			
HE postoperativ	0,012	2,806	1,250-6,299			
AD postoperativ	<0,001	4,691	2,632-8,361			
ACLF postoperativ	<0,001	7,240	4,000-13,104	<0,001	7,192	3,457-14,961

3.3.2.2 Voraussagekraft von Prädiktoren des Endpunktes ACLF 90 Tage postoperativ

Die prognostischen Faktoren waren nahezu identisch zu denen der Mortalität bei der viszeralen Kohorte. Der CLIF-C-AD-Score schien jedoch weder univariabel noch multivariabel für die Prognose eines ACLF geeignet zu sein, während der MELD-Score multivariabel als unabhängiger Prädiktor identifiziert werden konnte ($p=0,032$; HR 1,105; 95 % KI 1,008-1,211) (Tabelle 10).

Tab. 10: Cox Regression, Prädiktoren ACLF 90 Tage postoperativ; Kohorte Leberzirrhose; viszerale Eingriffe, n=136

Fettgedruckt: Signifikante p-Werte in uni- oder multivariabler Cox-Regression.						
„-“ In multivariabler Cox-Regression berechnet, jedoch nicht signifikant.						
HR: Hazard Ratio; 95% KI: 95% Konfidenzintervall für HR						
Parameter	Univariable Regression			Multivariable Regression		
	p	HR	95% KI	p	HR	95% KI
Viszerale /Nicht-Viszerale Eingriffe	0,227	1,383	0,817-2,343			
Alter	0,558	0,989	0,952-1,027	-	-	-
Geschlecht (Mann/Frau)	0,820	1,107	0,462-2,650	-	-	-
Gesamtdauer des Aufenthaltes	<0,001	1,015	1,008-1,022			
HCC bei Baseline	0,509	0,759	0,336-1,719			
Listung LTX bei Baseline	0,988	1,015	0,137-7,504			
ASA-Score	0,033	2,617	1,079-6,345	-	-	-
Varizen bei Baseline	0,080	0,323	0,91-1,144			
HRS bei Baseline	0,227	2,104	0,630-7,033			
Aufenthalt Krankenhaus vor OP	0,110	1,920	0,862-4,274			
AD bei Baseline	0,186	1,716	0,771-3,819			
Infektion bei Baseline	0,903	1,063	0,399-2,833	0,003	0,027	0,003-0,289
Kreatinin Baseline (mg/dl)	0,283	1,283	0,814-2,024			
Gesamtbilirubin Baseline (mg/dl)	<0,001	1,102	1,044-1,164			
Albumin Baseline (g/l)	0,002	0,920	0,874-0,969			
CRP Baseline (mg/l)	0,342	1,002	0,998-1,007			
CTP-Class zur Baseline A, B/C	0,008	3,017	1,333-6,830			
MELD-Score zur Baseline	0,004	1,089	1,028-1,153	0,032	1,105	1,008-1,211
CLIF-C-AD Score zur Baseline	0,878	1,004	0,950-1,061			
Dringlichkeit	0,003	3,411	1,505-7,732	0,001	32,332	4,563-229,111
Operationsdauer	0,028	1,003	1,000-1,006			
Aszites postoperativ	0,005	3,707	1,479-9,289			

3.4 Identifikation von Risikopatient*innen für eine erhöhte Sterblichkeit und Entwicklung von ACLF in nicht-viszerale und viszerale Eingriffen bei Leberzirrhose

Da durch die Cox-Regression der ASA-Score bereits als ein prognostischer Parameter in beiden Operationskohorten für Mortalität und ACLF identifiziert wurde, wurde zur Identifikation von Risikopatienten*innen ein Cut-off für diesen Score bestimmt. Hierzu wurden die Kohorten in verschiedene Kategorien eingeteilt (kleiner oder größer ASA-Klasse 2, 3 oder 4) und anhand dieser Variablen eine Kaplan-Meier-Analyse durchgeführt.

Auch der MELD-Score und der CLIF-C-AD Score hatten sich bereits in der Cox-Regression als Prädiktoren hinsichtlich der Endpunkte gezeigt. Mittels ROC-Analyse (Receiver Operating Characteristic) und Berechnung des Youden-Index wurden optimale Grenzwerte der Scores bestimmt.

3.4.1 Identifikation von Risikopatient*innen mit nicht-viszerale Eingriffen

Als erstes wurde der ASA-Score betrachtet. Hierbei zeigte sich, dass Patient*innen, die bei einer nicht-viszerale Operation präoperativ mit einem ASA-Score von > 3 bewertet wurden, ein besonders hohes Risiko hatten, eine ACLF-Episode innerhalb von 90 Tagen zu entwickeln bzw. innerhalb eines Jahres zu sterben.

Als nächstes wurde der MELD-Score betrachtet. Es ergab sich bezüglich der Mortalität ein Grenzwert von > 14 Punkten im MELD-Score ($p=0,001$) mit einer Area under the ROC curve (AUROC) von 0,687 (Abbildung 7). Für die Entwicklung eines ACLF erreichte der CLIF-C-AD-Score für nicht-viszerale Operationen eine bessere Aussagekraft, daher wird in der vorliegenden Arbeit für die ACLF-Prognose bei nicht-viszerale Eingriffen nicht mehr vom MELD-Score Gebrauch gemacht.

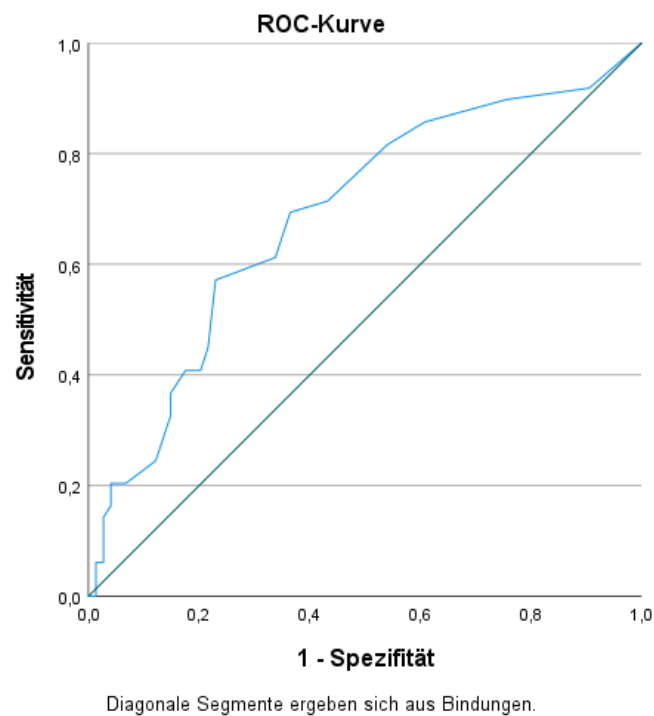


Abb. 7: ROC-Kurve; Mortalität 365 Tage; MELD-Score; nicht-viszeral; $p=0,001$; AUROC 0,687; $n=123$

Danach wurde der CLIF-C-AD Score betrachtet. Für den CLIF-C-AD Score konnte ein Grenzwert von > 52 Punkten ($p=0,001$) mit einer AUROC von 0,735 für die Prognose der Entwicklung eines ACLFs bei den nicht-viszeralen Eingriffen ermittelt werden (Abbildung 8).

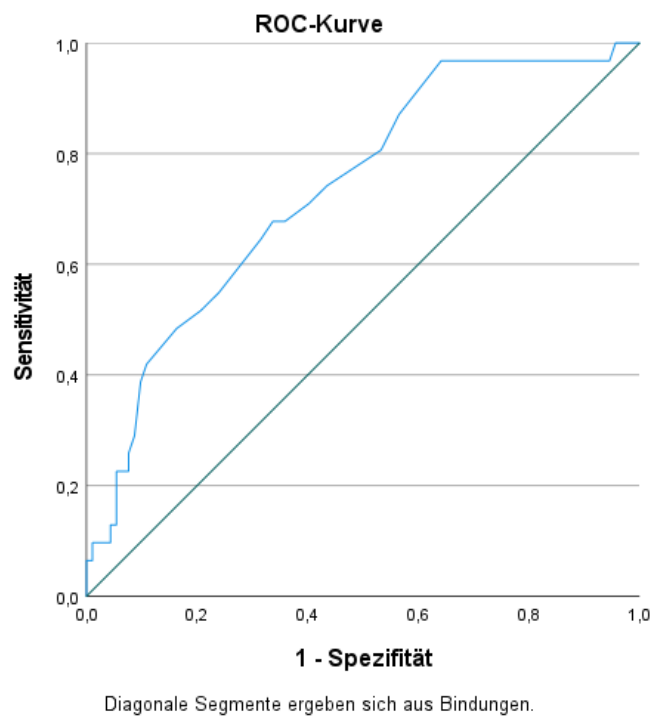


Abb. 8: ROC-Kurve; ACLF 90 Tage; CLIF-C-AD Score; nicht-viszeral; $p=0,001$; AUROC 0,735; $n=123$

3.4.2 Identifikation von Risikopatient*innen mit viszerale Eingriffen

Als erstes wurde der ASA-Score betrachtet. Hierbei zeigte sich, dass Patient*innen, die bei einer viszerale Operation präoperativ mit einem ASA-Score von > 3 bewertet wurden, ein besonders hohes Risiko hatten, eine ACLF-Episode innerhalb von 90 Tagen zu entwickeln bzw. innerhalb eines Jahres zu sterben.

Als nächstes wurde der MELD-Score betrachtet. Es ergab sich bei der Mortalität eine Punktzahl von > 11 im MELD-Score ($p<0,001$) und einer AUROC von 0,661 (Abbildung 9).

Bezüglich der Entwicklung von ACLF konnte ein cut-off von > 9 Punkten im MELD-Score ($p=0,007$) bei einer AUROC von 0,687 ermittelt werden (Abbildung 10).

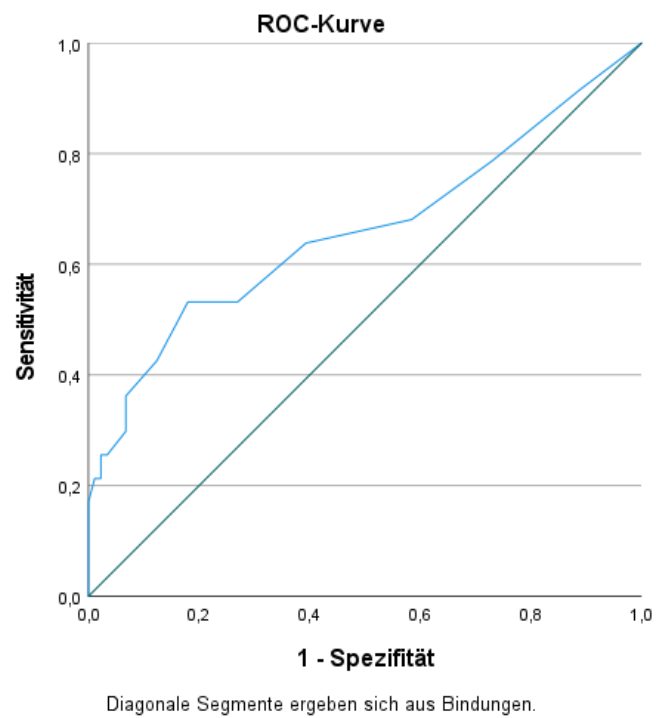


Abb. 9: ROC-Kurve; Mortalität 365 Tage; MELD-Score; viszeral; $p < 0,001$; AUROC 0,661; $n = 136$

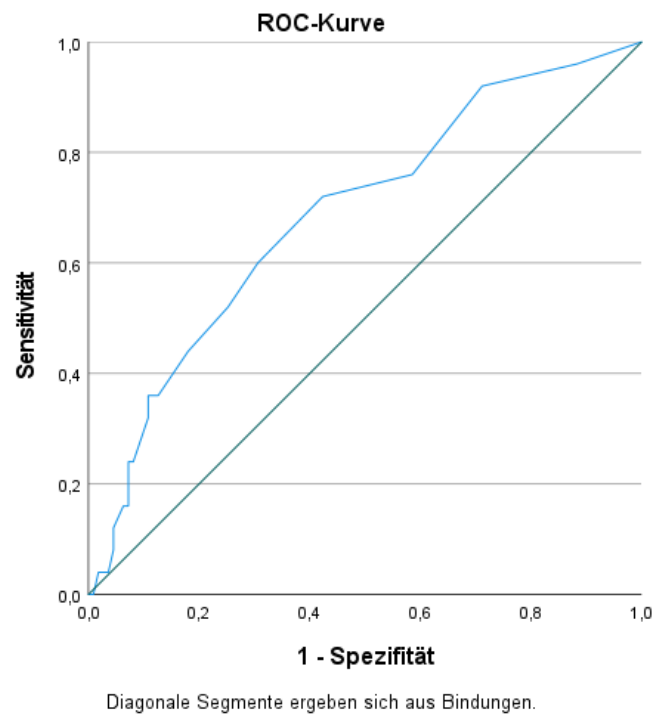


Abb. 10: ROC-Kurve; ACLF 90 Tage; MELD-Score; viszeral; $p = 0,007$; AUROC 0,687; $n = 136$

Der CLIF-C-AD Score zeigte sich in der Analyse bei viszerale Eingriffen für weniger geeignet als der MELD-Score, um Risikopatient*innen hinsichtlich der Entwicklung von ACLF 90 Tage postoperativ und Ein-Jahres-Mortalität zu identifizieren. Daher wird bei viszerale Operationen vom MELD-Score und nicht vom CLIF-C-AD Score Gebrauch gemacht.

3.5 Endpunkte Mortalität und ACLF-Entwicklung in Risikogruppen nach Kaplan-Meier

Für die Darstellung der Überlebenszeit sowie der Entwicklung von ACLF wurden Kaplan-Meier Berechnungen in beiden Kohorten durchgeführt. Hierbei wurden die Patient*innen der nicht-viszerale Kohorte und der viszerale Kohorte, abhängig von ihrem präoperativen ASA-Score, MELD-Score und CLIF-C-AD-Score, in Hochrisiko- und Niedrigrisikogruppen aufgeteilt.

3.5.1 Nicht-viszerale Eingriffe

3.5.1.1 High-/low-risk Gruppierung bezüglich Endpunkt Mortalität

Als high-risk waren Patient*innen mit einem MELD-Score > 14 Punkten sowie mit einem ASA-Score > 3 Punkten zu identifizieren. Die low-risk Gruppe umfasste Patient*innen mit einem ASA-Score ≤ 3 Punkte und einem MELD-Score ≤ 14 Punkte. Patient*innen, die in keine der eben beschriebenen Kategorien passten, wurden als intermediate-risk Gruppe klassifiziert.

Im Log-Rank Test konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den Risikogruppen mit einem p-Wert von $< 0,001$ ermittelt werden. Patient*innen in der low-risk Gruppe hatten eine deutlich höhere Ein-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit, als diejenigen in der high-risk Gruppe. In der low-risk Gruppe waren nach einem Jahr noch fast 80 % der Patient*innen am Leben, in der high-risk Gruppe weniger als 40 %. Die intermediate-risk Gruppe zeigt bis zu ca. 90 Tagen postoperativ auch ein signifikant besseres Überleben als die high-risk Gruppe. Nach 100 Tagen nähern sich die Überlebenszeiten bei high- und intermediate risk an und die Kurven überlappen bei niedriger Patientenzahl (Abbildung 11).

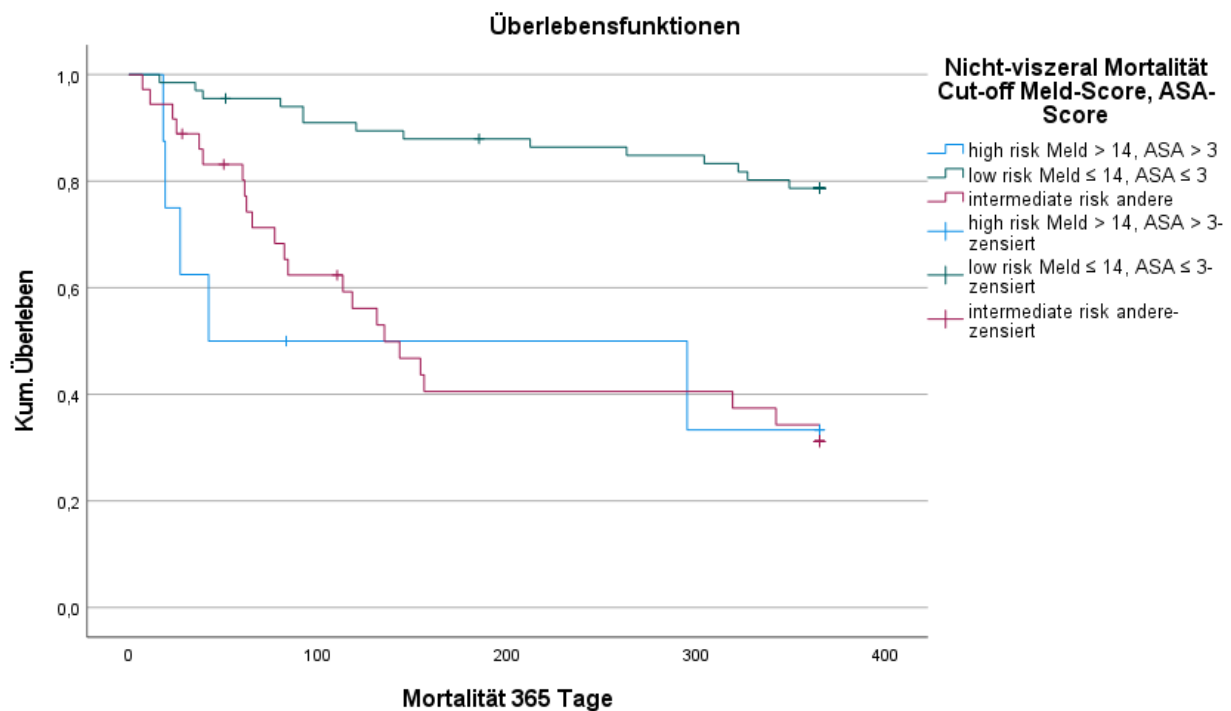


Abb. 11: Mortalität 365 Tage; nicht-viszeral; high-, intermediate- und low-risk Gruppen; $p < 0,001$; $n = 123$

3.5.1.2 High-/low-risk Gruppierung bezüglich Endpunkt ACLF

Ein/e Patient*in wurde als high-risk klassifiziert, wenn ein CLIF-C-AD-Score > 52 Punkten und ein ASA-Score von > 3 Punkten vorlag. Als low-risk wurden Patient*innen mit einem CLIF-C-AD-Score ≤ 52 Punkten und einem ASA-Score ≤ 3 Punkten klassifiziert. Alle anderen Patient*innen galten als intermediate-risk bezüglich der ACLF-Entwicklung. Mit einer Signifikanz von $p = 0,002$ im Log-Rank Test zeigte sich in der high-risk Gruppe eine deutlich höhere ACLF-Entwicklung als in der low-risk Gruppe. Die intermediate-risk Gruppe zeigte eine geringere ACLF-Entwicklung als die high-risk Gruppe, wobei angemerkt werden muss, dass ohne Posthoc-Tests eine Signifikanz zwischen intermediate- und high-risk Gruppe nicht sicher nachzuweisen ist (Abbildung 12).

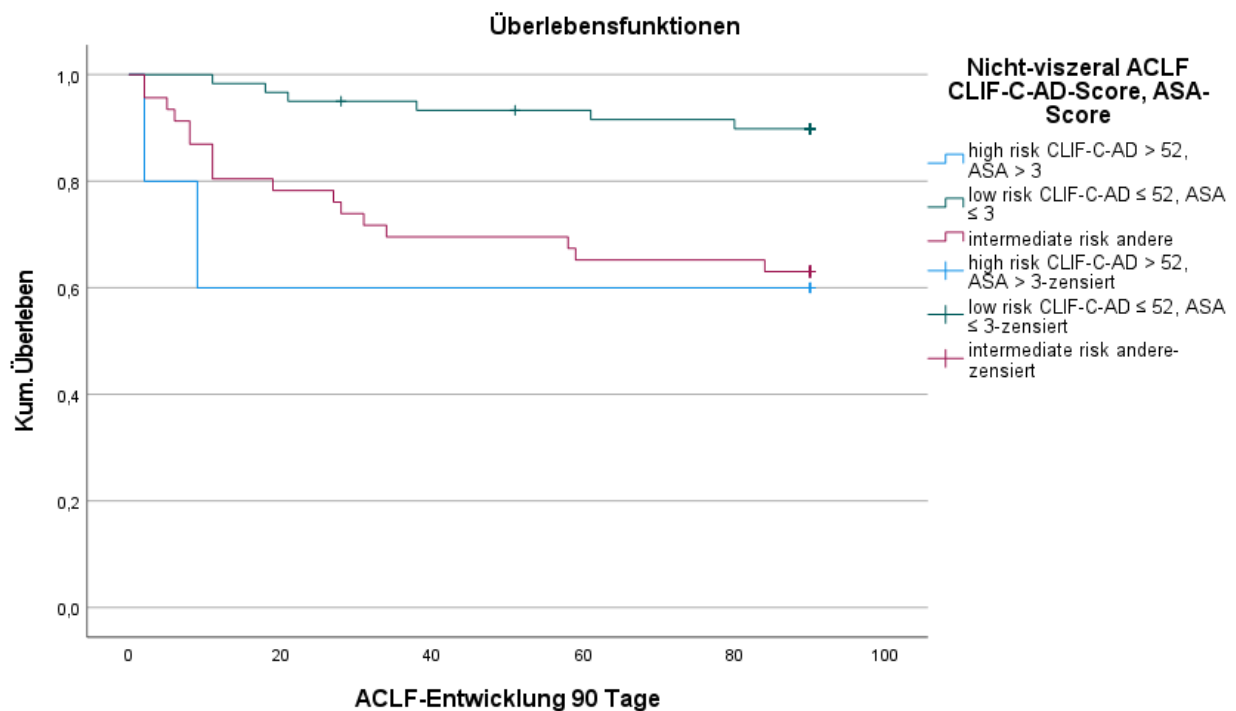


Abb. 12: ACLF 90 Tage; nicht-viszeral; high-, intermediate- und low-risk Gruppen; $p=0,002$; $n=123$

3.5.2 Viszerale Eingriffe

3.5.2.1 High-/low-risk Gruppierung bezüglich Endpunkt Mortalität

Als high-risk galten Patient*innen mit einem MELD-Score > 11 Punkten in Kombination mit einem ASA-Score > 3 Punkten. Als low-risk wurden Patient*innen bezeichnet, die im MELD-Score ≤ 11 Punkte und im ASA-Score ≤ 3 Punkte erreichten. Alle anderen Patient*innen galten als intermediate-risk. Mit einem p-Wert von < 0,001 konnte auch hier eine signifikant geringere Mortalität postoperativ in der low-risk Gruppe als in der high-risk Gruppe nachgewiesen werden (Abbildung 13).

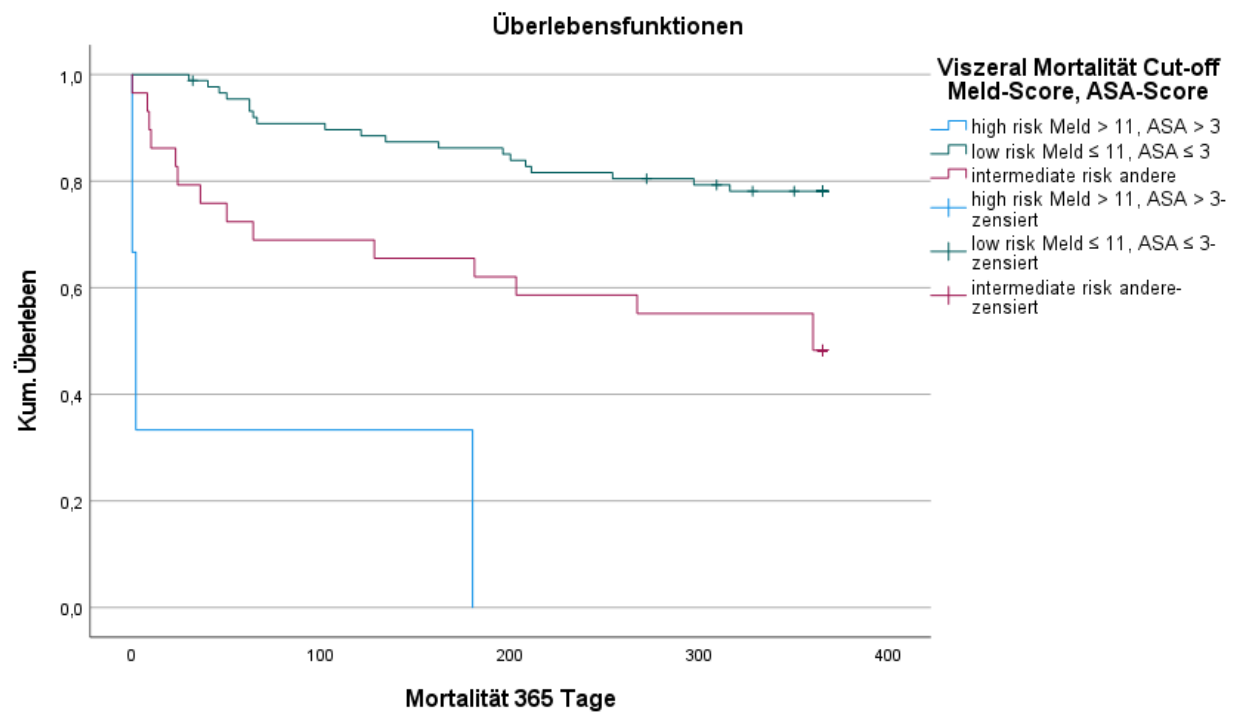


Abb. 13: Mortalität 365 Tage; viszeral; high-, intermediate- und low-risk Gruppe; $p < 0,001$; $n = 136$

4. Diskussion

4.1 Überblick

Der Kontext dieser Arbeit ist das Risiko der Sterblichkeit und der Entwicklung eines akut-auf-chronischen Leberversagens (ACLF) nach einem operativen Eingriff. In dieser Arbeit wurde insbesondere der Fokus auf die Rolle der nicht-viszeralen Operationen gesetzt, da hier bislang nur wenig Daten vorliegen. Ziel war es in dieser monozentrischen Kohorte für die klinische Praxis präoperativ aussagekräftige Prädiktoren zu untersuchen, um eine optimierte Risikostratifizierung in gut geeignete und eher ungeeignete Patient*innen für einen nicht-viszeralen operativen Eingriff vornehmen zu können.

Nicht-viszerale Eingriffe sind häufig, da z.B. Sturzereignisse mit einer anschließenden Fraktur nicht selten einer operativen Versorgung bedürfen. Dies tritt bei Patienten mit Leberzirrhose z.B. im Rahmen einer hepatischen Enzephalopathie auf (Vidal-Cevallos et al., 2022).

Eine multidisziplinäre Entscheidungsfindung sollte angestrebt werden (Ostojic et al., 2024).

Eines der initialen Hauptergebnisse der Arbeit war, dass sich hinsichtlich der Endpunkte Ein-Jahres-Mortalität und Entwicklung eines ACLF innerhalb von 90 Tagen nach jeglichem operativen Eingriff unerwarteterweise kein signifikanter Unterschied zwischen nicht-viszeralen und viszeralen Eingriffen zeigte. In der Literatur wird diskutiert, dass Patient*innen mit viszeralen Eingriffen mit anatomischer Nähe zur Leber oder an der Leber selbst postoperativ häufiger dekompensieren und versterben als Patient*innen mit nicht-viszeralen Eingriffen (Mahmud et al., 2019; Ostojic et al., 2024).

Das ACLF ist eine Komplikation der Leberzirrhose und wird durch ein auslösendes Ereignis, eine überschießende Immunreaktion im Sinne einer Inflammation und durch ein Leberzirrhose-assoziiertes Organversagen charakterisiert (Arroyo et al., 2020). Mangels einer spezifischen Therapie erfolgt diese symptomatisch bzw. supportiv, unter anderem durch die Eliminierung der möglichen Ursachen (Kabbani et al., 2021). Somit ist das ACLF

ein sehr schwerwiegendes Krankheitsbild, als Ultima Ratio ist eine Lebertransplantation die einzige kurative Option (Kabbani et al., 2021). Operative Eingriffe wurden bislang als auslösendes Ereignis für ein ACLF zwar diskutiert, jedoch bisher nicht gut untersucht (Klein et al., 2020).

Bei Patient*innen, die einen nicht-viszeralen Eingriff am Universitätsklinikum Bonn erhalten haben, war die Prognose bezüglich der oben genannten Endpunkte sogar leicht schlechter als in der Gruppe mit viszeralen Eingriffen. Als Grund hierfür ist ein Selektionsbias zu diskutieren. Patient*innen mit offenen abdominellen Eingriffen haben bekannterweise ein hohes Risiko der postoperativen Mortalität (Ostojic et al., 2024). Daher ist wahrscheinlich, dass sie, so auch in dieser Kohorte, besser selektioniert und evaluiert werden.

Zudem wurden Patient*innen mit nicht-viszeralen Eingriffen in der Kohorte der vorliegenden Arbeit häufig notfallmäßig operiert, was zum einen ohnehin mit einer schlechteren Prognose einhergeht (Ostojic et al., 2024), zum anderen werden sie dadurch wahrscheinlich nur unzureichend präoperativ evaluiert. Zusätzlich muss einschränkend gesagt werden, dass kein Matching-Verfahren zum Angleichen der klinischen Parameter zur Baseline von viszeraler und nicht-viszeraler Kohorte durchgeführt wurde, weil dies nicht im Fokus der Arbeit stand, sondern die Auswertung der nicht-viszeralen Eingriffe. Die Einteilung der nicht-viszeralen Eingriffe in der vorliegenden Studie ist zudem sehr variabel, von größeren orthopädischen Operationen bis zu kleineren oberflächlichen Eingriffen. Die Einteilung viszeral/nicht-viszeral ist keine offiziell etablierte Einteilung von operativen Eingriffen. Es wurde jedoch von dieser Einteilung in anderen Studien bzgl. der ACLF-Entstehung nach operativen Eingriffen bereits Gebrauch gemacht (Klein et al., 2020), daher wurde sich für diese Arbeit und an dieser Einteilung orientiert.

Trotz der genannten Limitationen konnten erstmalig präoperative Risikofaktoren aus etablierten und neueren leberassoziierten Scores für die jeweiligen Kohorten erarbeitet werden. Dadurch konnte ein möglicher Ansatz für die Empfehlung der Operationsfähigkeit bei nicht-viszeralen Eingriffen etabliert werden, was bislang noch kaum untersucht war. Diese Erkenntnisse sind insbesondere für den Einsatz in der klinischen Patient*innenversorgung

hilfreich. Sie dienen dem klinisch tätigen ärztlichen Personal als Hilfsmittel und Unterstützung zur vereinfachten Risikostratifizierung und Entscheidungsfindung hinsichtlich der Operabilität dieser Patient*innen. Dies gilt auch hinsichtlich der Entscheidung, ob gegebenenfalls die Verlegung mit Weiterbehandlung in einem erfahrenem Tertiärzentrum angestrebt werden sollte.

Bislang existieren kaum Literatur bzw. Empfehlungen für den Umgang mit Patient*innen mit einer Leberzirrhose, welche sich nur nicht-viszerale Eingriffen unterziehen. Studien, die sich mit Operationen bei Patient*innen mit Leberzirrhose befassen, fokussieren sich hauptsächlich auf eine definierte Operationskategorie (Mahmud et al., 2019; Wetterkamp et al., 2020) und beleuchten nicht eine größere Anzahl von nicht-viszerale Eingriffen im Vergleich zu viszerale Eingriffen (Bhangui et al., 2012). Die existierenden größeren Studien basieren zudem zum großen Teil nicht auf granulären Daten, sondern auf ICD-Codes (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) (Mahmud et al., 2021a). Die vorliegende Studie leistet daher einen ersten Beitrag zum Schließen dieser Lücke.

4.1.1 Gesamtkohorte (Leberzirrhose und ncPHT n=290)

Hinsichtlich der allgemeinen Charakteristika zur Baseline wie Alter und Geschlechtsverteilung sind die Daten kongruent zu den Angaben in der Literatur (Gu et al., 2021). Mit einem medianen Alter von 61 Jahren bei den Patient*innen mit Leberzirrhose und einem männlichen Anteil von 66,4 % ist das Kollektiv mit Leberzirrhose signifikant älter als das der ncPHT mit im Median 54 Jahren. Der erhöhte Männeranteil war aber auch bei ncPHT nachzuweisen.

Von einer nicht-zirrhosen portalen Hypertension können alle Altersgruppen betroffen sein, mit einer ungefähren Spanne von der zweiten bis fünften Lebensdekade (Chattopadhyay et al., 2012; Khanna und Sarin, 2014), womit das vorliegende Patient*innenkollektiv zum oberen Altersbereich zählt. Patient*innen mit einer ncPHT sind jünger als Erkrankte an einer Leberzirrhose und weisen eine eher ausgewogene Geschlechterverteilung auf (Gioia et al., 2018), was sich in den Daten dieser Arbeit auch nachvollziehen lässt.

In einer populationsbezogenen Beobachtungsstudie von 2005-2018 in Deutschland berichten Gu et al. 2021 von 64,8 % Männern in ihrer Leberzirrhosekohorte bei einem Alter von im Median 63-65 Jahren (Gu et al., 2021). Ähnliche Aussagen konnten auch in der CANONIC-Studie (Moreau et al., 2013) und in der PREDICT-Studie (Trebicka et al., 2021) getroffen werden.

In beiden Kohorten wurden häufiger viszerale als nicht-viszerale Eingriffe durchgeführt. Besonders auffällig ist dies jedoch bei den Patient*innen der ncPHT Kohorte, bei denen die viszerale Eingriffe einen Anteil von 83,9 % (n=26) einnehmen. Eine mögliche Erklärung wäre, dass bei der ncPHT häufiger die damit einhergehenden Komplikationen behoben und präventive Operationen aufgrund der ncPHT durchgeführt werden müssen. Dazu zählen z.B. Shunt-Operationen, Devaskularisierungen und eine Splenektomie (Chattopadhyay et al., 2012; Marti et al., 2015).

Die Überlebenszeitanalyse zeigte ein postoperativ signifikant längeres Überleben der Betroffenen von einer ncPHT als von einer Leberzirrhose.

Patient*innen mit einer ncPHT entwickeln zwar die dafür typischen Komplikationen, jedoch bei zumeist erhaltender Leberfunktion (Khanna und Sarin, 2014), wohingegen bei Leberzirrhose das postoperative Outcome maßgeblich von der Leberfunktion abhängig ist (Tait et al., 2023). In einer multizentrischen, retrospektiven Studie basierend auf Daten von der VALDIG (Vascular Liver Disease Interest Group) zeigte sich, dass bei dem Vergleich von Operationen bei Leberzirrhose und ncPHT zwar 70 % der Patient*innen mit ncPHT postoperative Komplikationen entwickelten, jedoch kein einziges Mal ein Leberversagen auftrat. Obwohl im Vergleich zur Normalbevölkerung das postoperative Mortalitätsrisiko bei einer ncPHT erhöht ist, ist die Mortalitätsrate im Gegensatz zu Patient*innen mit Leberzirrhose vermindert (Elkrief et al., 2019).

Die schlechtere Leberfunktion, die hier bei den Patient*innen mit Leberzirrhose im Gegensatz zur ncPHT gezeigt werden konnte, liegt auf der Hand und spiegelt sich in den vorliegenden Laborwerten, Scores und einer postoperativ höheren Morbidität und Mortalität wieder.

Bei einem Vergleich von 259 Patient*innen mit Leberzirrhose mit 31 Patient*innen mit einer ncPHT ist aufgrund der weit divergierenden Fallzahlen wahrscheinlich, dass es zu einer Verzerrung der statistischen Auswertung gekommen ist. Jedoch muss gesagt werden, dass bezüglich der Seltenheit der Grunderkrankung der ncPHT eine nicht unbedingt kleine Kohorte in dieser Studie dargestellt ist. Auf eine weitere Analyse wurde dennoch verzichtet, da der Fokus dieser Arbeit von Beginn an auf den Patient*innen mit Leberzirrhose gelegen hat.

4.1.2 Baselinecharakteristika der gesamten Kohorte Leberzirrhose (n=259)

Hier soll nur eine kurze Diskussion der Charakteristika der Leberzirrhosekohorte (n=259) ohne Patient*innen mit ncPHT stattfinden. Eine dezidierte Diskussion bezüglich der verschiedenen Operationsarten folgt unter Punkt 4.3.

Vorangehend wurde bereits erläutert, dass die Baselinecharakteristika hinsichtlich Alter und Geschlechterverteilung mit den Daten der Literatur übereinstimmen. Hinsichtlich der Ätiologie der Zirrhose fiel auf, dass der Hauptteil äthyltoxischer Genese war (50,6 %), darauf folgten virale (HBV, HCV) Ursachen mit 22,4 % und cholestatische Erkrankungen (4,2 %). 22,8 % wurden durch eine als „Andere“ klassifizierte Genese ausgelöst, worunter z.B. auch eine MASH-Zirrhose zählen kann, deren Prävalenz und Mortalität deutlich zugenommen hat (Sekanlou et al., 2020). Dieser Anstieg ist wahrscheinlich durch die zunehmende Adipositas und die steigende Häufigkeit eines metabolischen Syndroms zu erklären (Moon et al., 2020).

Eine Analyse für die Global Burden Of Disease Study betrachtete die Mortalität und die Ursache von Leberzirrhose in 2017 für verschiedene Kontinente. In Europa (West und Ost) begründet sich die Leberzirrhose am häufigsten in einem schädlichen Alkoholkonsumverhalten (Sekanlou et al., 2020). In einer Studie, die auch chirurgische Eingriffe im Hinblick auf die Entstehung von ACLF untersuchte, zeigten sich 52 % alkoholische, 4,98 % HCV-assoziierte und 2,85 % mit einer primär biliären Cholangitis assoziierte Leberzirrhosen (Gu et al., 2021) und damit in etwa eine ähnliche Verteilung der Ätiologie, auch wenn in der vorliegenden Arbeit ein höherer Prozentsatz an einer viralen Genese vertreten war. Alkoholkonsum und virale Hepatitiden gelten als die häufigsten Ätiologien

einer Leberzirrhose in der westlichen Welt (Schuppan und Afdhal, 2008). Es konnten in dieser Studie keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen mit nicht-viszerale und viszerale Operationen in Anbetracht der Ätiologie nachgewiesen werden ($p=0,375$).

4.2 Präoperative Risikostratifizierung Mortalität und ACLF der Leberzirrhosekohorte

Mittels uni- und multivariabler Cox-Regression wurde für drei verschiedene Scores ein signifikanter Zusammenhang für die Ein-Jahres-Mortalität und die ACLF-Entwicklung innerhalb von 90 Tagen für nicht-viszerale und viszerale Eingriffe bei Leberzirrhose nachgewiesen. Hierbei handelt es sich um den MELD-Score, den CLIF-C-AD Score und den ASA-Score.

Bei den nicht-viszerale Eingriffen zeigten sich in der univariablen Cox-Regression der MELD-, CLIF-C-AD- und ASA-Score als prädiktive Variablen der postoperativen Mortalität. In dem multivariablen Modell zeigte sich für den MELD-Score ($p=0,003$) in Kombination mit dem ASA-Score ($p=0,022$) die beste prognostische Wertigkeit für die Mortalität. Kollinearitäten vor Rechnung des Models wurden ausgeschlossen.

Hinsichtlich einer ACLF-Entwicklung zeigten sich in der multivariablen Analyse bei Patient*innen mit nicht-viszerale Eingriffen der CLIF-C-AD Score sowie der ASA-Score als unabhängige Prädiktoren. Der Unterschied zwischen den prädiktiven Scores in der Mortalität und der Entwicklung von ACLF liegt möglicherweise in der Beteiligung der systemischen Inflammation zum Operationszeitpunkt, die im CLIF-C-AD Score durch die Einbeziehung der Leukozytenzahl repräsentiert ist (Lv et al., 2022).

Die Kohorte mit alleinig den viszerale Eingriffen zeigte multivariabel für die Mortalität zusätzlich zum MELD-Score eine Signifikanz des Alters auf, was bei der nicht-viszerale Kohorte nicht von Bedeutung war. Der ASA-Score blieb nur in der univariablen Analyse signifikant. Bei der ACLF-Entwicklung zeigte sich der CLIF-C-AD Score als weniger relevant als der MELD-Score. Eine mögliche Erklärung dafür ist, dass bei der viszerale Kohorte die für das ACLF typische systemische Inflammation eine geringere Rolle spielte als

bei der nicht-viszeralen Kohorte. Z.B. wurden viszeral nur 17,6 % vs. 35,8 % Notfalloperationen und nur 5,1 % vs. 33,3 % Operationen zur Infektsanierung durchgeführt.

4.2.1 ASA-Score

Der ASA-Score als Marker für Komorbiditäten eignet sich für die Einschätzung der Kurzzeitmortalität (7 Tage) (Teh et al., 2007). Allerdings wurde der ASA-Score nicht explizit für Operationen bei Leberzirrhose konzipiert und erreicht hier seine Limitationen (Wong und Mahmud, 2020). In dieser Arbeit testeten wir den ASA-Score daher immer in Zusammenhang mit einem leberspezifischen Score.

Im Setting der Leberzirrhose zeigten sich in der Literatur signifikante Unterschiede bei dem Vergleich von Patient*innen mit einem ASA-Score größer oder kleiner 3 (Teh et al., 2007). In einem Review, welcher 100 Patient*innen mit Leberzirrhose retrospektiv analysierte, konnte ein ASA-Score von > 3 Punkten als prognostisch ungünstig bei Abdominaloperationen angesehen werden (Telem et al., 2010). Auch die Gefahr einer postoperativen Dekompensation stieg mit einer Erhöhung der ASA-Klasse an (Mahmud et al., 2022). Der in der vorliegenden Arbeit ermittelte Grenzwert für den ASA-Score lag bei nicht-viszeralen Eingriffen und bei viszeralen Eingriffen sowohl bei der Sterblichkeit als auch für die Entwicklung eines ACLF bei > 3 und zeigt sich daher konkordant zu den in der Literatur postulierten Grenzwerten. Grundsätzlich ist als Limitation zu nennen, dass eine kompensierte Leberzirrhose als ASA 3 eingeschätzt wird (Teh et al., 2007) und eine dekompenzierte Leberzirrhose als ASA 4 (Morris et al., 2023). Der Unterschied in der Prognose würde auf der Hand liegen, jedoch wurde seine additive Wirkung mit den anderen Scores noch nicht gezeigt.

4.2.2 MELD-Score

Der Einsatz des MELD- sowie des CTP-Scores als Prädiktoren bei operativen Eingriffen wird in der Literatur divergent diskutiert. Es herrscht Uneinigkeit, welcher Score überlegen ist und daher vornehmlich eingesetzt werden sollte (Wong und Mahmud, 2020). Die Kurzzeitmortalität scheint mit dem MELD-Score gut abgebildet werden zu können (Ruf et al.,

2022). In einer Publikation einer großen, bedeutsamen retrospektiven Studie mit 772 Patient*innen von Teh et al. von 2007, in die neben viszeralen auch nicht-viszerale Eingriffe (Orthopädie, Herz) eingingen, zeigten das Alter (> 70 Jahre) sowie unter den leberspezifischen Scores vor allem der MELD-Score einen unabhängigen Einfluss auf die Mortalität (Teh et al., 2007).

In der vorliegenden Studie setzte sich der MELD-Score in der statistischen Analyse gegen den CTP-Score hinsichtlich der Mortalität in der nicht-viszeralen und viszeralen Kohorte und zusätzlich für die ACLF-Entstehung bei den viszeralen Eingriffen gegen den CTP-Score durch, was somit grundsätzlich die aktuelle Datenlage unterstreicht.

Allerdings muss gesagt werden, dass diverse Publikationen, die alle chirurgischen Eingriffe im Allgemeinen betrachten, zu verschiedenen Grenzwerten der Scores kommen. Dies ist wahrscheinlich durch die Vielzahl an möglichen Eingriffstypen mit unterschiedlichem Operationsausmaß und durch die Heterogenität der durchgeführten Studien bedingt (Ostojic et al., 2024).

Generelle Annahmen sind, dass ein MELD-Score < 10 Punkte mit einem niedrigen perioperativen Risiko einhergeht. Hingegen wird ein MELD-Score > 15 Punkten als Kontraindikation für eine Operation angesehen. Bei allen Werten dazwischen wird eine strenge präoperative Risikoevaluation propagiert (Santos-Sánchez, 2018). In einem Review wurde ein MELD-Score bei allen chirurgischen Eingriffen von > 20 Punkten als high-risk Konstellation für ein negatives Outcome festgehalten, wohingegen Werte unter 16 Punkten eher mit einem niedrigeren Risiko vergesellschaftet waren (Northup et al., 2019). Ab 8 Punkten wird eine Linearität zwischen Mortalitätsrisiko und MELD-Score beschrieben (Newman et al., 2020). Auch bei nicht-hepatischen Operationen kann der MELD-Score als Mortalitätsprädiktor angenommen werden (Morris et al., 2023). Es wurde beschrieben, dass der Anstieg um einen Punkt im MELD-Score bei Werten unter 20 Punkten zu einer einprozentigen Steigerung der Mortalität führt, bei Werten über 20 Punkten sind es 2 % (Bhangui et al., 2012). Die für intraabdominelle Operationen detektierten Grenzwerte für den MELD-Score lagen in anderen Arbeiten bei ≥ 8 Punkten bei Cholezystektomien ($n=33$) (Perkins et al., 2004) und bei ≥ 14 Punkten im Allgemeinen ($n=53$) (Befeler et al.,

2005). Generell schwanken die in der Literatur angegebenen cut-offs stark (Abbas et al., 2017).

Für nicht-viszerale Eingriffe existieren weniger zusammengefasste Daten hinsichtlich der präoperativen Risikobewertung. Bei elektiven orthopädischen Gelenkersatzeingriffen wurde ein MELD-Score ≥ 10 Punkten mit einem komplikationsträchtigen oder sogar tödlichen postoperativen Verlauf beschrieben (Tiberi et al., 2014).

In dem Kollektiv dieser Dissertationsarbeit konnte für die nicht-viszerale Eingriffe für die postoperative Mortalität ein präoperativer MELD-Score von > 14 Punkten als Grenzwert definiert werden. Für die viszerale Eingriffe errechnete sich ein cut-off im MELD-Score von > 11 Punkten für die Mortalität und > 9 Punkten für die ACLF-Entwicklung. Die für die vorliegende Kohorte errechneten Grenzwerte für nicht-viszerale und viszerale Operationen liegen damit in der Größenordnung der in der Literatur vorbeschriebenen Werte und unterstreichen damit die Robustheit der hier vorliegenden Daten. Zudem liegt der MELD-Grenzwert für die postoperative Mortalität mit 14 relativ hoch. Dies unterstreicht, dass bei nicht-viszerale Eingriffen ein Eingriff grundsätzlich in höheren MELD-Bereichen möglich scheint als bei viszerale Eingriffen.

4.2.3 CLIF-C-AD Score

Der CLIF-C-AD Score wurde im Jahr 2015 für Patient*innen mit Leberzirrhose, die im Krankenhaus mit einer akuten Dekompensation aufgenommen werden, aber kein ACLF haben, zur Mortalitätsprognose entwickelt (Jalan et al., 2015). Bisher konnte ihm als Marker, der wichtige Prädiktoren wie Alter und systemische Inflammation enthält, eine bessere Voraussagekraft als den häufiger genutzten MELD- und CTP-Scores hinsichtlich der Mortalität nachgewiesen werden (Shi et al., 2017). Auch im Setting einer potentiell notwendigen TIPS-Implantation ist der CLIF-C-AD Score als prognostischer Parameter schon als sinnvoll eingestuft worden (Lv et al., 2022; Sturm et al., 2021).

Der CLIF-C-AD Score eignete sich in der nicht-viszerale Gruppe der vorliegenden Kohorte als ein prädiktiver Marker für die Entwicklung von ACLF. Der cut-off Wert mit hohem Risiko der Entwicklung von ACLF lag bei > 52 Punkten.

Bis vor kurzem war der CLIF-C-AD Score jedoch nicht im Kontext von chirurgischen Eingriffen untersucht. Einen Anfang hierzu machte jedoch die retrospektive, monozentrische Studie von Chang et al. aus 2021. Dabei wurde die postoperative Entwicklung eines ACLF in der elektiven Operationssituation im Vergleich zu einer TIPS-Anlage bei 190 Patient*innen in Abhängigkeit vom präoperativen CLIF-C-AD Score mit dem Ziel, den chirurgischen Eingriff als auslösendes Event für ein ACLF zu untersuchen, beleuchtet. Es zeigte sich, dass ein CLIF-C-AD Score von > 50 Punkten mit der Entwicklung von ACLF und der Langzeitmortalität innerhalb eines Jahres assoziiert ist und, dass bei diesen Eingriffen elektive Operationen gut diskutiert und ggfs. von ihnen abgesehen werden sollte (Chang et al., 2021a). Somit weist die hier vorliegende Studie ähnliche Grenzwerte für die ACLF-Entwicklung für nicht-viszerale Eingriffe nach.

Eine retrospektiven Single-Center Studie, die sich mit dem Einfluss einer präoperativen TIPS-Anlage auf das postoperative Outcome auseinandersetzte, erhob einen Grenzwert von > 45 Punkten im CLIF-C-AD Score bezüglich der ACLF-Entwicklung und des Überlebens insbesondere bei viszeralen Eingriffen (Chang et al., 2022). Möglicherweise ergibt sich in dem vorliegenden Kollektiv ein höherer Grenzwert, da in der Studie von Chang et al. aus 2022 eine gematchte Kohorte vorlag und bei elektiven Eingriffen die Leberfunktion präoperativ grundsätzlich besser war.

4.2.4 Kernaussage

Eine der Hauptaussagen der vorliegenden Arbeit ist, dass durch die Kombination der Grenzwerte für MELD- oder CLIF-C-AD- und ASA-Score distinkte Risikoprofile abgeleitet werden können, siehe Punkt 3.5 ff.

Dies ist insbesondere für den klinischen Alltag zur präoperativen Risikostratifizierung relevant, um mit einfachen klinischen Mitteln eine erste Einschätzung über die Operationsfähigkeit der Patient*innen geben zu können. Präsentieren sich die Patient*innen im low-risk Risikoprofil (nicht-viszeral ACLF: CLIF-C-AD-Score ≤ 52 Punkte und ASA-Score ≤ 3 Punkte; nicht-viszeral Mortalität: ASA-Score ≤ 3 Punkte und MELD-Score ≤ 14 Punkte; viszeral Mortalität: MELD-Score ≤ 11 Punkte und ASA-Score ≤ 3 Punkte) so ist der Eingriff

mit hoher Wahrscheinlichkeit mit wenig Komplikationen durchführbar, wohingegen bei einem high-risk Risikoprofil (nicht-viszeral ACLF: CLIF-C-AD-Score > 52 Punkte und ASA-Score > 3 Punkte; nicht-viszeral Mortalität: MELD-Score > 14 Punkte und ASA-Score > 3 Punkte; viszeral Mortalität: MELD-Score > 11 Punkte und ASA-Score > 3 Punkte) insbesondere von elektiven, ggf. vermeidbaren Operationen, abgesehen werden sollte. Patient*innen mit einem intermediate-risk Profil (weder high- noch low-risk) sollten unbedingt interdisziplinär besprochen werden. Dann kann eine Operabilität unter Abwägung oder ggf. Optimierung verschiedener anderer Risikofaktoren diskutiert werden. Dazu gehört z.B. die präoperative Optimierung der Gerinnung, ausreichende Nutrition mit Proteinen, Optimierung des Volumenstatus ggf. durch Parazentese, eine Albuminsubstitution, eine prophylaktische Antibiotikagabe bei einem Zustand nach SBP, der Einsatz nicht-selektiver Betablocker bei portaler Hypertension und die Diskussion der Möglichkeit eines TIPS, falls Komplikationen vorliegen (Ostojic et al., 2024) (Abbildung 14,15).

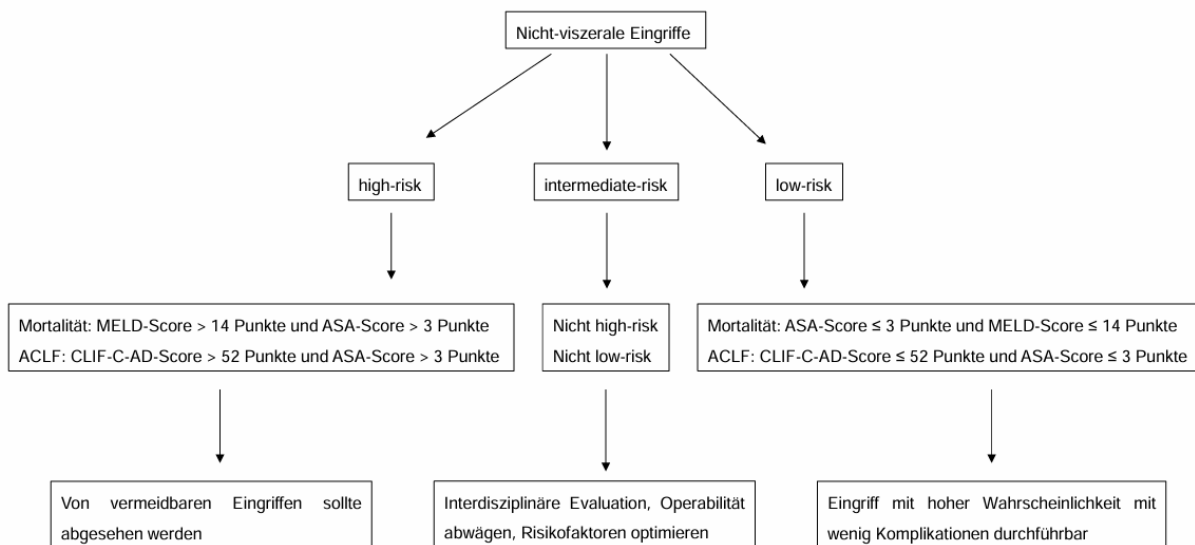


Abb. 14: Nicht-viszerale Eingriffe, Risikogruppen und Handlungsempfehlungen

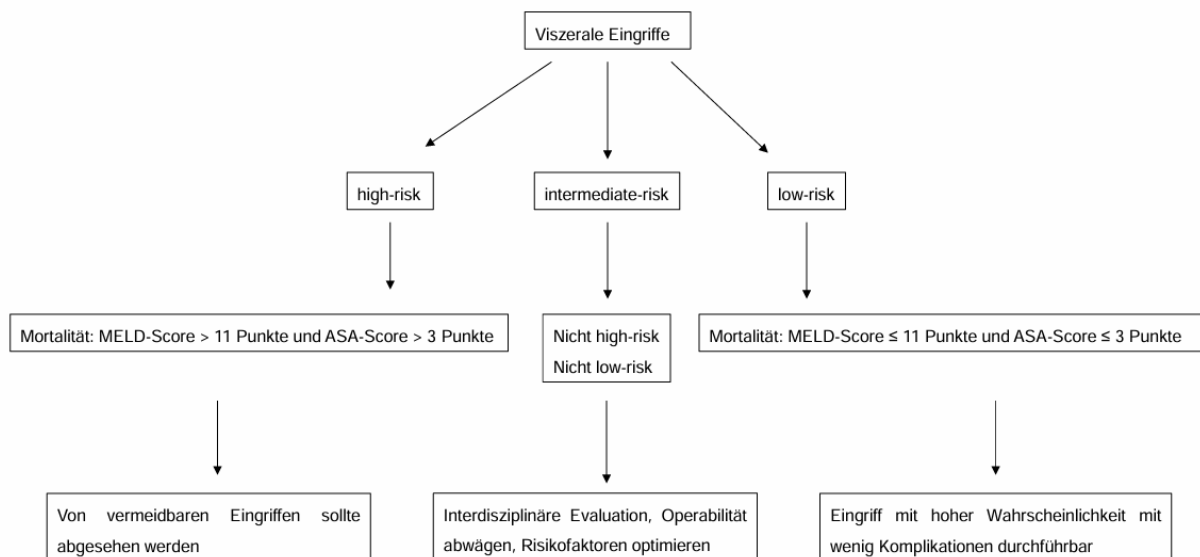


Abb. 15: Viszerale Eingriffe, Risikogruppen und Handlungsempfehlungen

4.3 Operationen in der Kohorte mit Leberzirrhose

Operationen bei Leberzirrhose sind mit einem erhöhten Mortalitäts- und Komplikationsrisiko verbunden (Friedman, 2010). Sie gelten in der Gesamtheit als Ursache für eine erhöhte Mortalität (Pantea et al., 2021) und der Entwicklung eines ACLFs (Chang et al., 2021a). Daher sind eine gute Risikoeinschätzung, Optimierung der Leberfunktion und Wissen über bereits bestehende Dekompensationen unerlässlich (Abbas et al., 2017).

Von den vielen Faktoren, die das postoperative Outcome beeinflussen, wird bislang die Leberfunktion als maßgeblich angesehen (Northup et al., 2019). Die Langzeitmortalität wird nicht durch die Operationsart bestimmt (Teh et al., 2007), sondern mit abnehmender Leberfunktion kommt es zu einem Anstieg der Sterblichkeit (Mahmud et al., 2019). In einer Analyse aus dem Jahr 2021 zeigte sich dies auch für die Entwicklung von ACLF (Chang et al., 2021a). Die Schwere der Leberdysfunktion hat den höchsten Einfluss auf die postoperativen Geschehnisse (Kaltenbach und Mahmud, 2023).

Ähnliche Observationen konnten auch in der vorliegenden Studie festgestellt werden, da dem MELD-Score und dem CLIF-C-AD Score, beide als Korrelate der Leberfunktion, ein signifikanter Einfluss auf die Mortalität und ACLF-Entwicklung nachgewiesen werden

konnten, wohingegen die Operationsart keinen Unterschied zu machen schien. Eventuell hat die Leberfunktion einen so entscheidend größeren Einfluss auf die Endpunkte, dass die Operationsart im Vergleich irrelevanter wird.

Operationskategorien scheinen zudem insgesamt einen wichtigen Einfluss zu haben. In dem kürzlich etablierten VOCAL-Penn Modell wurden Operationskategorien als Prädiktor für das postoperative Überleben identifiziert und der Score auf sechs verschiedenen Operationstypen aufgebaut. Thorakale/herzchirurgische Eingriffe hatten ein bis zu sechsfach erhöhtes Risiko eines postoperativen Todes als minimal-invasiv durchgeführte Abdominaloperationen (Mahmud et al., 2021a). In Zahlen ausgedrückt konnte folgendes festgestellt werden: Große Eingriffe des Bauchraumes besaßen die höchste Mortalität mit 13,4 %, darauf folgten kardiovaskuläre Eingriffe (8,7 %) und die niedrigste Mortalität erreichten orthopädische Operationen (1,5 %) (Mahmud et al., 2019). Hepatische Resektionen bedingen die höchste Mortalität (Morris et al., 2023). Insgesamt waren nicht-viszerale Operationen somit bezüglich der Mortalität prognostisch günstiger als viszerale Eingriffe. In der vorliegenden Kohorte wird dies nicht bestätigt. Dies könnte an den Limitationen der vorliegenden single-center Studie mit kleinerer Fallzahl liegen und, dass daher die Bandbreite der nicht-viszeralen Operationen in der vorliegenden Kohorte größer war. Dies kann aber gleichzeitig als Stärke gesehen werden, da gezeigt werden konnte, dass nicht-viszerale Eingriffe hinsichtlich der Mortalität bis zu einem höheren MELD-Score als viszerale Eingriffe durchgeführt werden können.

Auch wenn die wichtigsten Hauptauslöser für ein ACLF definiert wurden (Hernaez et al., 2017; Trebicka et al., 2021), ist die Bedeutung eines ACLF in Kombination mit Operationen bisher nicht gut beschrieben. Fest steht jedoch, dass chirurgische Eingriffe eine entscheidende Rolle bei der Entwicklung eines ACLFs spielen und sogar der Auslöser sein können (Chang et al., 2022).

Dabei dominiert die unmittelbare Entwicklung eines postoperativen ACLFs als unabhängiger Marker die Mortalität in der nicht-viszeralen sowie in der viszeralen Kohorte. Dies liegt höchstwahrscheinlich an dem Organversagen und der hohen Kurzzeitmortalität, die das Syndrom mit sich bringt (Chang et al., 2022). Eine hohe Ein-Jahres Mortalität bei Patient*innen, die postoperativ ein ACLF entwickeln, wurde gezeigt (Klein et al., 2020).

In dieser Arbeit von Klein et al. wurde gezeigt, dass die Operationsart zwar keinen Unterschied im Hinblick auf die Ein-Jahres-Mortalität, sehr wohl insgesamt allerdings auf die Entwicklung eines ACLFs hatte. So entwickelten 17 % der Patient*innen mit nicht-viszerale Eingriffen ein ACLF im Vergleich zu 22 % bei viszeralen Eingriffen mit Leberinvolvierung und 35 % bei abdominalen Prozeduren ohne Leberbeteiligung (Klein et al., 2020). In eine weiteren retrospektiven Fall-Kontroll-Studie, die sich mit Operationen von 2007-2017 bei nicht-alkoholischer Zirrhose beschäftigt hat, konnten 115.512 Patient*innen mit Zirrhose eingeschlossen werden, von denen 19.493 Patient*innen eine Operation erhielten. Viszerale Operationen wie eine Gastrektomie oder Kolektomie gingen mit einer erhöhten Rate an Dekompensationen einher, insbesondere im Vergleich zu nicht-viszerale Operationen wie der Ersatz der Aortenklappe oder einer Knie-Prothese (Tait et al., 2023). Ob diese Dekompensationen in ein ACLF übergingen, wurde jedoch nicht berichtet, vermutlich, weil das Syndrom in der Zeitspanne der Datenerhebung noch nicht final etabliert war. Auch in einem Kollektiv von Patient*innen ohne Leberzirrhose zeigten viszerale Eingriffe mehr postoperative Komplikationen und eine höhere Mortalität als nicht-viszerale Eingriffe (Gawria et al., 2022).

4.3.1 Weitere Erkenntnisse zu nicht-viszerale vs. viszeralen Operationen

In dem vorliegenden Kollektiv konnte bei Patient*innen mit nicht-viszerale Eingriffen ein signifikant häufigeres Vorkommen von Infektionen zur Baseline (41,5 %) und daher auch für Operationen zur Infektsanierung (33,3 %) im Vergleich zu viszeralen Operationen (Infektion 19,9 %, Sanierung 5,1 %) nachgewiesen werden. Des Weiteren ist bei orthopädischen Operationen (Knie- und Hüft-Prothesen) das postoperative Risiko für Infektionen erhöht (Morris et al., 2023). In einer großen retrospektiven multizentrischen Studie mit 221.113 Patient*innen aus 79 deutschen Krankenhäusern wurde das Auftreten von Infektionen des Operationsgebietes (SSI) untersucht. SSIs bei der elektiven Implantation einer Prothese liegen bei bis zu 30 %. Schwere Infektionen liegen bei möglichen Revisionsoperationen vor. Auch haben kardiale Eingriffe im Vergleich zu Resektionen am Gastrointestinaltrakt ein höheres Infektionsrisiko des Operationsgebietes. Somit ist das Operationsgebiet ein entscheidender Faktor für Entwicklung einer SSI (Eckmann et al., 2022). Möglicherweise erreicht die nicht-viszerale Kohorte daher hinsichtlich des Überlebens und der

ACLF-Entwicklung mit der viszerale Kohorte ähnliche Ergebnisse, da Infektionen vor allem bei Patient*innen mit Leberzirrhose eine sehr schlechte Prognose haben (Olson et al., 2011) und viszerale Eingriffe häufiger mit erhöhter Mortalität und Dekompensation assoziiert sind (Klein et al., 2020; Mahmud et al., 2019).

Hinsichtlich der Dringlichkeit eines operativen Eingriffes, elektiv oder notfallmäßig, fällt auf, dass die nicht-viszerale Kohorte mit 35,8 % Notfällen und 64,2 % elektiven Eingriffen einen signifikant höheren Anteil an Notfällen hat als die viszerale Kohorte mit 17,6 %. Interessanterweise zeigte sich in der multivariaten Cox-Regression jedoch nur für die viszerale Gruppe ein signifikanter Einfluss der Dringlichkeit auf die ACLF-Entwicklung. Dies ist insofern interessant, dass Notfalleingriffe mindestens mit einer Verdopplung der Mortalität einhergehen (Kaltenbach und Mahmud, 2023) und somit eigentlich insbesondere in der nicht-viszerale Kohorte ein schlechtes Outcome bedingen sollten. Möglicherweise ist die schlechte Leberfunktion bei nicht-viszerale Operationen in der Kohorte jedoch relevanter für die Endpunkte als der Einfluss der Dringlichkeit. Zudem kann unter Umständen durch einen Notfalleingriff ein klinisches Problem schnell beseitigt werden.

Aszites ist die häufigste postoperative Komplikation, die bei 23 % der Fälle bei nicht-hepatischen Operationen auftritt (Sabbagh et al., 2014). In der nicht-viszerale Kohorte konnten ähnliche Werte (29,3 %) ermittelt werden. In der viszerale Kohorte sind mit 48,5 % signifikant mehr Patient*innen postoperativ davon betroffen. Dies liegt möglicherweise daran, dass auch hepatische Operationen wie Hepatektomien mit in das Kollektiv eingegangen sind. Eingriffe an der Leber können bekanntermaßen häufiger zu einer hepatischen Dekompensation führen (Chan et al., 2020; Søreide und Deshpande, 2021). In beiden Kohorten war ein postoperativer Aszites univariat mit einer erhöhten ACLF-Entwicklung und Mortalität vergesellschaftet.

4.4 Stärken und Limitationen

Die Stärken dieser Studie liegen in der hohen Fallzahl im Vergleich zu anderen existierenden monozentrischen Studien und den detaillierten Daten der eingeflossenen Patient*innen mit n=290 in der Gesamtkohorte bzw. n=259 in der Operationskohorte nur mit

Leberzirrhose ohne ncPHT. Statistische Fehler auf Grund einer zu geringen Fallzahl werden somit minimiert. Die Datenqualität war sehr gut. ACLF zu charakterisieren ist nicht einfach und verlangt eine hohe Datendichte und Vier-Augen Prinzip bei der Bewertung, was kontinuierlich durchgeführt wurde.

Außerdem konnte über einen Zeitraum von mindestens einem Jahr eine suffiziente Nachdokumentation des Outcomes der Patient*innen gewährleistet werden, wodurch kurz- sowie langfristige postoperative Folgen detektiert werden konnten. Das gesamte Spektrum der Erkrankten an einer Leberzirrhose wurde abgebildet, da bei der Datenerhebung kein Unterschied hinsichtlich Kompensation/Dekompensation der Leberfunktion, Ätiologie der Erkrankung etc. gemacht wurde.

Trotz der Stärken weist diese Studie Limitationen auf.

Aufgrund ihres retrospektiven Designs kommt es bei der Datenerhebung zu Einschränkungen, da eine Abhängigkeit von möglichst präzise angelegten Krankenakten besteht. Im hektischen klinischen Alltag und mit wechselnden behandelnden Ärzt*innen kann dies nicht immer gewährleistet werden. Insbesondere bei einem interdisziplinären Thema wie der Kombination eines internistischen Krankheitsbildes (Leberzirrhose) mit den diversen chirurgischen Disziplinen und Eingriffen, muss der unterschiedliche Fokus der Behandler*innen auf die Kranken berücksichtigt werden. Dennoch wurde durch eine genaue Durchsicht der zur Verfügung stehenden Patient*innenakten und der Supervision der für die Arbeit ausgewählten Patient*innen durch fachkundiges ärztliches Personal ermöglicht, eine weitestgehend vollständige und fundierte Datenlage zu präsentieren.

Darüber hinaus wurde nur ein relativ kurzer Zeitraum von 2016-2020 untersucht. Weitere Studien sollten zusätzlich einen zeitlichen Trend bezüglich der Outcomes beachten. Darüber hinaus sind nur Patient*innen des Universitätsklinikums Bonn (monozentrisch) in diese Studie eingegangen. Die hier vorliegenden Ergebnisse sind daher nicht generalisierbar und müssten in einem unabhängigen Patient*innenkollektiv überprüft werden, um eine allgemeingültige Aussage treffen zu können.

In die Kohorte der nicht-viszeralen Patient*innen gingen hauptsächlich orthopädisch/unfallchirurgische, urologische und vaskuläre Eingriffe ein. Ein Mangel an der dezidierten Bewertung des Einflusses von herz- und neurochirurgischen Eingriffen auf das Outcome bei nicht-viszeralen Patient*innen ist imminent. Eine Einteilung von nicht-viszeralen Operationen in kleine, gering traumatische Operationen, und große, stark traumatische Eingriffe, könnte in anderen Studiensettings noch beleuchtet werden.

4.5 Ausblick

Bereits bekannt ist, dass Patient*innen mit einer Leberzirrhose einem höheren operationsassoziierten Risiko ausgesetzt sind als diejenigen in der Normalbevölkerung (Kaltenbach und Mahmud, 2023). Dennoch bleibt das perioperative Risiko in Abhängigkeit von der Art des Eingriffes aufgrund der Vielzahl an chirurgischen Eingriffen noch unbekannt, wobei bereits Unterschiede je nach Operationsart festgestellt werden konnten (Mahmud et al., 2019). Eine gute präoperative Evaluation für Patient*innen sollte daher durchgeführt werden (Ostojic et al., 2024).

Im Hinblick darauf wäre zusätzlich die weitere Erforschung des Effekts von einer präoperativen TIPS-Versorgung bei nicht-viszeralen Eingriffen hinsichtlich der postoperativen Mortalität und ACLF-Entwicklung interessant. Für viszerale Operationen konnte bereits ein positiver Effekt auf eine ACLF-Entstehung beobachtet werden (Chang et al., 2022). Bei extrahepatischen Eingriffen konnte zudem gezeigt werden, dass ein erhöhter Portalvenendruck mit einer erhöhten Mortalität einhergeht (Reverter et al., 2019).

Insgesamt wäre für diese Patient*innen ein individualisiertes Konzept mit Abwägung des Für und Wider vor einer Operation im interdisziplinären Austausch sehr wichtig (Gilbert-Kawai et al., 2022).

Weitere intensive Forschung auf dem Gebiet der Leberzirrhose in Kombination mit Operationen könnte zukünftig weiter Licht ins Dunkel bringen und dadurch eine bessere klinische Patient*innenversorgung hinsichtlich der Abwägung der Operabilität und präoperativer Optimierungen ermöglichen.

5. Zusammenfassung

Die Leberzirrhose ist eine schwerwiegende Erkrankung mit einer hohen Inzidenz, Morbidität und Mortalität. Durch Fortschritte in der Medizin ist es Betroffenen möglich, länger zu leben, wodurch unter anderem die Notwendigkeit für Operationen stetig steigt. Den Operationen wiederum wird, insbesondere bei einer eingeschränkten Leberfunktion, ein starker Einfluss auf die perioperative Entwicklung eines ACLFs und der Mortalität zugesprochen. Daher ist die Fragestellung, welcher Patient oder welche Patientin sich gut für eine Operation eignet, oder nicht eignet, klinisch relevant und bedeutsam.

In dieser Dissertationsarbeit wurden retrospektiv 290 Patient*innen mit einer Leberzirrhose oder ncPHT, die im Zeitraum von 2016-2020 eine Operation am Universitätsklinikum Bonn erhalten haben, hinsichtlich der Endpunkte Ein-Jahres-Mortalität und Entwicklung von postoperativem ACLF innerhalb von 90 Tagen untersucht. Eine dezidierte Analyse der Patient*innen mit Leberzirrhose (n=259) ist durch die Einteilung in eine Kohorte mit 123 nicht-viszerale und 136 viszerale Operationen ermöglicht worden.

Patient*innen mit nicht-viszerale Eingriffen und viszerale Eingriffen hatten eine vergleichbare postoperative Mortalität und ACLF-Entwicklung. Ein möglicher Grund hierfür ist, dass Patient*innen mit viszerale Operationen aufgrund der anatomischen Nähe des Operationsgebietes zur Leber präoperativ sorgfältiger evaluiert werden als Patient*innen mit nicht-viszerale Eingriffen. Zudem ist die Datenlage für nicht-viszerale Eingriffe mit klinischen Handlungsempfehlungen deutlich geringer als für viszerale Eingriffe. Eine interdisziplinäre Zusammenarbeit scheint hier daher von größter Wichtigkeit, da jeder Fachbereich wertvolle Expertise besitzt.

Erstmalig konnte aus den Kohorten ein möglicherweise klinisch gut anwendbares Werkzeug zur Risikostratifizierung für ein postoperativ neu auftretendes ACLF und der postoperativen Mortalität für nicht-viszerale und viszerale Eingriffe bei Patient*innen mit Leberzirrhose in der klinischen Praxis ermittelt werden. Dies besteht in Grenzwerten für eine Kombination aus MELD-Score oder CLIF-C-AD Score und ASA-Score. Diese Prädiktoren

wurden erstmalig in dieser Arbeit in Kombination als unabhängige Parameter beschrieben und daraus ein Risikomodell errechnet.

Diese Grenzwerte können als klinisches Werkzeug bei der Entscheidungsfindung, eine Patientin oder einen Patienten zu operieren, oder präoperativ ggf. zu optimieren, eine Rolle spielen. Dies ist insbesondere bei nicht-viszerale Eingriffen in dieser Arbeit beleuchtet worden. Bei Patient*innen mit einem nicht-viszerale Eingriff und einem niedrigen Risikoprofil (ACLF: CLIF-C-AD-Score ≤ 52 Punkte und ASA-Score ≤ 3 Punkte; Mortalität: MELD-Score ≤ 14 Punkte und ASA-Score ≤ 3 Punkte) kann ein operativer Eingriff wahrscheinlich gut durchgeführt werden. Bei Patient*innen mit einem nicht-viszerale Eingriff und einer high-risk Konstellation (ACLF: CLIF-C-AD Score > 52 Punkte und ASA-Score > 3 ; Mortalität: MELD-Score > 14 Punkte und ASA-Score > 3) sollte die Operationsindikation sehr genau überprüft werden. Bei nicht-viszerale Eingriffen im Intermediärrisiko bei der präoperativen Risikostratifizierung wäre es zu empfehlen, im multidisziplinären Team zu prüfen, ob die Verbesserung der Leberfunktion und der klinischen Ausgangssituation zum Erreichen der Operationsfähigkeit möglich ist.

Weitere Studien, insbesondere prospektiver Natur, sind notwendig, um diese Ergebnisse zu konsolidieren.

6. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Modell für das perioperative Risiko bei Leberzirrhose, vom Englischen ins Deutsche übersetzt, angelehnt an Assessing the risk of surgery in patients with cirrhosis (Kaltenbach und Mahmud, 2023)	26
Abbildung 2: Übersicht der Einschlussgründe	40
Abbildung 3: Übersicht der Ausschlussgründe	40
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Graphik; 365 Tage Mortalität; Gesamtkohorte; n=290; p=0,025	46
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Graphik; 365 Tage Mortalität; nicht-viszeral vs. viszeral; n=259; p=0,400	50
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Graphik; 90 Tage ACLF-Entwicklung; nicht-viszeral vs. viszeral; n=259; p=0,224	51
Abbildung 7: ROC-Kurve; Mortalität 365 Tage; MELD-Score; nicht-viszeral; p=0,001; AUROC 0,687; n=123	61
Abbildung 8: ROC-Kurve; ACLF 90 Tage; CLIF-C-AD Score; nicht-viszeral; p=0,001; AUROC 0,735; n=123	62
Abbildung 9: ROC-Kurve; Mortalität 365 Tage; MELD-Score; viszeral; p<0,001; AUROC 0,661; n=136	63
Abbildung 10: ROC-Kurve; ACLF 90 Tage; MELD-Score; viszeral; p=0,007; AUROC 0,687; n=136	63
Abbildung 11: Mortalität 365 Tage; nicht-viszeral; high-, intermediate- und low-risk Gruppen; p<0,001; n=123	65
Abbildung 12: ACLF 90 Tage; nicht-viszeral; high-, intermediate- und low-risk Gruppen; p=0,002; n=123	66
Abbildung 13: Mortalität 365 Tage; viszeral; high-, intermediate- und low-risk Gruppe; p<0,001; n=136	67
Abbildung 14: Nicht-viszerale Eingriffe, Risikogruppen und Handlungsempfehlungen	78
Abbildung 15: Viszerale Eingriffe, Risikogruppen und Handlungsempfehlungen	79

7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: European Association for the Study of the Liver–Chronic Liver Failure Consortium organ-failure score, vom Englischen ins Deutsche übersetzt, angelehnt an Acute-on chronic liver failure (Arroyo et al., 2020)	18
Tabelle 2: ASA-Score, vom Englischen ins Deutsche übersetzt, angelehnt an The Evolution, Current Value, and Future of the American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification System (Horvath et al., 2021)	28
Tabelle 3: Übersicht der Schlagworte des Screenings	35
Tabelle 4: Übersicht der nicht-viszerale Operationen	39
Tabelle 5: Deskriptive Statistik, Allgemeine Daten der Patient*innen mit Leberzirrhose und ncPHT, n=290	45
Tabelle 6: Deskriptive Statistik, Allgemeine Parameter der Patient*innen mit Leberzirrhose und viszerale sowie nicht-viszerale Eingriffen, n=259	49
Tabelle 7: Cox Regression; Prädiktoren der Mortalität 356 Tage postoperativ; Kohorte Leberzirrhose; nicht-viszerale Eingriffe, n=123	53
Tabelle 8: Cox Regression, Prädiktoren Entstehung ACLF 90 Tage postoperativ; Kohorte Leberzirrhose; nicht-viszerale Eingriffe, n=123	55
Tabelle 9: Cox Regression, Prädiktoren Mortalität 365 Tage postoperativ; Kohorte Leberzirrhose; viszerale Eingriffe, n=136	57
Tabelle 10: Cox Regression, Prädiktoren ACLF 90 Tage postoperativ; Kohorte Leberzirrhose; viszerale Eingriffe, n=136	59

8. Literaturverzeichnis

Abbas N, Fallowfield J, Patch D, Stanley AJ, Mookerjee R, Tsochatzis E, Leithead JA, Hayes P, Chauhan A, Sharma V, Rajoriya N, Bach S, Faulkner T, Tripathi D. Guidance document: risk assessment of patients with cirrhosis prior to elective non-hepatic surgery. *Frontline Gastroenterol* 2023; 14: 359–370

Abbas N, Makker J, Abbas H, Balar B. Perioperative Care of Patients With Liver Cirrhosis: A Review. *Health Serv Insights* 2017; 10: 1178632917691270

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

Befeler AS, Palmer DE, Hoffman M, Longo W, Solomon H, Di Bisceglie AM. The Safety of Intra-abdominal Surgery in Patients With Cirrhosis: Model for End-Stage Liver Disease Score Is Superior to Child-Turcotte-Pugh Classification in Predicting Outcome. *Arch Surg* 2005; 140: 650–654

Bhangui P, Laurent A, Amathieu R, Azoulay D. Assessment of risk for non-hepatic surgery in cirrhotic patients. *J Hepatol* 2012; 57: 874–884

Biggins SW, Angeli P, Garcia-Tsao G, Ginès P, Ling SC, Nadim MK, Wong F, Kim WR. Diagnosis, Evaluation, and Management of Ascites, Spontaneous Bacterial Peritonitis and Hepatorenal Syndrome: 2021 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2021; 74: 1014

Bilimoria KY, Liu Y, Paruch JL, Zhou L, Kmiecik TE, Ko CY, Cohen ME. Development and Evaluation of the Universal ACS NSQIP Surgical Risk Calculator: A Decision Aide and Informed Consent Tool for Patients and Surgeons. *J Am Coll Surg* 2013; 217: 833-842.e3

Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla D-C, Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe: A review of available epidemiological data. *J Hepatol* 2013; 58: 593–608

Canbay A, Kachru N, Haas JS, Meise D, Ozbay AB, Sowa J-P. Healthcare resource utilization and costs among nonalcoholic fatty liver disease patients in Germany. *Ann Transl Med* 2021; 9: 615–615

Cazzo E, Gestic MA, Utrini MP, Chaim FDM, Callejas-Neto F, Pareja JC, Chaim EA. Bariatric surgery in individuals with liver cirrhosis: A narrative review. *Rev Assoc Médica Bras* 2017; 63: 190–194

Chan A, Kow A, Hibi T, Di Benedetto F, Serrablo A. Liver resection in Cirrhotic liver: Are there any limits? *Int J Surg* 2020; 82: 109–114

Chan W-K, Chuah K-H, Rajaram RB, Lim L-L, Ratnasingam J, Vethakkan SR. Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD): A State-of-the-Art Review. *J Obes Metab Syndr* 2023; 32: 197–213

Chang J, Bamarni A, Böhling N, Zhou X, Klein L, 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* 2021a; 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 Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc* 2023; 29: 928–939

Chang J, Meinke J, Geck M, Hebest M, Böhling N, Dolscheid-Pommerich R, Stoffel-Wagner B, Kristiansen G, Overhaus M, Peyman LO, Klein S, Uschner FE, Brol MJ, Vilz TO, Lingohr P, Kalff JC, Jansen C, Strassburg CP, Wehner S, Trebicka J, Praktiknjo M. Extrahepatic Surgery in Cirrhosis Significantly Increases Portal Pressure in Preclinical Animal Models. *Front Physiol* 2021b; 12: 720898

Chattopadhyay S, Govindasamy M, Singla P, Varma V, Mehta N, Kumaran V, Nundy S. Portal biliopathy in patients with non-cirrhotic portal hypertension: does the type of surgery affect outcome? *HPB* 2012; 14: 441–447

Chen C-C, Hsu P-W, Lee S-T, Chang C-N, Wei K-C, Wu C-T, Hsu Y-H, Lin T-K, Lee S-C, Huang Y-C. Brain surgery in patients with liver cirrhosis. *J Neurosurg* 2012; 117: 348–353

Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg* 1964; 1: 1–85

Clària J, Stauber RE, Coenraad MJ, Moreau R, Jalan R, Pavesi M, Amorós À, Titos E, Alcaraz-Quiles J, Oettl K, Morales-Ruiz M, Angeli P, Domenicali M, Alessandria C, Gerbes A, Wendon J, Nevens F, Trebicka J, Laleman W, Saliba F, Welzel TM, Albillos A, Gustot T, Benten D, Durand F, Ginès P, Bernardi M, Arroyo V, CANONIC Study Investigators of the EASL-CLIF Consortium and the European Foundation for the Study of Chronic Liver Failure (EF-CLIF). Systemic inflammation in decompensated cirrhosis: Characterization and role in acute-on-chronic liver failure. *Hepatol Baltim Md* 2016; 64: 1249–1264

D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006; 44: 217–231

Eckmann C, Kramer A, Assadian O, Flessa S, Huebner C, Michnacs K, Muehlendyck C, Podolski KM, Wilke M, Heinlein W, Leaper DJ. Clinical and economic burden of surgical site infections in inpatient care in Germany: A retrospective, cross-sectional analysis from 79 hospitals. *PLOS ONE* 2022; 17: e0275970

Elkrief L, Ferrusquia-Acosta J, Payancé A, Moga L, Tellez L, Praktijnjo M, Procopet B, Farcau O, De Lédinghen V, Yuldashev R, Tabchouri N, Barbier L, Dumortier J, Menahem B, Magaz M, Hernández-Gea V, Albillos A, Trebicka J, Spahr L, De Gottardi A, Plessier A, Valla D, Rubbia-Brandt L, Toso C, Bureau C, Garcia-Pagan J, Rautou P, for VALDIG, an EASL consortium. Abdominal Surgery in Patients With Idiopathic Noncirrhotic Portal Hypertension: A Multicenter Retrospective Study. *Hepatology* 2019; 70: 911–924

Engelmann C, Clària J, Szabo G, Bosch J, Bernardi M. Pathophysiology of decompensated cirrhosis: Portal hypertension, circulatory dysfunction, inflammation, metabolism and mitochondrial dysfunction. *J Hepatol* 2021; 75: S49

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

Ferral H, Behrens G, Lopera J. Budd-Chiari Syndrome. *Am J Roentgenol* 2012; 199: 737–745

Friedman LS. Surgery in the Patient with Liver Disease. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2010; 121: 192–205

Gawria L, Rosenthal R, Van Goor H, Dell-Kuster S, Ten Broek RB, Rosman C, Aduse-Poku M, Aghlamandi S, Bissett I, Blanc C, Brandt C, Bruppacher HR, Bucher HC, Clancy C, Clavien P-A, Delrio P, Espin E, Engel A, Gomes NV, Galanos-Demiris K, Gecim E,

Ghaffari S, Gié O, Goebel B, Hahnloser D, Herbst F, Ionnadis O, Joller S, Kang S, Kirchhoff P, Loveday B, Martín R, Mayr J, Meier S, Murugesan J, Nally D, O'Grady G, Ozcelik M, Pace U, Passeri M, Rabanser S, Ranter B, Rega D, Ridgway PF, Schmid R, Schumacher P, Solis A, Steiner LA, Villarino L, Vrochides D. Classification of intraoperative adverse events in visceral surgery. *Surgery* 2022; 171: 1570–1579

Gilbert-Kawai N, Hogan B, Milan Z. Perioperative management of patients with liver disease. *BJA Educ* 2022; 22: 111–117

Ginès P, Krag A, Abraldes JG, Solà E, Fabrellas N, Kamath PS. Liver cirrhosis. *Lancet Lond Engl* 2021; 398: 1359–1376

Gioia S, Nardelli S, Pasquale C, Pentassuglio I, Nicoletti V, Aprile F, Merli M, Riggio O. Natural history of patients with non cirrhotic portal hypertension: Comparison with patients with compensated cirrhosis. *Dig Liver Dis* 2018; 50: 839–844

Gioia S, Nardelli S, Ridola L, Riggio O. Causes and Management of Non-cirrhotic Portal Hypertension. *Curr Gastroenterol Rep* 2020; 22: 56

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

Gu W, Hortlik H, Erasmus H-P, Schaaf L, Zeleke Y, Uschner FE, Ferstl P, Schulz M, Peiffer K-H, Queck A, Sauerbruch T, Brol MJ, Rohde G, Sanchez C, Moreau R, Arroyo V, Zeuzem S, Welsch C, Trebicka J. Trends and the course of liver cirrhosis and its complications in Germany: Nationwide population-based study (2005 to 2018). *Lancet Reg Health - Eur* 2021; 12: 100240

Hartleb M, Gutkowski K, Milkiewicz P. Nodular regenerative hyperplasia: Evolving concepts on underdiagnosed cause of portal hypertension. *World J Gastroenterol WJG* 2011; 17: 1400–1409

Heidelbaugh JJ. Cirrhosis and Chronic Liver Failure: Part I. Diagnosis and Evaluation 2006; 74

Hernaez R, Solà E, Moreau R, Ginès P. Acute-on-chronic liver failure: an update. Gut 2017; 66: 541–553

Hickman L, Tanner L, Christein J, Vickers S. Non-Hepatic Abdominal Surgery in Patients with Cirrhotic Liver Disease. J Gastrointest Surg 2019; 23: 634–642

Hirode G, Saab S, Wong RJ. Trends in the Burden of Chronic Liver Disease Among Hospitalized US Adults. JAMA Netw Open 2020; 3: e201997

Hofmann WP, Rädle J, Moench C, Bechstein W, Zeuzem S. [Prediction of perioperative mortality in patients with advanced liver disease and abdominal surgery by the use of different scoring systems and tests]. Z Gastroenterol 2008; 46: 1283–1289

Horvath B, Kloesel B, Todd MM, Cole DJ, Prielipp RC. The Evolution, Current Value, and Future of the American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification System. Anesthesiology 2021; 135: 904–919

Jalan R, Pavesi M, Saliba F, Amorós A, Fernandez J, Holland-Fischer P, Sawhney R, Mookerjee R, Caraceni P, Moreau R, Ginès P, Durand F, Angeli P, Alessandria C, Laleman W, Trebicka J, Samuel D, Zeuzem S, Gustot T, Gerbes AL, Wendon J, Bernardi M, Arroyo V. The CLIF Consortium Acute Decompensation score (CLIF-C ADs) for prognosis of hospitalised cirrhotic patients without acute-on-chronic liver failure. J Hepatol 2015; 62: 831–840

Jalan R, Saliba F, Pavesi M, Amorós A, Moreau R, Ginès P, Levesque E, Durand F, Angeli P, Caraceni P, Hopf C, Alessandria C, Rodriguez E, Solis-Muñoz P, Laleman W, Trebicka J, Zeuzem S, Gustot T, Mookerjee R, Elkrief L, Soriano G, Cordoba J, Morando F, Gerbes

A, Agarwal B, Samuel D, Bernardi M, Arroyo V. Development and validation of a prognostic score to predict mortality in patients with acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol* 2014; 61: 1038–1047

Johnson KM, Newman KL, Green PK, Berry K, Cornia PB, Wu P, Beste LA, Itani K, Harris AHS, Kamath PS, Ioannou GN. Incidence and Risk Factors of Postoperative Mortality and Morbidity After Elective Versus Emergent Abdominal Surgery in a National Sample of 8193 Patients With Cirrhosis. *Ann Surg* 2021; 274: e345

Kabbani A-R, Tergast TL, Manns MP, Maasoumy B. Behandlungsstrategien des akut-auf-chronischen Leberversagens. *Med Klin Intensivmed Notfallmedizin* 2021; 116: 3–16

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

Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, D'Amico G, Dickson ER, Kim WR. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001; 33: 464–470

Kaplan DE, Dai F, Aytaman A, Baytarian M, Fox R, Hunt K, Knott A, Pedrosa M, Pocha C, Mehta R, Duggal M, Skanderson M, Valderrama A, Taddei T. Development and Performance of an Algorithm to Estimate the Child-Turcotte-Pugh Score From a National Electronic Healthcare Database. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc* 2015; 13: 2333-2341.e6

Khanna R, Sarin SK. Non-cirrhotic portal hypertension – Diagnosis and management. *J Hepatol* 2014; 60: 421–441

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

Kmeid M, Liu X, Ballentine S, Lee H. Idiopathic Non-Cirrhotic Portal Hypertension and Porto-Sinusoidal Vascular Disease: Review of Current Data. *Gastroenterol Res* 2021; 14: 49–65

Knuf KM, Maani CV, Cummings AK. Clinical agreement in the American Society of Anesthesiologists physical status classification. *Perioper Med* 2018; 7: 14

Lin C-H, Hsu R-B. Cardiac surgery in patients with liver cirrhosis: Risk factors for predicting mortality. *World J Gastroenterol WJG* 2014; 20: 12608–12614

Lv Y, Bai W, Zhu Xuan, Xue H, Zhao J, Zhuge Y, Sun J, Zhang C, Ding P, Jiang Z, Zhu Xiaoli, Ren W, Li Y, Zhang K, Zhang W, Li K, Wang Z, Luo B, Li X, Yang Z, Wang Q, Guo W, Xia D, Yang C, Pan Y, Yin Z, Fan D, Han G. CLIF-C AD score predicts survival benefit from pre-emptive TIPS in individuals with Child-Pugh B cirrhosis and acute variceal bleeding. *JHEP Rep* 2022; 4: 100621

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

Mahmud N, Fricker Z, Lewis JD, Taddei TH, Goldberg DS, Kaplan DE. Risk Prediction Models for Postoperative Decompensation and Infection in Patients With Cirrhosis: A Veterans Affairs Cohort Study. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc* 2022; 20: e1121–e1134

Mahmud N, Fricker Z, Panchal S, Lewis JD, Goldberg DS, Kaplan DE. External Validation of the VOCAL-Penn Cirrhosis Surgical Risk Score in Two Large, Independent Health Systems. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc* 2021b; 27: 961–970

Mahmud N, Fricker Z, Serper M, Kaplan DE, Rothstein KD, Goldberg DS. In-Hospital Mortality Varies by Procedure Type among Cirrhosis Surgery Admissions. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver* 2019; 39: 1394–1399

Marti J, Gunasekaran G, Iyer K, Schwartz M. Surgical Management of Noncirrhotic Portal Hypertension. *Clin Liver Dis* 2015; 5: 112–115

Martin P. Perioperative considerations for patients with liver disease. *Cleve Clin J Med* 2009; 76: S93–S97

Mayhew D, Mendonca V, Murthy BVS. A review of ASA physical status – historical perspectives and modern developments. *Anaesthesia* 2019; 74: 373–379

Merion RM, Wolfe RA, Dykstra DM, Leichtman AB, Gillespie B, Held PJ. Longitudinal assessment of mortality risk among candidates for liver transplantation. *Liver Transpl* 2003; 9: 12–18

Moon AM, Singal AG, Tapper EB. Contemporary Epidemiology of Chronic Liver Disease and Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc* 2020; 18: 2650–2666

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.e9

Morris SM, Abbas N, Osei-Bordom D-C, Bach SP, Tripathi D, Rajoriya N. Cirrhosis and non-hepatic surgery in 2023 – a precision medicine approach. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2023; 17: 155–173

Newman KL, Johnson KM, Cornia PB, Wu P, Itani K, Ioannou GN. Perioperative Evaluation and Management of Patients With Cirrhosis: Risk Assessment, Surgical Outcomes, and Future Directions. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18: 2398-2414.e3

Ng ZQ, Tan P, Theophilus M. Colorectal Surgery in Patients with Liver Cirrhosis: A Systematic Review. *World J Surg* 2023; 47: 2519–2531

Nicoară-Farcău O, Rusu I, Ștefănescu H, Tanțău M, Badea RI, Procopetu B. Diagnostic challenges in non-cirrhotic portal hypertension - porto sinusoidal vascular disease. *World J Gastroenterol* 2020; 26: 3000–3011

Northup PG, Friedman LS, Kamath PS. AGA Clinical Practice Update on Surgical Risk Assessment and Perioperative Management in Cirrhosis: Expert Review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17: 595–606

Olson JC, Wendon JA, Kramer DJ, Arroyo V, Jalan R, Garcia-Tsao G, Kamath PS. Intensive care of the patient with cirrhosis. *Hepatology* 2011; 54: 1864–1872

Ostojic A, Mahmud N, Reddy KR. Surgical risk stratification in patients with cirrhosis. *Hepatol Int* 2024; 18: 876–891

Pantea R, Meister P, Neuhaus JP, Nowak K, Paul A, Saner FH. Chirurgie bei Patienten mit Leberzirrhose. *Chir Z Alle Geb Oper Medizen* 2021; 92: 838–845

Pathare P, Elbayomi M, Weyand M, Griesbach C, Harig F. MELD-score for risk stratification in cardiac surgery. *Heart Vessels* 2023; 38: 1156–1163

Peery AF, Crockett SD, Murphy CC, Lund JL, Dellon ES, Williams JL, Jensen ET, Shaheen NJ, Barritt AS, Lieber SR, Kochar B, Barnes EL, Fan YC, Pate V, Galanko J, Baron TH, Sandler RS. Burden and Cost of Gastrointestinal, Liver, and Pancreatic Diseases in the United States: Update 2018. *Gastroenterology* 2019; 156: 254-272.e11

Peng Y, Qi X, Guo X. Child–Pugh Versus MELD Score for the Assessment of Prognosis in Liver Cirrhosis. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e2877

Perkins L, Jeffries M, Patel T. Utility of preoperative scores for predicting morbidity after cholecystectomy in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 1123–1128

Piotrowski D, Sączewska-Piotrowska A, Jaroszewicz J, Boroń-Kaczmarek A. Predictive power of Model for End-Stage Liver Disease and Child-Turcotte-Pugh score for mortality in cirrhotic patients. *Clin Exp Hepatol* 2018; 4: 240–246

Pisani Ceretti A, Cordovana A, Pinto A, Spina GP. [Surgery in the cirrhotic patient. Prognosis and risk factors]. *Minerva Chir* 2000; 55: 771–778

Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973; 60: 646–649

Reverter E, Cirera I, Albillos A, Debernardi-Venon W, Abrales JG, Llop E, Flores A, Martínez-Palli G, Blasi A, Martínez J, Turon F, García-Valdecasas JC, Berzigotti A, de Lacy AM, Fuster J, Hernández-Gea V, Bosch J, García-Pagán JC. The prognostic role of hepatic venous pressure gradient in cirrhotic patients undergoing elective extrahepatic surgery. *J Hepatol* 2019; 71: 942–950

Ruf A, Dirchwolf M, Freeman RB. From Child-Pugh to MELD score and beyond: Taking a walk down memory lane. *Ann Hepatol* 2022; 27: 100535

Sabbagh C, Fuks D, Regimbeau J-M. Non-hepatic gastrointestinal surgery in patients with cirrhosis. *J Visc Surg* 2014; 151: 203–211

Santos-Sánchez OM. Evaluación del riesgo quirúrgico en pacientes con cirrosis hepática. *Rev Colomb Gastroenterol* 2018; 33: 431

Schuppan D, Afdhal NH. Liver Cirrhosis. *Lancet* 2008; 371: 838–851

Sepanlou SG, Safiri S, Bisignano C, Ikuta KS, Merat S, Saberifiroozi M, Poustchi H, Tsoi D, Colombara DV, Abdoli A, Adedoyin RA, Afarideh M, Agrawal S, Ahmad S, Ahmadian E, Ahmadpour E, Akinyemiju T, Akunna CJ, Alipour V, Almasi-Hashiani A, Almulhim AM, Al-Raddadi RM, Alvis-Guzman N, Anber NH, Angus C, Anoushiravani A, Arabloo J, Araya EM, Asmelash D, Ataeinia B, Ataro Z, Atout MMW, Ausloos F, Awasthi A, Badawi A, Banach M, Bejarano Ramirez DF, Bhagavathula AS, Bhala N, Bhattacharyya K, Biondi A, Bolla SR, Boloor A, Borzì AM, Butt ZA, Cámara LLA, Campos-Nonato IR, Carvalho F, Chu D-T, Chung S-C, Cortesi PA, Costa VM, Cowie BC, Daryani A, De Courten B, Demoz GT, Desai R, Dharmaratne SD, Djalalinia S, Do HT, Dorostkar F, Drake TM, Dubey M, Duncan BB, Effiong A, Eftekhari A, Elsharkawy A, Etemadi A, Farahmand M, Farzadfar F, Fernandes E, Filip I, Fischer F, Gebremedhin KBB, Geta B, Gilani SA, Gill PS, Gutierrez RA, Haile MT, Haj-Mirzaian A, Hamid SS, Hasankhani M, Hasanzadeh A, Hashemian M, Hassen HY, Hay SI, Hayat K, Heidari B, Henok A, Hoang CL, Hostiuc M, Hostiuc S, Hsieh VC, Igumbor EU, Ilesanmi OS, Irvani SSN, Jafari Balalami N, James SL, Jeemon P, Jha RP, Jonas JB, Jozwiak JJ, Kabir A, Kasaeian A, Kassaye HG, Kefale AT, Khalilov R, Khan MA, Khan EA, Khater A, Kim YJ, Koyanagi A, La Vecchia C, Lim L-L, Lopez AD, Lorkowski S, Lotufo PA, Lozano R, Magdy Abd El Razek M, Mai HT, Manafi N, Manafi A, Mansournia MA, Mantovani LG, Mazzaglia G, Mehta D, Mendoza W, Menezes RG, Mengesha MM, Meretoja TJ, Mestrovic T, Miazgowski B, Miller TR, Mirrahimov EM, Mithra P, Moazen B, Moghadaszadeh M, Mohammadian-Hafshejani A, Mohammed S, Mokdad AH, Montero-Zamora PA, Moradi G, Naimzada MD, Nayak V, Negoi I, Nguyen TH, Ofori-Asenso R, Oh I-H, Olagunju TO, Padubidri JR, Pakshir K, Pana A, Pathak M, Pourshams A, Rabiee N, Radfar A, Rafiei A, Ramezanzadeh K, Rana SMM, Rawaf S, Rawaf DL, Reiner RC, Roeber L, Room R, Roshandel G, Safari S, Samy AM, Sanabria J, Sartorius B, Schmidt MI, Senthilkumaran S, Shaikh MA, Sharif M, Sharifi A, Shigematsu M, Singh JA, Soheili A, Suleria HAR, Teklehaimanot BF, Tesfay BE, Vacante M, Vahedian-Azimi A, Valdez PR, Vasankari TJ, Vu GT, Waheed Y, Weldegewergs KG, Werdecker A, Westerman R, Wondafrash DZ, Wondmienneh AB, Yeshitila YG, Yonemoto N, Yu C, Zaidi Z, Zarghi A, Zelber-Sagi S, Zewdie KA, Zhang Z-J, Zhao X-J, Naghavi M, Malekzadeh R. 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

Shi Y, Shu Z, Sun W, Yang Q, Yu Y, Yang G, Wu W, Chen S, Huang W, Wang T, Yan H. Risk stratification of decompensated cirrhosis patients by Chronic Liver Failure Consortium scores: Classification and regression tree analysis. *Hepatol Res Off J Jpn Soc Hepatol* 2017; 47: 328–337

Søreide JA, Deshpande R. Post hepatectomy liver failure (PHLF) - Recent advances in prevention and clinical management. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol* 2021; 47: 216–224

Sturm L, Praktiknjo M, Bettinger D, Huber JP, Volkwein L, Schmidt A, Kaeser R, Chang J, Jansen C, Meyer C, Thomas D, Thimme R, Trebicka J, Schultheiß M. Prognostic Value of the CLIF-C AD Score in Patients With Implantation of Transjugular Intrahepatic Porto-systemic Shunt. *Hepatol Commun* 2021; 5: 650–660

Tait C, Patel AH, Li Y, Minacapelli CD, Rustgi V. Surgery in Nonalcoholic Cirrhosis: Clinical Outcomes, Healthcare Utilization, and Cost Analysis. *Cureus* 2023

Talwalkar JA, Kamath PS. Influence of Recent Advances in Medical Management on Clinical Outcomes of Cirrhosis. *Mayo Clin Proc* 2005; 80: 1501–1508

Tapper EB, Parikh ND. Diagnosis and Management of Cirrhosis and Its Complications A Review. *JAMA* 2023; 329: 1589

Teh SH, Nagorney DM, Stevens SR, Offord KP, Therneau TM, Plevak DJ, Talwalkar JA, Kim WR, Kamath PS. Risk Factors for Mortality After Surgery in Patients With Cirrhosis. *Gastroenterology* 2007; 132: 1261–1269

Telem DA, Schiano T, Goldstone R, Han DK, Buch KE, Chin EH, Nguyen SQ, Divino CM. Factors That Predict Outcome of Abdominal Operations in Patients With Advanced Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 451–457

Thielmann M, Mechmet A, Neuhäuser M, Wendt D, Tossios P, Canbay A, Massoudy P, Jakob H. Risk prediction and outcomes in patients with liver cirrhosis undergoing open-heart surgery☆. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010; 38: 592–599

Tiberi JV, Hansen V, El-Abbadi N, Bedair H. Increased Complication Rates After Hip and Knee Arthroplasty in Patients With Cirrhosis of the Liver. *Clin Orthop* 2014; 472: 2774–2778

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, De Gottardi A, 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, Maschmeier M, Semela D, Elkrif L, Elsharkawy A, Tornai T, Tornai I, Altorjay I, Antognoli A, Baldassarre M, Gagliardi M, Bertoli E, Mareso S, Brocca A, Campion D, Saracco GM, Rizzo M, Lehmann J, Pohlmann A, Brol MJ, Chang J, Schierwagen R, Solà E, Amari N, Rodriguez M, Nevens F, Clemente A, Janicko M, Markwardt D, Mandorfer M, Welsch C, Welzel TM, Ciraci E, Patel V, Ripoll C, Herber A, Horn P, Bendtsen F, Gluud LL, Schaapman J, Riggio O, Rainer F, Moritz JT, Mesquita M, Alvarado-Tapias E, Akpata O, Aamann L, Samuel D, Tresson S, Strnad P, Amathieu R, Simón-Talero M, Smits F, Van Den Ende N, Martinez J, Garcia R, Rupprechter H, Engelmann C, Özdoğan OC. PREDICT identifies precipitating events associated with the clinical course of acutely decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2021; 74: 1097–1108

Vidal-Cevallos P, Chávez-Tapia NC, Uribe M. Current approaches to hepatic encephalopathy. *Ann Hepatol* 2022; 27: 100757

Wang W, Wei C. Advances in the early diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Genes Dis* 2020; 7: 308–319

Weissenborn K. Hepatic Encephalopathy: Definition, Clinical Grading and Diagnostic Principles. *Drugs* 2019; 79: 5

Wetterkamp M, van Beekum CJ, Willis MA, Glowka TR, Manekeller S, Fimmers R, Praktijnjo M, Chang J, Kalff JC, Vilz TO. Risk Factors for Postoperative Morbidity and Mortality after Small Bowel Surgery in Patients with Cirrhotic Liver Disease—A Retrospective Analysis of 76 Cases in a Tertiary Center. *Biology* 2020; 9: 349

Wiklund RA. Preoperative preparation of patients with advanced liver disease. *Crit Care Med* 2004; 32: S106-115

Wong NZ, Mahmud N. The imperative for an updated cirrhosis surgical risk score. *Ann Hepatol* 2020; 19: 341–343

Yilma M, Saxena V, Mehta N. Models to Predict Development or Recurrence of Hepatocellular Carcinoma (HCC) in Patients with Advanced Hepatic Fibrosis. *Curr Gastroenterol Rep* 2022; 24: 1–9

9. Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Medizinischen Klinik und Poliklinik I des Universitätsklinikums Bonn unter Betreuung von Herrn PD Dr. Johannes Chang durchgeführt.

Die Konzeption der Arbeit und die Planung des initialen Vorgehens erfolgte durch Herrn PD Dr. Johannes Chang. Das zur Auswertung verwendete Datenmaterial wurde vollständig eigenständig durch mich generiert und durch Herrn PD Dr. Johannes Chang gewürdigt und kontrolliert. Gemeinsam wurden Endpunkte der Studie konkretisiert und das Studienkonzept optimiert.

Die statistische Auswertung und weitere sämtlichen Analysen (deskriptive Statistik, Berechnung aller notwendigen Scores, Überlebens- und weitere Endpunktanalysen, Cox-Regression, ROC-Analyse) wurden nach Einarbeitung durch Herrn PD Dr. Johannes Chang von mir eigenständig durchgeführt. Die Interpretation der Ergebnisse erfolgte gemeinsam mit Herrn PD Dr. Johannes Chang.

Ich versichere, die Dissertationsschrift selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben. Zum Schreiben dieser Dissertationsarbeit wurden keine Hilfsmittel wie ChatGPT genutzt.

10. Danksagung

Hiermit möchte ich allen danken, die mich bei der Erstellung dieser Promotionsarbeit unterstützt haben. Ohne die Hilfe und Bestärkung, die ich erfahren habe, würde es diese Arbeit nicht geben.

Ein ganz besonderer Dank gilt meinem Betreuer und Doktorvater, PD. Dr. med. Johannes Chang, der sich mit Hingabe und Ausdauer diesem Projekt gewidmet hat. Durch seine Expertise und Motivation wurde der Promotionsprozess maßgeblich erleichtert und Hindernisse konnten gemeistert werden. Besonders hervorheben möchte ich seine Empathie und die Zeit, die er sich immer für Anregungen und Fragen genommen hat.

Danken möchte ich auch meinem initialen Doktorvater, PD. Dr. med. Michael Praktiknjo, für die Überlassung des interessanten Themas und die Möglichkeit, mein Promotionsvorhaben in die Tat umzusetzen.

Einen herzlichen Dank möchte ich meiner Familie für die Unterstützung und kontinuierliche Motivation während des Studiums und der Zeit der Promotion sowie für alle persönlichen Aspekte, die man nicht in Worte fassen kann, aussprechen. Meinen Eltern, meinem Bruder und meiner Großmutter werde ich ihr Engagement nie vergessen.

Abschließend möchte ich mich bei meinen Freunden und Freundinnen und der Arbeitsgemeinschaft Portale Hämodynamik für den fachlichen Austausch und den emotionalen Beistand bedanken.