

**Postoperative Risiken und Komplikationen bei
Patient*innen mit nicht-zirrhosischer extrahepatischer
portaler Venenthrombose**
Eine retrospektive Analyse

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades (Dr. med.)

der Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Mara Diekhöner

aus Köln

2026

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: PD Dr. Johannes Chang
2. Gutachter: Prof. Dr. Guido Fechner

Tag der Mündlichen Prüfung: 17.03.2026

Aus der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I – Abteilung für Gastroenterologie,
Hepatologie, Infektiologie, Nephrologie, Endokrinologie, Diabetologie

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis	4
1.	Einleitung	6
1.1	Vaskuläre Lebererkrankungen	6
1.2	Operative Risiken bei Lebererkrankungen	15
2.	Material und Methoden	20
2.1	Forschungsdesign	20
2.2	Studienpopulation	20
2.3	Merkmale der Patient*innen mit und ohne EHPVO	21
2.4	Einschlusskriterien	26
2.5	Ausschlusskriterien	26
2.6	Studienendpunkte	27
2.7	Statistische Analyse	29
3.	Ergebnisse	31
3.1	Postoperative Komplikationen, assoziiert mit portaler Hypertension	38
3.2	Peri- und postoperative Blutungen	40
3.3	Postoperative Mortalität	41
3.4	Ungünstiger postoperativer Verlauf	42
4.	Diskussion	45
5.	Zusammenfassung	49
6.	Abbildungsverzeichnis	51
7.	Tabellenverzeichnis	51
8.	Literaturverzeichnis	52
9.	Erklärung zum Eigenanteil	59
10.	Danksagung	61

Abkürzungsverzeichnis

ACLF	Akut-auf-chronisches Leberversagen
apTT	Aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ASA	Acetylsalicylsäure
ASA-Score	American Society of Anesthesiologists Score
BCS	Budd-Chiari-Syndrom
BMI	Body-Mass-Index
CCI	Charlson Komorbiditätsindex
CI	Konfidenzintervall
CRF	Case Report File
CT	Computertomographie
CTP	Child-Turcotte-Pugh Score
DOAK	Direkte orale Antikoagulantien
EASL	European Association for the Study of the Liver
EHPVO	Extrahepatische Portalvenenobstruktion
Et. al.	Und Andere
HIT	Heparin-induzierte Thrombozytopenie
HVPG	Lebervenenendruckgradient
INCPH	Ideopathische nicht-zirrhatische portale Hypertension
INR	International Normalized Ratio
IQR	Interquartilsabstand
kPa	Kilopascal
LMWH	Niedermolekulares Heparin
MELD	Model for End-Stage Liver Disease
MRS	Mayo Risk Score
MRT	Magnetresonanztomographie
o.Ä.	oder Ähnliches

OAK	Orale Antikoagulantien
ÖGD	Ösophagogastroduodenoskopie
PNH	Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie
PSVD	Portosinusoidale Gefäßerkrankung
PVT	Pfortaderthrombose
SIRS	Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom
SOS	Sinusoidales Obstruktionssyndrom
TIPS	Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt
UKB	Universitätsklinikum Bonn
VALDI	Vascular Liver Diseases
VALDIG	Vascular Liver Diseases Group
VMS	Vena mesenterica superior
VOCAL	Veterans Outcome and Cost Associated with Liver Disease
VS	Vena splenica
Vv.	Venae/ Venen
Xa	Faktor Xa

1. Einleitung

1.1 Vaskuläre Lebererkrankungen

Unter dem Begriff der VALDI, (vascular liver diseases) werden die Hauptvertreter der vaskulären Erkrankungen der Leber, wie das Budd-Chiari- Syndrom (BCS), die Portosinusoidale Gefäßerkrankung (PSVD, früher: ideopathische nicht- zirrhotische portale Hypertension (INCPH)), das sinusoidale Obstruktionssyndrom (SOS), und die nicht-zirrhotische, nicht-maligne Pfortaderthrombose (PVT), zusammengefasst. Insbesondere zuletzt genannte wird im Fokus dieser Arbeit stehen.

Pfortaderthrombosen stellen ernstzunehmende Erkrankungen dar und sind in ihrer Komplexität nicht zu unterschätzen. Dass Therapien häufig verspätet oder nicht zielführend begonnen werden, liegt primär darin begründet, dass zum einen das Vorkommen dieser Erkrankungen mit einem hohen Seltenheitswert verbunden ist, und somit erklärt sich zum anderen die limitierte wissenschaftliche Kenntnislage (Praktinjo und Trebicka, 2016).

Insbesondere die Datenlage zu prospektiven Studien ist spärlich. Die europäische Union schaffte durch die Förderung des En- Vie- Projektes (European Network for Vascular Disorders of the Liver) einen neuen Meilenstein im Hinblick auf die umfassende Erforschung von vaskulären Lebererkrankungen. Es wurden erstmalig prospektive Daten im Rahmen von Beobachtungsstudien gewonnen (Darwish et al., 2009; Plessier et al., 2010).

2015 wurde dann die erste Leitlinie, von der European Association for the Study of the Liver (EASL), veröffentlicht. Als Grundlage dieser dienten die Empfehlungen der Konsensuskonferenz von Baveno VI (de Franchis et al., 2015; de Franchis et al., 2022; EASL, 2016) ein Expertenkonsensus von chronischen Lebererkrankungen und portaler Hypertension.

Mitunter sind die vaskulären Erkrankungen der Leber häufig mit anderen Grundleiden assoziiert. Nicht selten bestehen beispielweise begleitende myeloproliferative Erkrankungen oder auch Thrombophilien. Mögliche Therapieoptionen werden insbesondere aus der engmaschigen interdisziplinären Diagnostik und Ursachenfindung

der jeweiligen Erkrankung abgeleitet und machen diese unverzichtbar (de Franchis et al., 2015).

In letzter Konsequenz ergibt sich bei chronischer Persistenz der VALDI die portale Hypertension als finales Endprodukt. In diesem Krankheitsstadium spielen für die Betroffenen spezialisierte Zentren mit weitreichender und fokussierter Expertise, langjähriger Erfahrung im Umgang mit Interdisziplinarität im Hinblick auf sowohl das Akut-Management, sowie vor allem die Nachsorge, eine essenzielle Rolle. Zuletzt genannte impliziert auch das notwendige, vor allem engmaschige, Management von Komplikationen der portalen Hypertension der VALDI Patient*innen (Praktiknjo und Trebicka, 2016).

1.1.1 Nicht-zirrhatische nicht-maligne Pfortaderthrombose

Die Pfortaderthrombose ist durch das Vorhandensein eines intraluminalen Thrombus im Portalvenensystem definiert, welcher durch die komplette oder partielle Verlegung des Lumens, zu einer Obstruktion führt (Senzolo et al., 2021). Hierbei können sowohl der Hauptast der Pfortader selbst, als auch kleinere intra- oder gar extrahepatische venöse Äste, wie die Mesenterialvene oder auch die Milzvene, betroffen sein (Samant et al., 2022; Senzolo et al., 2021; Steib et al., 2021). Dadurch kann es zu schwerwiegenden Akutkomplikationen sowie Langzeitfolgen kommen.

Aufgrund der häufig (zunächst) asymptomatisch verlaufenden PVT wird vermutlich generell ihr Auftreten unterschätzt. Durch optimierte diagnostische Verfahren, wie bspw. Computertomographien (CT), wurden bereits 2011 Inzidenzen von 1.74 % veröffentlicht (Ageno et al., 2012). Zuvor wurde in den 1990er Jahren von einer deutlich niedrigeren Inzidenz ausgegangen (1:1.000.000) (Praktiknjo und Trebicka, 2016).

Die therapeutischen Möglichkeiten leiten sich primär daraus ab, ob es sich um eine PVT ohne eine vorbestehende (chronische) Lebererkrankung handelt, oder aber ob bereits eine Leberzirrhose besteht.

Es ist von einer multifaktoriellen Genese der PVT auszugehen. Somit ergibt sich sowohl an die Diagnostik als auch an die Therapie ein besonderer Anspruch und macht den Stellenwert dieser umso deutlicher.

Grundsätzlich lassen sich drei ätiologische Gruppen differenzieren (nach Trebicka und Strassburg, 2014) (Siehe Tabelle 1):

1. Maligne Thrombosen, meist ausgelöst durch Tumoren im Bereich des Magen-Darm-Trakts, der Leber oder der Bauchspeicheldrüse;
2. Chronische Lebererkrankungen, im Besonderen die Leberzirrhose, die zu einer daraus resultierenden portalen Hypertension führen;
3. Nicht-maligne und nicht-zirrhotische Thrombosen der Pfortader.

Tab. 1: Ätiologische Faktoren der Pfortaderthrombose. (angelehnt an Trebicka und Strassburg, 2014)

	PVT
Risikofaktor	Häufigkeit (%)
Thrombophilie	
Angeboren	35
Erworben	19
Myeloproliferative Neoplasien	21
JAK2 positiv	16
Hormonelle Faktoren	
Orale Kontrazeptiva	44
Schwangerschaft	0
PNH	0
Andere systemische Faktoren¹	n.d.
Lokale Faktoren²	21

¹ inkl. Kollagenosen, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, Morbus Behcet, HIV-Infektion

² inkl. Akuter Pankreatitis, intraabdomineller Infektfokus, abdominelles Trauma

Insgesamt sind die Ursachen für eine nicht-maligne, nicht-zirrhatische PVT sehr vielfältig. Insbesondere die Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH), Antiphospholipidsyndrom, Hyperhomocysteinämie und prothrombotische Erkrankungsbilder wie Protein-C- und Protein-S-Mangel, Antithrombin-III-Mangel, Faktor-V-Leiden-Mutation, spielen bei der nicht-zirrhatischen PVT ursächlich eine Rolle (Samant et al., 2022). Sowohl das Patient*innen-Überleben als auch die Morbidität werden hier insgesamt vom Verlauf der PVT bestimmt. Im Gegensatz dazu steht die maligne PVT, welche immer durch den Verlauf der ätiologischen Grunderkrankung determiniert wird. Maligne Prozesse sind in ca. 25 % der Fälle ursächlich für eine PVT (Samant et al., 2022). Als Hauptursache einer PVT gilt die Leberzirrhose, welche ca. ein Drittel aller PVT ausmacht (Samant et al., 2022; Tsochatzis et al., 2010). Die Prävalenz der Gesamtbevölkerung für eine PVT beträgt ca. 1 % (Ogren et al., 2006). Diese ist vergleichbar mit der Prävalenz von Patient*innen in kompensierten Stadien der Leberzirrhose (Tsochatzis et al., 2010). Liegt ein dekompensiertes Stadium der Leberzirrhose vor, ergibt sich eine Prävalenz von bis zu 8-25 %, wobei sowohl die äthyltoxische als auch die viral bedingte Hepatitis B assoziierte Leberzirrhose das höchste Risiko zu haben scheinen (Francoz et al., 2012; Praktijnjo und Trebicka, 2016).

Es zeigt sich eine Heterogenität in der Klinik und den Komplikationen der PVT; sie sind insbesondere von folgenden Faktoren abhängig: Dauer (neu detektiert vs. chronifiziert), Ausdehnung der PVT (partiell vs. komplett) und der Lokalisation (singuläre PVT vs. Ausdehnung in die Mesenterial- oder Milzvenen). Bei Bestehen einer Thrombose der Mesenterialvenen ist die Komplikationsrate, sowie die Mortalität (bspw. durch Ischämien mit möglicher resultierender mesenterialer Infarzierung), hoch, während Thrombosen der Milzvenen und der extrahepatischen Pfortader primär zu Komplikationen, welche mit dem portalen Hypertonus assoziiert sind, führen (Trebicka und Strassburg, 2014).

Eines der Leitsymptome der PVT stellen die abdominellen Schmerzen (90 %) dar, diese können sich plötzlich oder im Verlauf über wenige Tage entwickeln. Häufig, in ca. 30-50 % der Fälle, wird die Diagnose erst in einem fortgeschrittenen oder gar chronifizierten Stadium detektiert, da die Beschwerden der Betroffenen zunächst eher moderat und unspezifisch sind (EASL, 2016; de Franchis et al., 2015; Plessier et al., 2010). Manche Patient*innen berichten über Völlegefühl oder sie präsentieren sich mit einer

progredienten Splenomegalie (Steib et al., 2021). Darüber hinaus stellt der Aszites mit einem Auftreten von 50 % ein weiteres relevantes klinisches Symptom der nicht-zirrhotischen, nicht-malignen Pfortaderthrombose dar. Begleitsymptome wie Schmerzen im oberen rechten Quadranten des Abdomens, Schüttelfrost und Fieber können auf das Vorliegen einer septischen PVT, bspw. im Rahmen einer akuten Divertikulitis oder aber auch einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung, hindeuten. Durch eine im Verlauf auftretende partielle oder komplette Thrombosierung der Pfortader oder deren Äste, kann es zu einer enteralen Kongestion mit dem klinischen Bild nicht-blutiger Diarrhoen kommen (Praktiknjo und Trebicka, 2016). Eine Extension der PVT in die Vv. Mesentericae kann sogar zur gastrointestinalen Ischämie führen, welche als gefürchtete Komplikation gilt. Eine Darminfarzierung ist mit stärksten abdominellen Schmerzen, teils kolikartig, assoziiert (Bahr und Caselitz, 2015). Diese können in Verbindung mit Abwehrspannung, Ileuszeichen wie Hämatochezie, Fieber, sowie Sepsis, Multiorganversagen mit metabolischer Azidose einhergehen. Dieser drastische klinische Verlauf verdeutlicht, wie hoch die Mortalität dieser Erkrankung im fortgeschrittenen Stadium ist. Die mesenteriale Ischämie erfordert als therapeutische Maßnahme eine oftmals ausgedehnte Darmresektion. Diese ist mit einem hohen postoperativen Risiko für weitere Komplikationen und einer hohen Mortalität von 20-60 % assoziiert (de Franchis et al., 2015).

Im Falle der Chronifizierung der Portalvenenthrombose, kommt es im Verlauf zur Ausbildung von Kollateralkreisläufen. Aus der dadurch verursachten Veränderung der Pfortader, im Sinne einer kavernösen Transformation, resultiert konsekutiv die portale Hypertension. Teilweise geschieht dies sogar binnen weniger Tage (15 - 30) (Senzolo et al., 2021). Die Folgen der portalen Hypertension bestehen in dem Zustandekommen von Magen- und Ösophagusvarizen und der Entwicklung von Aszites. Weitere Komplikationen bei chronisch bestehender PVT stellen zum einen das erhöhte Blutungsrisiko portalhypertensiven Ursprungs und zum anderen die hepatische Enzephalopathie dar. Erstgenanntes ist verglichen mit einer isolierten Leberzirrhose ohne begleitende Pfortaderthrombose circa 100 - mal höher. Bei der hepatischen Enzephalopathie spielt insbesondere die Ausbildung von portosystemischen Shunts, die durch eine evtl. bereits bestehende Funktionsstörung der Leber begünstigt wird, eine Rolle (Tsochatzis et al., 2010).

Bei der Diagnosestellung hat insbesondere die apparative Diagnostik einen hohen Stellenwert. Das diagnostische Mittel der Wahl der Portalvenenthrombose ist die Dopplersonographie. Sie bietet dabei eine hohe Sensitivität und Spezifität (Steib et al., 2021). Zudem ist sie breit verfügbar, birgt für die Betroffenen keine zusätzlichen Risiken (wie bspw. Strahlenbelastung) und ist im Vergleich zu anderen bildgebenden Verfahren kostengünstig. Ein initiales Screening ist somit unmittelbar durchführbar. Bildmorphologisch präsentiert sich, der partiell oder komplett das Lumen verlegende, Thrombus als hyperechogenes Material innerhalb der Pfortader. Zudem kann es aufgrund der Okklusion zu einem reduzierten oder gar ausbleibenden Nachweis von Flussignalen über der Pfortader kommen und somit ein Indiz für eine bestehende Thrombose sein (Steib et al., 2021). Im Falle einer chronischen PVT präsentiert sich die Portalvene kavernös transformiert (de Franchis et al., 2015) mit vielen Kollateralästen.

Um das Ausmaß der PVT sowie weitere mögliche Ursachen (intraabdomineller Fokus) evaluieren zu können, sollte bei hochgradigem Verdacht die Diagnostik um eine Schnittbildgebung via Computertomographie, sowie ggf. Magnetresonanztomographie, mit Kontrastmittelgabe ergänzt werden. Das MRT bietet hier eine ausgezeichnete Sensitivität und Spezifität (Jha et al., 2018). Im Rahmen eines akuten Abdomens kann die Schnittbildgebung wertvolle Hinweise auf eine akute Darmischämie geben, und somit das weitere therapeutische Vorgehen (notfallmäßiger darmchirurgischer Eingriff) bahnen.

Bekanntermaßen stehen als ursächliche Faktoren auch die Thrombophilien differentialdiagnostisch zur Diskussion, sodass auch hier eine Thrombophiliediagnostik erfolgen sollte. Hierbei liegt das primäre Augenmerk auf der Januskinase 2 (JAK2) Mutation sowie prothrombotischen Erkrankungsbildern (Protein-C- und Protein-S-Mangel, Antithrombin-III-Mangel, Faktor-V-Leiden-Mutation).

Gemäß Empfehlungen der Expert*innen von Baveno VI sollten alle Patient*innen mit einer nachgewiesenen Pfortaderthrombose einer Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD) zugeführt werden, um den Varizenstatus zu dokumentieren (de Franchis et al., 2015). Laborchemisch kommt es im Regelfall nicht unbedingt zu signifikant höhergradig elevierten Leberparametern. Im Einzelfall kann ein Anstieg vorübergehend beobachtet werden (Praktiknjo und Trebicka, 2016; Steib et al., 2021). Bei der chronisch verlaufenden Form der PVT ergibt sich aufgrund der Splenomegalie ein erhöhtes Vorkommen von

Thrombozytopenien (Steib et al., 2021). Im Falle einer septischen Konstellation der PVT oder aber bei drohender Ischämie des mesenterialen Stromgebietes, werden diese wegweisend durch entsprechende laborchemische Parameter, die eine SIRS anzeigen, detektiert. Besteht bei dem Verdacht auf eine septische PVT die Notwendigkeit der antiinfektiven Therapie mittels Antibiotika, sind im Vorfeld bei Patient*innen mit Schüttelfrost und Fieber in jedem Falle Blutkulturen zur mikrobiologischen Diagnostik zu asservieren (Praktiknjo und Trebicka, 2016).

Die Therapie der nicht-malignen Pfortaderthrombose zielt auf die Rekanalisierung und Vermeidung der Progression der PVT ab. Bei der Erstdiagnose einer Pfortaderthrombose ist die zeitnahe Anbindung an spezialisierte Zentren zur weiteren interdisziplinären Therapie für die Betroffenen essenziell. Das therapeutische Ziel besteht darin eine Rekanalisierung der Pfortader und/ oder der Milz- und Mesenterialvenen herbeizuführen. Zudem gilt es, die Progression der PVT im Sinne einer lokalen Ausbreitung sowie eine Mitbeteiligung anderer venöser Stromgebiete zu verhindern. Hierbei gilt es abzuwägen, ob ein rein konservativer, radiologisch-interventioneller oder gar chirurgischer Therapieansatz (im Sinne einer Lebertransplantation- ultima ratio) indiziert ist. Diese Entscheidung bedarf einer ausgiebigen Nutzen-Risiko-Abwägung hinsichtlich Blutungsrisiken versus potenzieller interventionell bedingter Komorbiditäten versus Progress der PVT und daraus entstehende Konsequenzen bei ausbleibender Intervention (wie bspw. die kavernöse Transformation der Pfortader, welche bereits innerhalb von 15-30 Tagen auftreten kann) (EASL, 2016). Die Akuität der PVT (neu detektiert versus chronisch), die individuellen Nebendiagnosen der Patient*innen, sowie anatomische Gegebenheiten stellen entscheidend wichtige Parameter dar (Steib et al., 2021).

Im Regelfall besteht die Erstlinientherapie einer neu detektierten PVT in der raschen therapeutischen Antikoagulation (de Franchis et al., 2015). Die begrenzte und variable Datenlage hinsichtlich der Auswahl der Antikoagulantien, deren Dosierung und Therapiedauer, ist der Seltenheit des Krankheitsaufkommens, der klinischen Variabilität und der anspruchsvollen (klinischen) Diagnostik der PVT geschuldet. Es handelt sich hier größtenteils um retrospektiv gewonnene Daten, die die Heterogenität hinsichtlich des Empfehlungsgrades in publizierten Leitlinien sowie des Evidenzlevels erklären (EASL, 2016; de Franchis et al., 2015; Valeriani et al., 2019).

Vor der Einleitung der Therapie gilt es das individuelle Blutungsrisiko der Patient*innen zu evaluieren. Besonderes Augenmerk liegt auf den Symptomen, welche mit der portalen Hypertension vergesellschaftet sind und somit mit einem erhöhten Blutungsrisiko einhergehen. Dies betrifft das Vorhandensein von gastrointestinalen Blutungen, Aszites und Varizen, wobei diese keine Kontraindikation darstellen, sofern diese therapiert sind (Betablocker oder Varizenligatur) (de Franchis et al., 2015; Valeriani et al., 2019). Unter Antikoagulation liegt die Blutungsrate bei ca. 9 %, wobei das blutungs-assoziierte Mortalitätsrisiko nicht von Relevanz ist (Praktiknjo und Trebicka, 2016). Die konservative Therapie mittels therapeutischer Antikoagulation mit niedermolekularem Heparin bietet eine erfolgreiche Rekanalisierungsrate von 39 % (Milzvene), 73 % (Pfortader) und 80 % (Mesentrialvenen) (EASL, 2016).

Es bedarf einem zunächst engmaschigen Therapiemonitoring mittels apTT- Bestimmung, Thrombozytenkontrollen sowie Faktor Anti Xa Bestimmungen. Kommt es zu einem rapiden Abfall der Thrombozyten, gilt es immer eine Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT) auszuschließen. Im Anschluss an die Therapie mit niedermolekularem Heparin (LMWH) empfiehlt sich die Erhaltungstherapie mit in erster Linie Vitamin K Antagonisten. Für direkte orale Antikoagulantien (DOAK) liegt aufgrund einer unzureichenden Datenlage keine Zulassung und auch keine direkte Empfehlung vor, somit handelt es sich um einen „off-label use“ (EASL, 2016; de Franchis et al., 2015; Praktiknjo und Trebicka, 2016; Steib et al., 2021). Aus den Daten von De Gottardi et al geht hervor, dass sich eine frühe Antikoagulation empfiehlt. Die bisher größte retrospektive Studie zu DOAK (z.B. Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban) bei Leberpatient*innen (VALDIG der EASL) mit 94 Teilnehmern zeigte die Sicherheit und Wirksamkeit der oralen Antikoagulantien (OAK) (EASL, 2016; de Gottardi et al., 2017; Praktiknjo und Trebicka, 2016). Die Dauer der Antikoagulation wird über mindestens 6 Monate empfohlen (EASL, 2016).

Sollten 24 Stunden nach eingeleiteter Antikoagulation die abdominellen Beschwerden, wie Schmerzen persistieren, und/ oder zudem gastrointestinale (rektale) Blutungen oder Organdysfunktionen hinzukommen, bedarf die Therapie eines invasiveren Ansatzes. Den Patient*innen sollte dann umgehend eine radiologisch- interventionelle Therapie zugeführt werden, wobei über einen transkutanen/transhepatischen oder -

transsplenischen oder aber transjugulären, transhepatischen Zugangsweg ein Lysekatheter eingebracht wird. Es wird dadurch sowohl die lokale Thrombolyse als auch die Aspiration des Thrombus ermöglicht. Da es sich bei dem Eingriff um eine zeitaufwendige und technisch sehr anspruchsvolle Intervention handelt, ist diese vornehmlich nur an spezialisierten Zentren von erfahrenen Interventionalist*innen durchzuführen (Steib et al., 2021).

Die Pfortaderrekanalisation gelingt, falls technisch möglich, durch das Einbringen des transjugulären intrahepatischen portosystemischen Stent-Shunt (TIPS), für den in der Literatur eine Rekanalisationsrate von bis zu 95 % angegeben wird (Steib et al., 2021). Chirurgische Thrombektomien hingegen sind nur zu einem Drittel der Fälle erfolgreich und gehen neben dem intraoperativen Risiko mit einer erhöhten Rate eines Thrombose-Rezidives einher. Somit bleibt dies eher eine Ultima Ratio-Therapie, welche im Vorfeld eingehend mit einem erfahrenen Operateur kritisch diskutiert werden sollte.

Die Mesenterialischämie stellt eine vitale Bedrohung für die Betroffenen dar, sodass in jedem Falle die chirurgische Notoperation mit entsprechenden Konsequenzen, im Sinne von bspw. Darmresektion durchzuführen ist. Bei Patient*innen, die unter der Therapie über sechs Monate erfolgreich vollständig rekanalisiert wurden, und keine Gerinnungsstörung in der Anamnese (im Sinne einer prothrombotischen Grunderkrankung) haben, ist ein Auslassversuch der Antikoagulation vertretbar. Bei bestehendem prothrombotischen Grundleiden ist die Indikation zur dauerhaften Antikoagulation gegeben. Ebenso gilt dies für die Betroffenen mit nur partieller Rekanalisation unter therapeutischer Antikoagulation (EASL, 2016).

Maßgeblich für die Prognose ist die zugrunde liegende Erkrankung. Das therapeutische Management der frischen Pfortaderthrombose erfordert den sofortigen Therapiebeginn mit Antikoagulantien. Auf Basis erhobener Daten hinsichtlich der Inzidenz einer Darmischämie, wurde herausgefunden, dass bei sofortiger Antikoagulation die Inzidenz bei 2 %, und die im Vergleich zu Nichtanwendung von Antikoagulanzen bei 30 %, liegt (de Franchis et al., 2022; Plessier et al., 2010). Verglichen mit der guten 5-Jahres-Überlebensrate der Pfortaderthrombose (nicht-zirrhatisch, nicht-maligne) von > 70 %, weist die akute Thrombose der Mesenterialvenen eine Akutsterblichkeit von 11 % in 24 Stunden sowie von 20 % in 30 Tagen auf (Amitrano et al., 2007; Thornburg et al., 2016).

Patient*innen mit PVT sollen einem regelmäßigen und detaillierten Follow-up unterzogen werden. Hierbei gilt insbesondere die Komplikationen einer portalen Hypertension, welche auf dem Boden einer kavernös transformierten Pfortader entstehen, frühzeitig zu detektieren oder gar zu verhindern. Insbesondere die Entwicklung von Aszites und die Varizenbildung in Ösophagus und Magen zu erkennen scheint besonders wichtig. Eine endoskopische Verlaufskontrolle nach einem und nach 2 Jahren nach dem Auftreten einer splanchnischen Thrombose, sofern initial keine Varizen vorlagen, wird gemäß der Konsensuskonferenz von Baveno VI empfohlen (de Franchis et al., 2015).

1.2 Operative Risiken bei Lebererkrankungen

Insgesamt ist nicht viel über das operative Risiko bei Patient*innen mit PVT bekannt. Um das operative Risiko der Patient*innen mit vorbestehender Lebererkrankung genauer einzuschätzen, bedienen sich die Behandler*innen diverser Scores (Mahmud et al., 2021). Im Folgenden werden die für diese Arbeit relevanten Prognose-Scores eingeführt und hinsichtlich des operativen Risikos bei portaler Hypertension, des operativen Risikos von Patient*innen mit Leberzirrhose versus ohne Leberzirrhose, sowie der Pfortaderthrombose und Lebertransplantation, und insbesondere PVT und abdominalen Eingriffe, verglichen.

1.2.1 Vergleich und Analyse von Prognosescores

Der Model of end-stage liver disease Score (MELD Score) sowie der Child-Turcotte-Pugh (CTP) Score werden im Kontext chronischer Lebererkrankungen häufig verwendet (Hoteit et al., 2008). Während der MELD Score für die Zuteilung von Lebertransplantaten eingesetzt wird und folgende Parameter berücksichtigt: Serum-Kreatinin (mg/dL), INR und Gesamt-Bilirubin (mg/dL), bezieht der CTP Score zur Prognoseklassifikation einer Leberzirrhose die Parameter: Serumalbumin, Serumbilirubin, Quick-Wert, Aszitesnachweis und das Stadium der hepatischen Enzephalopathie mit ein. In einer Arbeit von Garrison et al. von 1984 wurden die perioperativen Mortalitätsraten von 10 %, 31 % und 76 % für die CTP-Klassen A, B und C beschrieben. Dabei wurde ein Kollektiv

von 100 Patient*innen mit vorbestehender alkoholinduzierter Zirrhose, welche einen visceralchirurgischen Eingriff erhielten, untersucht (Garrison et al., 1984). Die beiden o.g. Scores berücksichtigen jedoch nicht die operations-spezifischen Risiken (Mahmud et al., 2021). Der 2003 etablierte Mayo Risk Score (MRS) schließt die American Society of Anesthesiologists (ASA)- Klassifikation zur Beurteilung der körperlichen Konstitution der Patient*innen, das Patient*innenalter, gewisse Laborparameter wie INR, Gesamtbilirubin und -kreatinin, sowie die Ätiologie der bestehenden Lebererkrankung mit ein. Dieser Score zählt bei bestehender Zirrhose als das einzig gültige Modell zur Prädiktion des Operationsrisikos (Elkrief et al., 2019; Northup et al., 2019). Reverter et al. untersuchten in einer prospektiven Studie die Bedeutung des HVPG (Lebervenenendruckgradient) hinsichtlich der Prognose von Patient*innen die an einer Leberzirrhose leiden, und sich einer elektiven extrahepatischen operativen Prozedur unterzogen. Hierbei konnte eine erhöhte Mortalität bei einem HVPG Wert > 16 mmHg in Verbindung gebracht werden und ab einem HPVG ≥ 20 mmHg sogar mit einem sehr hohen Risiko (Reverter et al., 2019). Ob eine präoperative Senkung der portalen Hypertension einen Vorteil beim postoperativen Outcome bringt, ist vor kurzem in einer Studie adressiert worden, bei der Patient*innen mit Zirrhose mit präoperativem TIPS mit Patient*innen ohne einen solchen TIPS verglichen wurden. Hierbei ergaben sich signifikant niedrigere Raten an postoperativem akut-auf-chronisches Leberversagen (ACLF) und Mortalität innerhalb eines Jahres in der Gruppe mit präoperativem TIPS (Chang et al., 2022).

Mahmud et al. identifizierten in einer großen, retrospektiven Arbeit als kritischen Prädiktor für das operative Risiko von Patient*innen mit Lebererkrankung den operativen Eingriffstypen. So geht mit einer Herzoperation oder offen abdominellen Operation ein erheblich höheres operatives Risiko als mit einer Hernienoperation einher. Thrombozytopenie, Hyperbilirubinämie oder eine Hypalbuminämie stellten in der Arbeit von Mahmud et al. signifikante Mortalitätsprädiktoren dar, aus denen der VOCAL-Penn Score etabliert wurde. Dieser berücksichtigt insgesamt neun Variablen inklusive Eingriffstypen (Tabelle 2) und prognostiziert mit seinen Ergebnissen die postoperative Mortalität 30, 90 und 180 Tage postoperationem (Mahmud et al., 2021).

Tab. 2: VOCAL-Penn Score basierend auf Mahmud et al. (2021)

Parameter	Wert
Alter	In Jahren
Albumin	g/dL
Gesamt-Bilirubin	mg/dL
Thrombozytenzahl	X 1.000/ μ L
Body- Mass- Index >30	Ja// Nein
NAFLD (Ätiologie der Zirrhose)	Ja// Nein
ASA Score	2// 3// 4
Notoperation	Ja // Nein
Art des Eingriffes	Abdominal (offen) Abdominal (laparoskopisch) Bauchwandchirurgie Gefäßchirurgisch Orthopädisch Herzoperation

1.2.2 Operatives Risiko bei portaler nicht zirrhotischer Hypertension

Eine retrospektive Studie von Elkrief et al. zeigte eine Mortalitätsrate von 9 % als postoperatives Ergebnis von Patient*innen mit diagnostizierter idiopathisch nicht-zirrhotischer portaler Hypertension (INCPH), welche eine visceralchirurgische Operation erhielten. Dies betraf insbesondere Patient*innen mit bestehenden Komorbiditäten und/oder Serumkreatininwerten $> 100 \mu\text{mol/L}$. Patient*innen mit INCPH hingegen ohne extrahepatische Nebendiagnosen, mit normwertigem Serumkreatinin und ohne den Nachweis von Aszites zum Operationszeitpunkt, wiesen ein gutes postoperatives Ergebnis auf (Elkrief et al., 2019).

1.2.3 Operatives Risiko mit Leberzirrhose versus ohne Leberzirrhose

Sowohl die postoperative Morbidität als auch die Mortalität ist bei Patient*innen mit einer Leberzirrhose, verglichen mit der Allgemeinbevölkerung, erhöht (Friedman, 1999; Goel et al., 2019; Johnson et al., 2019). Eine retrospektive Studie von Ziser et al. über die Jahre 1980 bis 1991, mit einem Patient*innen-Kollektiv von $n = 733$, die eine definitive Leberzirrhose aufwiesen und einer chirurgischen Prozedur unterzogen wurden, zeigte eine perioperative Mortalitätsrate (30 Tage postoperationem) von 11,6 % sowie eine perioperative Komplikationsrate von 30,1 % (Ziser et al., 1999). Die Zahl der Operationen bei Patient*innen mit einer bestehenden Lebererkrankung wird durch das steigende Alter dieser Patient*innen-Gruppe sowie durch die zunehmende Belastung durch die Zirrhose selbst beeinflusst (Mahmud et al., 2021; Parikh et al., 2019; Peery et al., 2018).

1.2.4 Pfortaderthrombose und Lebertransplantation

Rizzari et al. (2021) untersuchten unter anderem den Einfluss der PVT auf das Überleben nach Lebertransplantationen. Hierzu wurde die Unterscheidung zwischen milder und hochgradiger PVT durch die Yerdel Klassifikation festgelegt. Bei einem Patient*innen-Kollektiv von $n = 126$, wiesen 85 % mit einer milden PVT (Yerdel I) ein signifikant höheres 5-Jahres-Transplantationsüberleben, verglichen mit der hochgradigen PVT (Yerdel \geq II) (64,7 %), auf. Biliäre Komplikationen, insbesondere Strikturen kamen häufiger bei Patient*innen mit einer PVT Yerdel \geq II vor (Rizzari et al., 2021). Eine weitere Analyse an demselben Patient*innen-Kollektiv ergab, dass die Inzidenz einer postoperativen PVT nach der Reperfusion bei einer portalen Flussrate ≤ 1000 mL/min (81,1 %) höher war, verglichen mit einer portalen Flussrate ≥ 1000 mL/min (59,8 %) war (Rizzari et al., 2021). Bei einer hochgradigen PVT kombiniert mit niedrigem Portalfluss war das Transplantationsüberleben am schlechtesten (Rizzari et al., 2021). Weitere Ergebnisse von Suarez et al. zeigten, dass die postoperative Einjahres-Mortalität bei bestehender PVT in 14 von 48 Fällen (29,1 %) betrug; dem gegenüber steht eine Einjahres-Mortalität in 94 von 569 Fällen (16,5 %) bei Patient*innen ohne PVT. Zudem zeigte sich eine höhere Einjahres-Mortalität von 45 % ($n = 20$) bei einer totalen PVT, verglichen mit einer partiellen PVT 17,8 % ($n = 28$) (Suarez et al., 2010).

1.2.5 PVT und abdominelle Eingriffe

Die Indikationen für einen abdominalen Eingriff bei Patient*innen mit einer bestehenden extrahepatischen Portalvenenobstruktion (EHPVO) können einerseits in der Erkrankung und ihren Folgen selbst begründet, oder aber auch davon unabhängig sein. Direkt mit der EHPVO verbundene Komplikationen stellen bspw. eine Cholelithiasis oder eine klinisch symptomatische portal-kavernöse Cholangiopathie dar. Die Morbidität und Mortalität nach abdominalen Eingriffen der Patient*innen sowohl mit einer Leberzirrhose, als auch mit PSVD, sind mit dem Schweregrad einer portalen Hypertension (Elkrief et al., 2019; Johnson et al., 2019), jedoch auch mit dem Grad der Leberdysfunktion (Johnson et al., 2019; Mahmud et al., 2021), sowie der Eingriffsart (Mahmud et al., 2021; Wong und Busuttil, 2019) und den bestehenden Begleiterkrankungen (Elkrief et al., 2019; Northup et al., 2019; Teh et al., 2007) assoziiert. Lang galt die EHPVO, insbesondere bei vorliegenden Pfortaderkavernomen, als eine Kontraindikation für einen operativen Eingriff. Dies lag in dem erhöhten Risiko für perioperative Blutungen und der Mortalität begründet (Elkrief et al., 2024). Daten, welche die postoperativen Verläufe von Patient*innen mit EHPVO, evaluieren sind rar und stammen zumeist aus nicht-kontrollierten, retrospektiven monozentrischen Studien. Zudem handelt es sich um limitierte Patient*innenzahlen sowie um fast ausschließlich Patient*innen, die eine chirurgische Intervention zur Therapie der portalkavernösen Cholangiopathie erhielten (Agarwal et al., 2011; Dokmak et al., 2016; Varma et al., 2014). Bislang gab es jedoch keine dezidierte Evaluation der perioperativen Blutungsraten bei Patient*innen mit EHPVO, obwohl die perioperativen Blutungen eine der größten Komplikationen bei Patient*innen mit EHPVO darstellen. Dies wird neben der Seltenheit der Erkrankung damit begründet, dass die Blutungsereignisse mitunter maßgeblich durch medikamentöse Faktoren, wie die therapeutische Antikoagulation oder auch durch portale Hypertension, beeinflusst werden (Elkrief et al., 2024).

Bei der vorliegenden Dissertation wurde der Einfluss der EHPVO auf postoperatives Outcome nach abdominalchirurgischen Eingriffen für die Bonner Kohorte als Teil der multizentrischen Studie von Elkrief et al. aus dem Jahr 2024 untersucht, wobei günstige und ungünstige Verläufe bei Patient*innen mit und ohne EHPVO verglichen wurden. Der folgende methodische Teil erläutert die Vorgehensweise dieser Untersuchung im Detail.

2. Material und Methoden

2.1 Forschungsdesign

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, das postoperative Outcome von Patient*innen mit EHPVO im Vergleich zu Patient*innen ohne EHPVO zu untersuchen. Die Auswertung erfolgte im Rahmen einer retrospektiven Analyse eines Teilkollektivs der multizentrischen VALDIG-Kohorte (Vascular Liver Disease Group). In dieser Studie wurde gezielt das postoperative Outcome von Patient*innen mit EHPVO untersucht. Die Ergebnisse wurden erfolgreich publiziert (Elkrief et al., 2024). Die vorliegende Doktorarbeit fokussiert sich jedoch auf die Ergebnisse der in Bonn eingeschlossenen Patient*innen, auf die sogenannte „Bonner Kohorte“, die am Universitätsklinikum Bonn (UKB) erhoben wurde.

Im Zeitraum zwischen 01/2019 und 02/2022 wurden hierfür am Zentrum in Bonn Patient*innen mit EHPVO und mindestens einem abdominellen chirurgischen Eingriff im Zeitraum zwischen 2002 und 2020 identifiziert. Ziel der VALDIG-Kohorte ist es insgesamt, neue Erkenntnisse zu Risikofaktoren, geeigneten diagnostischen Verfahren, therapeutischen Strategien sowie der Prognose vaskulärer Lebererkrankungen zu gewinnen, um so die medizinische Versorgung betroffener Patient*innen zu verbessern (ClinicalTrials.gov: ID NCT03717792). Die Datenlage zur Morbidität und Mortalität von Patient*innen mit EHPVO nach abdominellen chirurgischen Eingriffen ist bislang sehr limitiert. Hierbei ist zu erwähnen, dass das Zentrum in Bonn sich auf Patient*innen mit VALDI-Erkrankungen spezialisiert hat (Zentrum für seltene Lebererkrankungen des ERN (European Reference Network for Rare liver diseases). Daher liegt eine große Zentrumerfahrung vor. Entsprechend war die Anzahl an Patient*innen im eingeschlossenen Zentrum erheblich größer als an nicht-spezialisierten Zentren, die der multizentrischen Studie beigesteuert werden konnten.

2.2 Studienpopulation

Aus dem Bonner VALDIG-Patient*innenkollektiv ($n = 202$, UKB) wurden 12 Patient*innen mit EHPVO und abdominalchirurgischem Eingriff identifiziert. Jedem dieser Patient*innen wurden anhand von Alter (± 10 Jahre), durchgeführter Operation und Operationsdatum (\pm

5 Jahre) 2 Kontrollpatient*innen zugeordnet. Die Identifizierung der insgesamt 23 Matching-Patient*innen erfolgte über das integrierte Abfragesystem des Patient*innenerfassungssystems des Uniklinikums Bonn (Orbis, Dedalus). Einer Patientin mit EHPVO konnte nur eine Kontrolle zugewiesen werden. In der multizentrischen Studie wurden, wenn mehr als zwei passende Kontrollen vorlagen, diese randomisiert ausgewählt (Elkrief et al., 2024). Dies traf auch auf die Bonner Kohorte zu, sodass 10 Patient*innen mit EHPVO und lediglich 14 Kontrollen in die multizentrische Studie eingeschlossen wurden (Elkrief et al., 2024) (Abbildung 1).

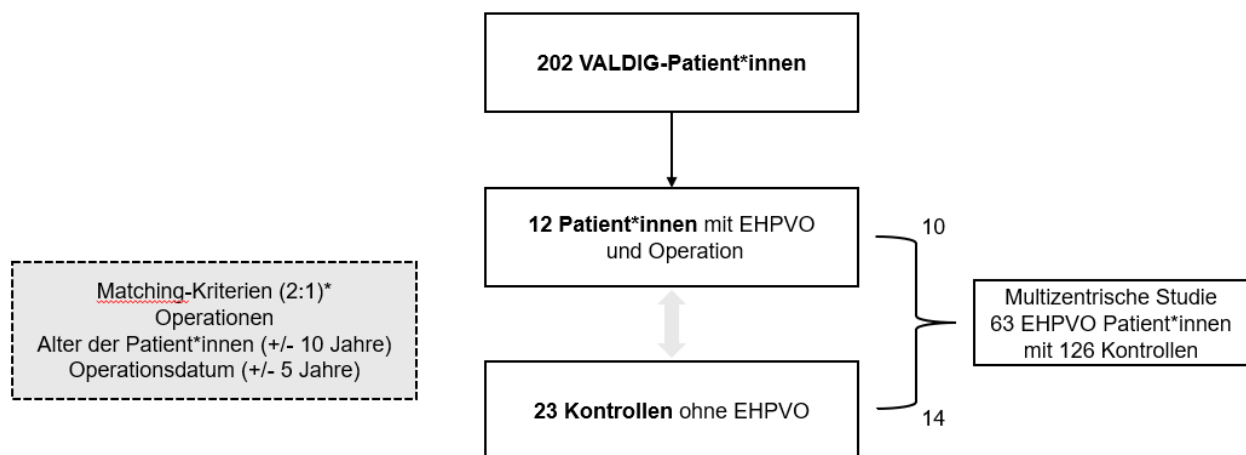


Abb 1: Studiendesign Bonner Kohorte.

2.3 Merkmale der Patient*innen mit und ohne EHPVO

Die ursächlichen Faktoren einer EHPVO lassen sich, gemäß aktuellen Leitlinienempfehlungen (EASL, 2016; Elkrief et al., 2023), in die allgemeinen Risikofaktoren, darunter zählen die vererbten (bspw. Faktor V Leiden Mutation) und die erworbenen Thrombophilien (bspw. Myeloproliferative Neoplasien), und zudem in die lokalen Risikofaktoren (bspw. chronisch entzündliche Darmerkrankungen) kategorisieren. Einen genaueren Überblick verschafft Tabelle 3, welche Parameter aus den Case-Report-Forms (CRF) zeigt. Hierbei sind die Hochrisikofaktoren einer EHPVO beispielhaft separat aufgeführt (Plessier et al., 2022).

Tab. 3: Abdominalchirurgie bei Patient*innen mit EHPVO (CRF) (nach Elkrief et al., 2024)

	Allgemeine Risikofaktoren: Vererbte Thrombophilie	Allgemeine Risikofaktoren: Erworbene Thrombophilie	Lokale Risikofaktoren	Hochrisikofaktoren
Faktor V Leiden Mutation	X			X, Homozygote Form
Prothrombin-Mutation	X			
Protein S Mutation	X			
Protein C Mutation	X			
Antithrombin-Mutation	X			
Positive Thromboseanamnese	X			X, gilt ebenso für Familienmitglieder I°
Myeloproliferative Neoplasie		X		X
JAK 2 Mutation		X		
Antiphospholipid-Syndrom		X		X
Morbus Behcet		X		
Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie		X		
Orale Kontrazeption		X		
Bauchtrauma			X	
Abdominale Intervention			X	
Splenektomie			X	
Cholezystektomie			X	
Hepatobiliäre Operation			X	

	Allgemeine Risikofaktoren: Vererbte Thrombophilie	Allgemeine Risikofaktoren: Erworbene Thrombophilie	Lokale Risikofaktoren	Hochrisikofaktoren
Pankreatitis			X	
Divertikulitis			X	
Appendizitis			X	
Andere abdominelle Infektionen/ Inflammationen			X	

Anamnestische Hinweise auf Aszites wurden definiert als mindestens einmaliges Auftreten von Aszites in der Vorgeschichte, die erfolgreiche Einstellung des Aszites durch Diuretika zum Zeitpunkt der Operation oder die intraoperative Detektion von Aszites. Bei Vorliegen von endoskopisch detektierten mittel- bis großen Varizen &/ oder bereits in der Anamnese durchgeführte Gummibandligaturen, wurden diese als Hochrisiko-Varizen definiert. Hierzu dienten die endoskopischen Daten, welche bei einer Endoskopie des oberen Gastrointestinaltraktes erfasst wurden, die mindestens innerhalb von 3 Jahren vor dem Zeitpunkt der Operation bei Patient*innen ohne Varizen und innerhalb von 1-2 Jahren bei Patient*innen mit kleinen Varizen, erfolgte (gemäß den Baveno VI Empfehlungen); ausgenommen waren hier die Patient*innen unter Therapie mit nicht-selektiven Betablockern (de Franchis et al., 2015).

Zum Zeitpunkt des operativen Eingriffes wurden weitere verschiedene Daten zusammengetragen. So wurden die Komorbiditäten anhand des Charlson-Komorbiditätsindex (CCI) erfasst. Dieser wurde 1984 entwickelt, um die 1-Jahres Mortalität anhand der Durchsicht von Patient*innenakten beurteilen zu können. Der CCI berücksichtigt, neben dem Patient*innen-Alter, 19 medizinische Komorbiditäten, wobei jeder Komorbidität Punkte zugeteilt werden (siehe Tabelle 4). Daraus ergibt sich ein Score, welcher das potenzielle Outcome der Betroffenen vorhersagt (Selvam et al., 2021).

Tab. 4: Charlson-Komorbiditätsindex (CCI) (CRF) (nach Elkrief et al., 2024)

Parameter			Punkte
Alter (zum Zeitpunkt des Eingriffes)	Jahre	Jede Dekade > 50. LJ. +1 Punkt	
AIDS	Ja Nein	/ Wenn ja, + 6 Punkte	
Metastasierender solider Tumor	Ja Nein	/ Wenn ja, + 6 Punkte	
Moderate/ schwere Lebererkrankung	Ja Nein	/ Wenn ja, + 3 Punkte	
Nicht- metastasierender solider Tumor	Ja Nein	/ Wenn ja, + 2 Punkte	
Malignes Lymphom	Ja Nein	/ Wenn ja, + 2 Punkte	
Leukämie	Ja Nein	/ Wenn ja, + 2 Punkte	
Diabetes mellitus mit Endorganschäden	Ja Nein	/ Wenn ja, + 2 Punkte	
Moderate oder schwere Nierenerkrankung	Ja Nein	/ Wenn ja, + 2 Punkte	
Hemiplegie	Ja Nein	/ Wenn ja, + 2 Punkte	
Diabetes ohne Endorganschäden	Ja Nein	/ Wenn ja, + 1 Punkte	
Leichte Lebererkrankung	Ja Nein	/ Wenn ja, + 1 Punkte	
Ulkusleiden	Ja Nein	/ Wenn ja, + 1 Punkte	
Bindegewebserkrankung	Ja Nein	/ Wenn ja, + 1 Punkte	
Chronische Lungenerkrankung	Ja Nein	/ Wenn ja, + 1 Punkte	
Demenz	Ja Nein	/ Wenn ja, + 1 Punkte	
Cerebrovaskuläre Erkrankung	Ja Nein	/ Wenn ja, + 1 Punkte	

Parameter			Punkte
Peripher vaskuläre Erkrankung	Ja Nein	/	Wenn ja, + 1 Punkte
Herzinsuffizienz	Ja Nein	/	Wenn ja, + 1 Punkte
Myokardinfarkt	Ja Nein	/	Wenn ja, + 1 Punkte
Gesamtpunktzahl			

Im Rahmen dieser Studie wurden präoperative Patient*innencharakteristika erhoben und zwischen der EHPVO-Gruppe und der Kontrollgruppe verglichen. Die Datenerhebung umfasste demografische Daten (Alter, Geschlecht), klinische Merkmale (BMI, Aszitesanamnese, chronische Lebererkrankungen, Alkoholkonsum, metabolisches Syndrom/Diabetes mellitus, CCI, ASA-Score) sowie Informationen zur Ätiologie der EHPVO. Hierbei wurden sowohl lokale Risikofaktoren (z.B. viszeralchirurgische Voroperationen, Pankreatitis, Trauma, Infektionen, chronisch entzündliche Darmerkrankungen) als auch generelle Risikofaktoren (z.B. hereditäre Thrombophilie, Faktor-V-Leiden, Prothrombin-Mutation, Protein-S/-C/-Antithrombin-Mangel, myeloproliferative Neoplasie, Antiphospholipid-Syndrom, Thromboembolien in der Anamnese) erfasst und das Vorliegen mindestens eines Hochrisikofaktors für Thrombosen dokumentiert. Die präoperative Standardtherapie wurde ebenfalls detailliert erhoben, inklusive der Einnahme von Antikoagulantien (Art und Durchführung einer therapeutischen bzw. perioperativen Antikoagulation), Aspirin, Clopidogrel, Diuretika und Betablockern. Ergänzend wurden Laborparameter (Hämoglobin, Leukozyten, Thrombozyten, Thromboplastinzeit, Leberwerte, Kreatinin, Albumin) und endoskopische Befunde (Ösophagus- und gastrische Varizen, Hochrisikovarizen) erhoben. Die präoperative Bildgebung wurde hinsichtlich Pfortader, VMS und VS (Durchgängigkeit, Verschluss, Kavernom), Milzgröße, Aszites und portosystemischer Kollateralen ausgewertet. Schließlich wurden die durchgeführten operativen Maßnahmen dokumentiert, einschließlich der Art des Eingriffs (wandchirurgisch, Cholezystektomie, sonstige), des Operationszugangs (offen, laparoskopisch) und der Notwendigkeit einer Notoperation. Zudem wurde der operative Prozess gemäß der Art der Operation, dem

gewählten Verfahren (offen oder laparoskopisch), der Dringlichkeit (Notfall oder elektiv) und hinsichtlich dessen Indikation eingestuft.

2.4 Einschlusskriterien

Patient*innen mit EHPVO, die sich zwischen 2002 und 2020 einer der unten genannten operativen Eingriffe unterzogen haben, wurden in die Studie eingeschlossen:

- Visceralchirurgische Eingriffe (inkl. Hernienoperationen der Bauchwand)
- Urologische Eingriffe (außer endoskopischer Eingriffe oder auch Hodenoperationen)
- Gefäßchirurgische Eingriffe (die endovaskulären Zugangswege ausgenommen)
- Gynäkologische und geburtshilfliche Eingriffe, wie bspw. die Sectio caesarea; (endovaginale Eingriffe jedoch ausgenommen).

Sofern die EHPVO vor dem operativen Eingriff diagnostiziert war, fanden diese Fälle Berücksichtigung und wurden in diese Studie eingeschlossen. Die Diagnostik der EHPVO stützt sich hierbei auf zwei Säulen (Elkrief et al., 2021; Valainathan et al., 2022):

- a. Bildgebende Verfahren, wie bspw. Kontrastmittel- unterstützte CT oder MRT-Angiographie, die eine Thrombose im Bereich der Pfortader, ≥ 6 Monate vor dem operativen Eingriff, nachweisen, mit oder ohne begleitendem Portalkavernom sowie
- b. Ausschluss einer Leberzirrhose, gesichert durch eine adäquate Leberbiopsie, fehlende morphologische Anzeichen einer Zirrhose oder durch eine Leberelastographie mit Lebersteifheitswerten < 10 kPa (Fibroscan®) (Elkrief et al., 2021; Valainathan et al., 2022).

2.5 Ausschlusskriterien

Bei bestehender Leberzirrhose, aber auch bei isoliert auftretenden Milzvenen- &/ oder Mesenterialvenenthrombosen ohne Beteiligung der Pfortader, oder bei PSVD, wurden die

Patient*innen ausgeschlossen. Auch das Vorliegen eines Budd-Chiari Syndroms, vaskuläre Tumorinvasionen, eine Begleiterkrankung, die mit einer Lebenserwartung < 6 Monaten assoziiert ist, führten zum Studienausschluss. Präoperative Interventionen zur Dekompression der Pfortader, und somit zur Reduktion der portalen Hypertension, wie rekanalisierende Maßnahmen mit oder ohne TIPS-Anlage oder chirurgische portosystemische Shunts, führten nicht zum Ausschluss aus der Studie. Ein Ausschlussgrund war lediglich eine Operation, deren einzige Indikation die Dekompression der Pfortader war.

2.6 Studienendpunkte

Der Beobachtungszeitraum wurde vom Tag der Operation bis zum letzten Follow-up Besuch in der Klinik definiert. Ein postoperatives Versterben der Patient*innen war relevant, falls es innerhalb von 12 Monaten zum Versterben kam. In Tabelle 5 sind die a priori bestimmten Endpunkte dieser Studie aufgeführt. Hierzu zählen unter anderem Blutungsereignisse, welche intra- oder bis zu einem Monat postoperativ aufgetreten sind und nicht durch ein gastroösophageales Varizenleiden zu erklären sind. Gemäß den Empfehlungen der internationalen Gesellschaft für Thrombosen und Hämostase, wurden diese Blutungsereignisse in leichte und wesentliche klassifiziert (Schulman et al., 2010). Komplikationen wurden anhand der Clavien-Dindo Klassifikation eingeteilt (Dindo et al., 2004). Komplikationen im Zusammenhang mit portaler Hypertension wurden durch hepatische Enzephalopathie, Varizenblutung und Aszites charakterisiert. Dekompensationsereignisse des Aszites wurden nochmals unterschiedlich definiert: Patient*innen ohne Aszites, im Verlauf mit dem Auftreten klinisch nachweisbarem Aszites, welcher durch eine Sonographie bestätigt wurde; oder Patient*innen mit vorbestehendem Aszites, welcher bislang nicht punktiert wurde, innerhalb der ersten 3 Monate postoperationem nun jedoch zwei oder mehrere Entlastungspunktionen, oder aber einen TIPS, benötigten. Ein ungünstiges Outcome wurde als das Auftreten von schweren Blutungen und/ oder postoperative Komplikationen ≥ 3 . Grades nach Dindo-Clavien-Kriterien, die innerhalb eines Monats nach der Operation auftreten und/ oder Komplikationen im Zusammenhang mit portaler Hypertension innerhalb von 3 Monaten nach der Operation oder den Tod der Betroffenen definiert (Elkrief et al., 2019).

Tab. 5: Vorab festgelegte Kriterien, welche postoperative Komplikationen definieren (angelehnt an Elkrief et al., 2024)

Komplikation 3 Monate postoperationem, welche mit der portalen Hypertension vergesellschaftet ist	
Hepatische Enzephalopathie	Nach der West-Haven Klassifikation <ul style="list-style-type: none"> • Leicht (Grad I-II) • Schwerwiegend (Grad III-IV)
Dekompensation des Aszites	<ul style="list-style-type: none"> • Patient*innen ohne Aszites, im Verlauf mit dem Auftreten klinisch nachweisbarem Aszites, welcher durch eine Sonographie bestätigt wurde • Patient*innen mit vorbestehendem Aszites, welcher bislang nicht punktiert wurde, innerhalb der ersten drei Monate postoperationem nun jedoch zwei oder mehrere Entlastungspunktionen, oder aber einen TIPS, benötigten
Varizenblutung	Symptome wie Hämatemesis oder Meläna mit endoskopisch nachgewiesener Blutung der gastroösophagealen Varizen oder Anzeichen einer frisch zurückliegenden Blutung
Schwere Blutung während des Eingriffs oder innerhalb eines Monats nach der Operation	
Schwere Blutungen	<ul style="list-style-type: none"> • Tödliche Blutungen • &/oder Blutungen in kritische Bereiche oder Organe (intrakraniell, intraspinal, intraokular, retroperitoneal, intraartikular, perikardial, intramuskulär mit Kompartmentsyndrom) • &/ oder Blutungen außerhalb des Operationsgebietes, die einen Hämoglobinabfall von 20 g/L oder eine Transfusionspflichtigkeit von 1-2 Blutprodukten herbeiführen, welche in zeitlichem Zusammenhang (24-48 Stunden) mit der Blutung stehen • &/oder eine notwendige Revisionsoperation, tiefe Wundinfektion oder eine längere klinische Verweildauer, bedingt durch eine Blutung im Operationsgebiet • &/oder eine Blutung im Bereich des Operationsgebietes, die unerwartet eine verlängerte Blutung darstellt &/oder relevante hämodynamische Instabilität herbeiführt (hierzu zählen ein Abfall der Hämoglobinkonzentration 20 g/L oder die Transfusionsnotwendigkeit von mindestens zwei Vollblutpräparaten) im zeitlichen Zusammenhang von 24 Stunden zur Blutung

Postoperative Komplikation einen Monat postoperationem	
Postoperative Komplikation	Jede Komplikation, die eine Abweichung im normalen postoperativen Verlauf darstellt; die Komplikationen der portalen Hypertension (wie: hepatische Enzephalopathie, Dekompensation des Aszites und gastrointestinale Blutungen) ausgenommen
Postoperative Komplikationen klassifiziert nach Dindo- Clavien	<ul style="list-style-type: none"> • Grade 1: Jegliche Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf ohne Indikation zur pharmazeutischen, chirurgischen, endoskopischen oder radiologischen Therapie/ Intervention • Grad 2: Notwendigkeit einer pharmazeutischen Therapie, mit anderen Medikamenten als bei Grad I zulässig • Grad 3: Notwendigkeit endoskopischer, chirurgischer oder radiologischer Intervention <ul style="list-style-type: none"> • Grad 3a: Intervention ohne Vollnarkose • Grad 3b: Intervention in Vollnarkose • Grad 4: Lebensbedrohliche Komplikation (inkl. ZNS-Komplikationen) mit Intensivpflichtigkeit <ul style="list-style-type: none"> • Grad 4a: Organversagen (inkl. Dialyse) • Grad 4b: Multiorganversagen • Grad 5: Tod

2.7 Statistische Analyse

Die deskriptive Statistik wird als absolute Zahlen (in Prozent %) oder als Median mit Interquartilbereich (IQR) angegeben. Der Mann-Whitney U oder Wilcoxon-Sum Test wurden zum Vergleich metrischer Variablen genutzt. Vergleiche zwischen kategorialen Variablen wurde durch die Nutzung des Chi-Quadrat-Tests durchgeführt. Das Risiko für Komplikationen und Versterben wurde mittels der Kaplan-Meier-Analyse mit log-rank Test bewertet.

Durch die Anwendung der uni- und multivariaten Cox-Regressionsanalyse wurden mit den nachstehenden Endpunkten assoziierte Merkmale analysiert: Postoperative Blutungen innerhalb eines Monates, welche nicht mit gastroösophagealen Varizen assoziiert sind, postoperative Komplikationen \geq Klassifikationsgrad III^o nach Clavien- Dindo innerhalb

eines Monats nach der Operation, Komplikationen welche mit portaler Hypertension assoziiert sind und innerhalb von 3 Monaten postoperationem auftreten, eintretender Tod 12 Monate nach der Operation, sowie generell ungünstige Verläufe der Patient*innen mit EHPVO. Bei niedrigen Patient*innenzahlen, waren nicht alle Parameter, die in die Cox-Regression einfließen, als robust einzustufen, wir fokussierten uns daher auf Endpunktanalysen.

Zu den relevanten Prädiktoren, die untersucht wurden gehörten neben etablierten Parametern wie Alter und Geschlecht der Charlson-Komorbiditätsindex (CCI) (Teh et al., 2007), Hochrisikofaktoren für Thrombosen (Condat et al., 2001), Serumkreatinin (Elkrief et al., 2019; Johnson et al., 2019; Teh et al., 2007) und Serumbilirubin (Neeff et al., 2014; Orr et al., 2007; Teh et al., 2007) am Operationstag, die Aszitesanamnese zum Zeitpunkt der Operation (vorhandener Aszites, der unter Diuretikatherapie stand oder klinisch nachgewiesen wurde) (Elkrief et al., 2019; Plessier et al., 2010; Telem et al., 2010), Hochrisiko-Varizen (Csikesz et al., 2009; Ziser et al., 1999), die Art des Eingriffes (Mahmud et al., 2021;) sowie eine Notfalloperation (Mahmud et al., 2021; Telem et al., 2010).

Ein Signifikanzniveau wurde bei $p \leq 0,05$ angenommen. Die Datenerfassung erfolgte primär mithilfe von Microsoft Excel. Für die statistische Analyse wurden die Daten in IBM SPSS Statistics (Version 28) importiert.

3. Ergebnisse

Zwischen November 2002 und Dezember 2020 wurden an 12 Patient*innen mit EHPVO und abdominalchirurgischem Eingriff im Universitätsklinikum Bonn (UKB) operative Eingriffe durchgeführt, die die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten. Diese Patient*innen wurden aus einer Kohorte für vaskuläre Lebererkrankungen (n = 202) selektiert, indem zunächst alle Patient*innen mit EHPVO und anschließend diejenigen mit abdominalchirurgischem Eingriff identifiziert wurden. Jedem dieser 12 Patient*innen wurden 2 Kontrollpatient*innen ohne EHPVO anhand von Operationsart, Patient*innenalter (± 10 Jahre) und Operationsdatum (± 5 Jahre) zugeordnet. Für eine Patientin mit EHPVO konnte nur eine passende Kontrollperson identifiziert werden. Von den 12 operierten Patient*innen wurden 10 in die multizentrische Gesamtstudie eingeschlossen.

Die nachstehende Tabelle 6 vergleicht präoperative Parameter von 12 Patient*innen mit EHPVO und abdominalchirurgischem Eingriff mit denen von 23 passenden Kontrollpatient*innen ohne EHPVO. Die Gruppen unterschieden sich signifikant im Body-Mass-Index (BMI) mit einem niedrigeren Median-BMI bei EHPVO-Patient*innen (23 kg/m² vs. 29 kg/m²; p = 0.039). Patient*innen mit EHPVO erhielten signifikant häufiger präoperativ Antikoagulantien (92 % vs. 9 %; p < 0.001). Die Art der Antikoagulation (Heparin, DOAK, Vitamin-K-Antagonisten) unterschied sich jedoch nicht signifikant zwischen den Gruppen. Des Weiteren zeigte sich ein signifikanter Unterschied im Anteil der Patient*innen mit mindestens einem Hochrisikofaktor für Thrombosen (83 % vs. 0 %; p < 0.001). Entsprechend war die Thromboplastinzeit bei Patient*innen mit EHPVO signifikant verändert (76 % vs. 96 %; p = 0.039). Hinsichtlich der präoperativen Betablocker-Einnahme zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (50 % vs. 17 %; p = 0.043). Demgegenüber zeigten sich in den meisten anderen untersuchten Parametern keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Dies betrifft demografische Daten wie Alter und Geschlecht, Komorbiditäten (z.B. ASA-Score, Charlson Komorbiditätsindex), weitere Laborparameter (z.B. Hämoglobin, Leukozyten, Leberenzyme, Nierenfunktion), endoskopische Befunde (z.B. Ösophagusvarizen) sowie bildgebende Befunde der Pfortader, Milz und des Aszites.

Tab. 6: Hauptmerkmale der Bonner Kohorte zugehörigen Patient*innen bei der Operation (angelehnt an Elkrif et al., 2024)

Merkmal	Patient*innen mit oder ohne EHPVO	Merkmale der 12 Patient*innen mit EHPVO und ihrer 23 Kontrollen		p-Wert EHPVO vs. ohne EHPVO
	Anzahl (Prozentsatz) oder Median (Interquartilbereich)	Patient*innen ohne EHPVO (N=23)	Patient*innen mit EHPVO (N=12)	
Klinische Merkmale:				
Weibliches Geschlecht (%)	15 (43)	8 (35)	7 (58)	0.181
Alter (in Jahren)	53 [21-76]	54 [21- 76]	50 [27-74]	0.602
CCI	2 [0- 8]	2 [0- 8]	1 [0-4]	0.349
ASA-Score	3 [2-5]	3 [2-5]	3 [2-5]	0.891
BMI (kg/m ²)	28 [18-44]	29 [18-44]	23 [19- 33]	0.039
Aszitesanamnese, n (%)	4 (11)		4 (33)	
Mindestens ein Grund einer chronischen Lebererkrankung	3 (8)		3 (25)	
Alkoholkonsum	3 (8)		3 (25)	
Metabolisches Syndrom oder Diabetes mellitus	0 (0)		0 (0)	
Ätiologie der EHPVO:				
Lokaler Risikofaktor bekannt	5 (14)		5 (42)	

Merkmal	Patient*innen mit oder ohne EHPVO	Merkmale der 12 Patient*innen mit EHPVO und ihrer 23 Kontrollen		p-Wert EHPVO vs. ohne EHPVO
	Anzahl (Prozentsatz) oder Median (Interquartilbereich)	Patient*innen ohne EHPVO (N=23)	Patient*innen mit EHPVO (N=12)	
Z.n. viszeralchirurgischem Eingriff	4 (11)		4 (33)	
Pankreatitis	0 (0)		0 (0)	
Abdominelles Trauma	0 (0)		0 (0)	
Intraabdominelle Infektion	0 (0)		0 (0)	
Chronisch entzündliche Darmerkrankungen	1 (3)		1 (8)	
Mindestens ein genereller Risikofaktor	5 (14)		5 (42)	
Hereditäre Thrombophilie	2 (6)		2 (17)	
Faktor-V-Leiden-Mutation	2 (6)		2 (17)	
Prothrombin-Gen-Mutation	1 (3)		1 (8)	
Protein-S-Mangel	0 (0)		0 (0)	
Protein-C-Mangel	0 (0)		0 (0)	
Antithrombin-Mangel	0 (0)		0 (0)	
Myeloproliferative Neoplasie	7 (20)		7 (58)	
Antiphospholipid-Syndrom	0 (0)		0 (0)	
Thromboembolische Ereignisse in der Anamnese	4 (11)		4 (33)	

	Patient*innen mit oder ohne EHPVO	Merkmale der 12 Patient*innen mit EHPVO und ihrer 23 Kontrollen		
Merkmal	Anzahl (Prozentsatz) oder Median (Interquartilbereich)	Patient*innen ohne EHPVO (N=23)	Patient*innen mit EHPVO (N=12)	p-Wert EHPVO vs. ohne EHPVO
Mindestens ein Hochrisikofaktor für Thrombose	10 (29)		10 (83)	<0.001
Standardtherapie vor OP:				
Antikoagulantien, n (%)	13 (37)	2 (9)	11 (92)	<0.001
Therapeutische Antikoagulation	13 (37)	2 (9)	11 (92)	
Form der Antikoagulantien				0.312
Heparin	9 (26)	1 (4)	8 (67)	
DOAK	2 (6)	0 (0)	2 (17)	
Vitamin K Antagonisten	2 (6)	1 (4)	1 (8)	
Perioperative Antikoagulation, ja	5 (14)	1 (4)	4 (33)	0.887
Aspirin	4 (11)	3 (13)	1 (8)	0.678
Clopidogrel	1 (3)	1 (4)	0 (0)	0.464
Diuretika	4 (11)	2 (9)	2 (17)	0.482
Betablocker	10 (29)	4 (17)	6 (50)	0.043
Laborwerte:				
Hämoglobinkonzentration (g/dL)	12.50 [8.5-133]	13.8 [8.5- 133]	11.5 [9.2- 16.1]	0.375
Leukozyten (G/L)	10.42 [3.7-37.1]	10.6 [5.1-30]	10.31 [3.72, 37.10]	0.627
Thrombozyten (G/L)	264 [91- 628]	264 [149- 628]	278 [91- 473]	0.555
Thromboplastinzeit (%)	89 [22- 124]	96 [43-124]	76 [22- 101]	0.039

	Patient*innen mit oder ohne EHPVO	Merkmale der 12 Patient*innen mit EHPVO und ihrer 23 Kontrollen		
Merkmal	Anzahl (Prozentsatz) oder Median (Interquartilsbereich)	Patient*innen ohne EHPVO (N=23)	Patient*innen mit EHPVO (N=12)	p-Wert EHPVO vs. ohne EHPVO
Serum AST (IU/L)	25 [11- 524]	26 [11- 524]	23 [12- 61]	0.409
Serum ALT (IU/L)	44 [10- 440]	39 [10- 440]	47 [20- 181]	0.913
Serum ALK (IU/L)	93 [42- 259]	93 [42- 259]	93 [56- 238]	0.905
Serum GGT (IU/L)	67 [22- 456]	70 [26- 456]	56 [22- 317]	0.921
Serumbilirubin (µmol/L)	14 [3- 181]	14 [3.- 181]	14 [7- 17]	0.826
Serumkreatinin (µmol/L)	70 [33- 533]	72 [33- 533]	65 [48-270]	0.986
Serumalbumin (g/L)	32 [22- 44]	35 [22- 44]	29 [29- 29]	0.500
Endoskopische Diagnostik:				
Endoskopische Diagnostik	10 (29)		10 (83)	
Ösophagusvarizen:				
Keine Varizen	4 (11)		4 (33)	
Kleine Varizen	4 (11)		4 (33)	
Mittel bis große Varizen	2 (6)		2 (17)	
Gastrische Varizen				
Keine Varizen	6 (17)		6 (50)	
Kleine Varizen	2 (6)		2 (17)	
Mittel bis große Varizen	1 (3)		1 (8)	
Hochrisiko Varizen	5 (14)	1 (4)	4 (33)	
Bildgebung:				
Präoperative Bildgebung Pfortader:				

	Patient*innen mit oder ohne EHPVO	Merkmale der 12 Patient*innen mit EHPVO und ihrer 23 Kontrollen		
Merkmal	Anzahl (Prozentsatz) oder Median (Interquartilbereich)	Patient*innen ohne EHPVO (N=23)	Patient*innen mit EHPVO (N=12)	p-Wert EHPVO vs. ohne EHPVO
Kompletter Pfortader Verschluss	2 (6)		2 (17)	
Pfortaderkavernom	10 (34)		10 (83)	
Präoperative Bildgebung VMS:				
Durchgängige VMS	2 (6)		2 (17)	
Kompletter Verschluss	2 (6)		2 (17)	
Partieller Verschluss	3 (9)		3 (25)	
Kavernom	2 (6)		2 (17)	
Präoperative Bildgebung VS:				
Durchgängige VS	3 (9)		3 (25)	
Kompletter Verschluss	2 (6)		2 (17)	
Partieller Verschluss	2 (6)		2 (17)	
Milzgröße (cm)	14 [10- 17]		14 [10- 17]	
Aszites in der Bildgebung:				
Kein Aszites	6 (17)		6 (50)	
Wenig Aszites	3 (9)		3 (25)	
Ausgeprägter Aszites	2 (6)		2 (17)	
Portosystemische Kollateralbildung	8 (23)		8 (67)	
Operative Maßnahmen:				
Wandchirurgische Eingriffe	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Cholezystektomie	6 (17)	4 (17)	2 (17)	
Andere Eingriffe	29 (83)	19 (83)	10 (83)	

	Patient*innen mit oder ohne EHPVO	Merkmale der 12 Patient*innen mit EHPVO und ihrer 23 Kontrollen		
Merkmal	Anzahl (Prozentsatz) oder Median (Interquartilbereich)	Patient*innen ohne EHPVO (N=23)	Patient*innen mit EHPVO (N=12)	p-Wert EHPVO vs. ohne EHPVO
Notoperationen	15 (43)	11 (48)	4 (33)	0.411
Laparoskopischer Zugang	6 (17)	3 (13)	3 (25)	0.373

Der Tabelle 7 sind die Indikationen der Operationen zu entnehmen (modifiziert nach Elkrief et al., 2024). Zu den häufigsten Operationen zählten: Duodenopankreatektomie (n = 3, 25 %), viszeralchirurgische Eingriffe (n = 3, 25 %) sowie Laparotomien (n = 3, 25 %). Bei den chirurgischen Zugangswegen wurde bei Patient*innen ein offenes Verfahren gewählt (n = 11, 92 %). Demgegenüber steht ein (n = 1, 8 %) laparoskopisches Verfahren. Ebenfalls wurden Notfalloperationen wurden (n = 4, 33 %) durchgeführt. Im Median betrug der Zeitraum zwischen Erstdiagnose der EHPVO und der Operation 56 Monate.

Tab. 7: Details der durchgeführten Operationen bei 12 Patient*innen der Bonner Kohorte mit EHPVO

Art der Operation	Anzahl	Indikation
Cholezystektomie	2	Cholezystitis n = 1 Choledocholithiasis n = 1
Duodenopankreatektomie	3	Neoplasie n = 1 Erosive Gastritis und Fundusvarizen n = 1 Duodenalstenose n = 1
Viszeralchirurgischer Eingriff	3	Thrombose-assoziiertes Sub Ileus n = 1 Mesenterialinfarkt n = 1 Ileus n = 1

Art der Operation	Anzahl	Indikation
Laparotomie	3	Hepatische Läsionen n = 1 Thrombose n = 1 Blutung n = 1
Splenektomie	1	Aneurysma Milzarterie mit aktiver Blutung n = 1
Zugangsweg, n (%):		
Offene Operation	11 (92)	
Laparoskopische Operation	1 (8)	
Elektiv vs. Notoperation, n (%):		
Elektiv	8 (67)	
Notoperation	4 (33)	

3.1 Postoperative Komplikationen, assoziiert mit portaler Hypertension

Gemäß des im Methodenteil definierten Endpunktes, traten bei den 12 in dieser Dissertation untersuchten Patient*innen mit EHPVO innerhalb von 3 Monaten postoperativ bei 5 Patient*innen (42 %) Komplikationen im Zusammenhang mit portaler Hypertension auf. Abbildung 2 visualisiert den zeitlichen Verlauf des Komplikationsauftritts anhand der Kaplan-Meier-Kurve. 2 Patient*innen entwickelten die Komplikation (Aszitesdekompensation, therapiert mit Diuretika) am Operationstag, die übrigen 3 Patient*innen nach 6, 21 bzw. 30 Tagen (jeweils Aszitesdekompensation, therapiert mit Diuretika). In der Kontrollgruppe (n = 23) wurden erwarteterweise keine portale Hypertensions-assoziierte Komplikationen innerhalb des Beobachtungszeitraums von 3 Monaten beobachtet. Dieser Unterschied zwischen den Gruppen erwies sich als statistisch signifikant (Log-Rank-Test: $p = 0.001$), was auf ein erhöhtes Risiko für portale hypertensionsassoziierte Komplikationen nach abdominalchirurgischen Eingriffen bei Patient*innen mit EHPVO hindeutet.

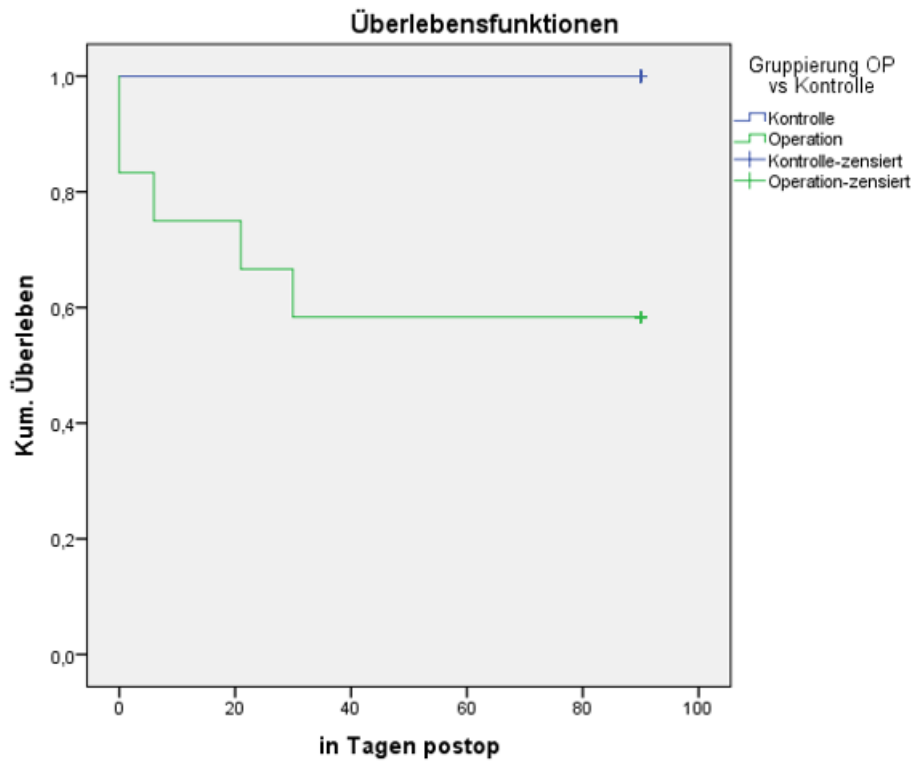


Abb 2: Kaplan-Meier-Kurve portal hypertensionsassoziiertes postoperativer Komplikationen innerhalb von 3 Monaten

Die univariate Cox-Regressionsanalyse identifizierte das Vorliegen mindestens eines Hochrisikofaktors für Thrombosen als einzigen signifikanten Prädiktor für das Auftreten dieser Komplikationen ($p = 0.031$; Tabelle 8).

Tab. 8: Univariate Regression portal hypertensionsassoziiertes postoperativer Komplikationen innerhalb von 3 Monaten

	Signifikanz	Hazard Ratio	95% Konfidenzintervall für Exp(B)	
			Untere	Obere
Hochrisikofaktor für Thrombose vorhanden	0.031	11.241	1.253	20.844

Dieses Ergebnis wurde in der multivariaten Cox-Regression bestätigt ($p = 0.028$; Tabelle 9), wo bekannte oder relevante Risikofaktoren (Alter, Notfalleingriff) in das Modell (Forced Entry) mit eingenommen wurden. Die Hazard Ratio lag hier bei 12.994.

Tab. 9: Multivariate Regression portal hypertensionsassoziiertes postoperativer Komplikationen innerhalb von 3 Monaten

	Signifikanz	Hazard Ratio	95% Konfidenzinter-vall für Exp(B)	
			Untere	Obere
Hochrisikofaktor für Thrombose vorhanden	0.028	12.994	1.311	28.75
Alter in Jahren zum OP-Zeitpunkt	0.535	0.979	0.916	1.047
Elektiv vs. Not-OP	0.788	1.315	0.178	9.693

In der mutizentrischen Studie von Elkrief et al. von 2024, die insgesamt 78 Operationen an Patient*innen mit EHPVO umfasste, traten bei 12 Patient*innen (15 %) Komplikationen im Zusammenhang mit portaler Hypertension auf, darunter Varizenblutungen ($n = 2$; 2 %), hepatische Enzephalopathie ($n = 2$; 3%) und Aszites ($n = 10$; 13 %). Wie auch in der vorliegenden Dissertation identifizierte die univariate Cox-Regression in der Gesamtstudie eine Thrombose als einzigen signifikanten Risikofaktor für diese Komplikationen ($p = 0.03$) (Elkrief et al., 2024).

3.2 Peri- und postoperative Blutungen

In 2 (17 %) von 12 Operationen der Patient*innen mit EHPVO kam es zu einer perioperativen Blutungskomplikation jedoch zu keiner postoperativen Blutung. Schwere Blutungen mit Transfusionspflichtigkeit traten in einem Fall unter den Blutungen (8 %) auf, mit der Notwendigkeit der Gabe von kumulativ 16 Erythrozytenkonzentraten sowie 2

Thrombozytenkonzentraten. Der log-rank Test bestätigte die fehlende Signifikanz ($p = 0.722$).

In der mutizentrischen Studie, wurden bei 18 Eingriffen (23 %) peri- oder postoperative Blutungskomplikationen beobachtet. Davon traten 9 (12 %) intraoperativ und 12 (14 %) postoperativ auf. Bei 3 Patient*innen wurden sowohl intra- als auch postoperative Blutungen registriert. Schwere Blutungen, die eine Transfusion von Erythrozytenkonzentraten erforderten, wurden in 14 Fällen (18 %) festgestellt. In der Gesamtstudie wurden Notfalloperationen, Operationen anderer Art als Bauchwand- und Cholezystektomien sowie ein Serumkreatininwert $> 100 \mu\text{mol/L}$ als potentielle Faktoren im Zusammenhang mit schweren Blutungen identifiziert. In den Daten der vorliegenden Dissertation konnte aufgrund der niedrigen Anzahl der Endpunkte kein Zusammenhang eruiert werden. Weder die Thrombozytenanzahl, die Durchführung von Operationen unter fortgeführter Antikoagulation noch das Intervall zwischen Operation und Wiederaufnahme der Antikoagulation zeigten einen statistisch signifikanten Zusammenhang mit schweren Blutungen ($p = 0.71$). Die multivariate Cox-Regressionsanalyse der Gesamtstudie zeigte Tendenzen zu Assoziationen zwischen schweren Blutungen und Notfalloperationen ($p = 0.06$) sowie Eingriffen abseits von Cholezystektomien und Wandchirurgie ($p = 0.054$), erreichte jedoch keine statistische Signifikanz (vgl. Supplementary Table 3 in Elkrief et al., 2024).

3.3 Postoperative Mortalität

Innerhalb von 12 Monaten postoperativ verstarben 3 Patient*innen (9 %). Alle 3 Todesfälle traten in der Kontrollgruppe auf. 2 Todesfälle ereigneten sich nach 6 bzw. 114 Tagen; die Ursachen hierfür lagen dem UKB zum Zeitpunkt der Studiauswertung nicht vor. 1 weiterer Patient verstarb 153 Tage postoperativ an einem progredienten Tumorleiden. In der EHPVO-Gruppe der Bonner Kohorte wurden im Beobachtungszeitraum keine Todesfälle verzeichnet. Die postoperative Mortalität unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen (Log-Rank-Test: $p = 0.214$). Abbildung 3 visualisiert den zeitlichen Verlauf der postoperativen Mortalität innerhalb eines Jahres nach der Operation.

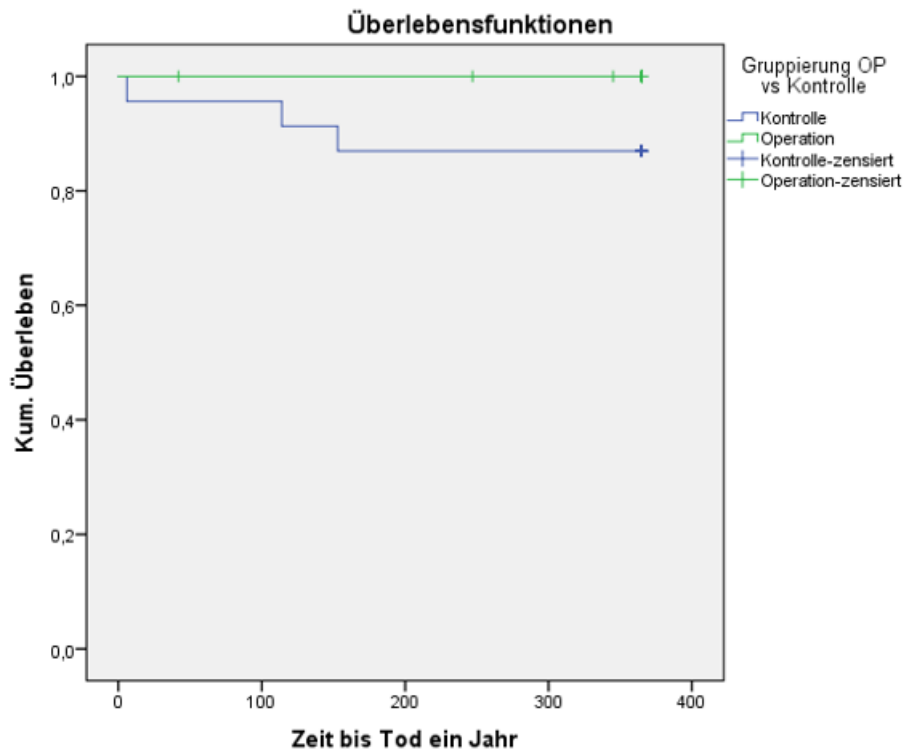


Abb 3: Kaplan-Meier-Kurve postoperativer Mortalität innerhalb eines Jahres

In der multizentrischen Studie verstarben 3 EHPVO-Patient*innen (4 %) innerhalb von 12 Monaten postoperativ. Als Todesursachen wurden septischer Schock (nach 12 Tagen), intraabdominelle Blutung (nach 38 Tagen) und hämorrhagischer Schock (nach 77 Tagen) dokumentiert (vgl. Supplementary Table 4 in Elkrief et al., 2024).

3.4 Ungünstiger postoperativer Verlauf

In der vorliegenden Studie wurde ein ungünstiger postoperativer Verlauf definiert als kombinierter Endpunkt mit dem Auftreten einer Komplikation \geq Grad 3 nach Clavien-Dindo-Klassifikation, einer portalhypertensionsassoziierten Komplikation innerhalb von 3 Monaten oder postoperativer Tod innerhalb von 12 Monaten. Die Analyse des ungünstigen postoperativen Verlaufs ergab auf Basis der Daten der Bonner Kohorte des UKB keine statistisch signifikanten Unterschiede innerhalb der verschiedenen Beobachtungszeiträume (30 Tage, 90 Tage, 1 Jahr). Der Log-Rank-Test zeigte für keinen

der Zeiträume eine signifikante Differenz ($p = 0.312$) (Abbildung 4, beispielhaft für 90 Tage gezeigt).

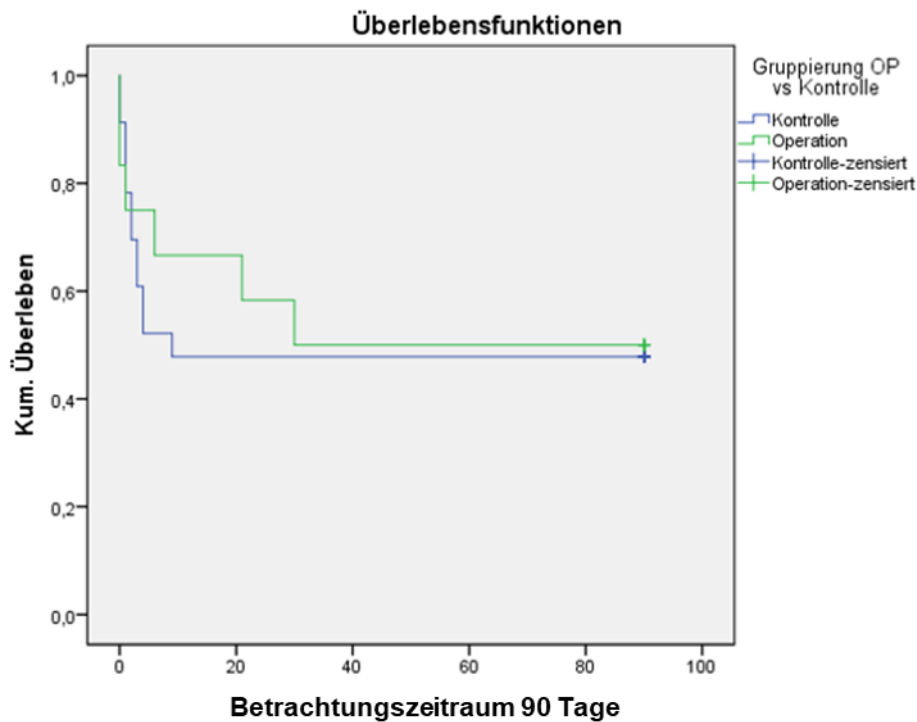


Abb 4: Kaplan-Meier-Kurve des ungünstigen postoperativen Verlaufs innerhalb des Beobachtungszeitraums

In der multizentrischen Studie wurde mithilfe einer univariaten Cox-Regression ein signifikanter Zusammenhang festgestellt: Patient*innen mit Aszites in der Anamnese oder solchen, die Operationen anderer Art als Cholezystektomien und Hernienoperationen durchliefen, zeigten häufiger einen ungünstigen postoperativen Verlauf (Elkrief et al., 2024). Die weiterführende multivariate Analyse ergab, dass insbesondere die Art der Operation (ausgenommen Cholezystektomien und Hernienoperationen) einen signifikanten Einfluss auf den postoperativen Verlauf hatte ($p = 0,007$). Der Einfluss von Aszites in der Anamnese war hingegen statistisch nicht signifikant ($p = 0,08$) (Elkrief et al., 2024). Insgesamt zeigte die Analyse einen deutlichen Zusammenhang zwischen den untersuchten Merkmalen und dem postoperativen Verlauf: 15 % der Patient*innen ohne

diese Merkmale erlitten einen ungünstigen Verlauf, während dies bei 46 % der Patient*innen mit einem der beiden Merkmale und bei 100 % (2 / 2) der Patient*innen mit beiden Merkmalen der Fall war.

Die mittlere Dauer der Hospitalisierung betrug 10 Tage (Interquartilbereich: 4 - 18). 23 Patient*innen (30 %) benötigten eine intensivmedizinische Betreuung. Der mediane postoperative Follow-up lag bei 103 Tagen (Interquartilbereich: 63 - 247). Insgesamt verzeichneten 27 Patient*innen (35 %) einen ungünstigen postoperativen Verlauf (Elkrief et al., 2024).

4. Diskussion

Die vorliegende Dissertation untersucht die Risiken und Komplikationen nach abdominalen chirurgischen Eingriffen bei Patient*innen mit nicht-zirrhotischer EHPVO in einer Kohorte des Universitätsklinikums Bonn mit vaskulären Lebererkrankungen. Hierbei galt es, dass primäre Augenmerk auf die Identifikation spezifischer Risikofaktoren und der Analyse postoperativer Verläufe zu richten. Um sowohl die Generalisierbarkeit als auch die Besonderheiten der Bonner Daten gesondert darzustellen, wurden die Ergebnisse der Bonner Kohorte im Kontext der multizentrischen Studie von Elkrief et al. (2024) betrachtet.

In der Bonner Kohorte kam es bei 17 % der Patient*innen zu perioperativen Blutungskomplikationen, wobei nur ein Fall (8 %) eine transfusionspflichtige Blutung aufwies. Die multizentrische Studie von Elkrief et al. (2024) hingegen zeigte, dass 23 % der Patient*innen mit EHPVO peri- oder postoperative Blutungskomplikationen erlitten. Schwere Blutungen, die eine Transfusion erforderten, traten in 18 % der Fälle auf. Diese Unterschiede könnten auf das kleinere Patient*innen-Kollektiv der Bonner Kohorte und spezialisierte Behandlungsstrategien des Universitätsklinikums Bonn zurückzuführen sein. In jedem Fall zeigen sie, dass perioperative Blutungskomplikationen in diesem Kollektiv eine relevante Komplikation darstellen. Ob die Antikoagulation dafür verantwortlich ist oder die portale Hypertension, ist sicherlich in größeren Studien prospektiver Art weiter zu eruieren.

In der retrospektiven Analyse der Bonner Kohorte, traten bei 42 % der EHPVO Patient*innen innerhalb von drei Monaten postoperativ Komplikationen im Zusammenhang mit portaler Hypertension auf. Diese Komplikationen waren signifikant häufiger als in der Kontrollgruppe ($p = 0.001$). Besonders häufig kam es zum Auftreten von Aszitesdekompensationen, die in fünf Fällen dokumentiert wurden. In der Kontrollgruppe hingegen wurden keine portalen hypertensionsassoziierten Komplikationen beobachtet.

Die postoperative Mortalität innerhalb von zwölf Monaten betrug in der Bonner EHPVO-Kohorte 0 %, wohingegen eine Mortalitätsrate in der multizentrischen Studie von Elkrief et al. (2024) von 4 % dokumentiert wurde. Dieser Unterschied könnte auf die kleinere

Kohortengröße sowie die engmaschige postoperative Überwachung und spezialisierte Betreuung am Universitätsklinikum Bonn zurückzuführen sein.

Durch die Ergebnisse der Bonner Kohorte lässt sich die Hypothese, dass Patient*innen mit EHPVO ein erhöhtes Risiko für postoperative Komplikationen aufweisen, auch bei kleiner Patient*innenzahl bestätigen. Parallel dazu geben sie Hinweise, dass eine spezialisierte Betreuung und gute präoperative Risikobewertung das Komplikationsrisiko reduzieren kann, obwohl als Limitation immer die Kohortengröße genannt werden muss. Zudem unterstreicht die Analyse der Bonner Kohorte die Wichtigkeit der präoperativen Identifikation von Hochrisikofaktoren wie Aszites und Thrombophilien, die auch, wie in der multizentrischen Studie bestätigt eine der Hauptrisikofaktoren für das postoperative Auftreten von Komplikationen sind.

Wie auch in der multizentrischen Studie von Elkrief et al. (2024) diskutiert, bestätigen die Ergebnisse dieser Studie die Befunde früherer Untersuchungen, die ebenfalls hohe Komplikationsraten bei Patient*innen mit EHPVO nach abdominalen Eingriffen festgestellt haben. Eine Studie von Dokmak et al. berichtete eine Komplikationsrate von 40 % bei Patient*innen mit Portalvenenkavernom (Dokmak et al., 2016), während hingegen eine weitere Studie von Sasturkar et al. keine postoperativen Komplikationen bei einer kleineren Kohortengröße EHPVO-Patient*innen verzeichnete, die sich einer laparoskopischen Cholezystektomie unterzogen hatten (Sasturkar et al., 2021). Einerseits könnten die Abweichungen in diesen Ergebnissen durch die unterschiedlich konzipierte Studiendesigns, Ausmaß der operativen Eingriffe, Zugriffswege (offen versus laparoskopisch) und andererseits durch die Größe der Stichproben erklärt werden.

Als Teil der multizentrischen Studie von Elkrief et al. (2024) bietet die Bonner Kohorte wichtige Einblicke in die Behandlung von EHPVO-Patient*innen in einem spezialisierten Zentrum. Die Notwendigkeit, individuelle Risikofaktoren bei der Planung chirurgischer Eingriffe zu berücksichtigen, wurden durch die detaillierte Analyse der Bonner Kohorte herausgearbeitet.

Die vorliegende Studie weist einige Einschränkungen auf, die bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden sollten. Zunächst handelt es sich um eine retrospektive Datenanalyse. Zudem, wie bei Studien mit operativen Eingriffen immer als Limitation

genannt, wurden nur tatsächlich operierte Patient*innen eingeschlossen wurden, und nicht diejenigen, bei denen eine Operation aufgrund eines hohen operativen Risikos als kontraindiziert angesehen wurde. Da bislang nur in den wenigsten Zentren interdisziplinäre Boards bestehen, ist die strukturierte Erfassung dieser Patient*innen weiter eine Herausforderung. Darüber hinaus erfolgte die Therapie der Patient*innen an tertiären Zentren mit einer Spezialisierung auf die Behandlung von vaskulären Lebererkrankungen, was zu einem potenziellen Selektionsbias führen könnte. Zudem fanden einige potenziell prognostische Faktoren wie Notfalloperationen oder die Indikation für die Operation bei der Matching-Analyse keine Berücksichtigung.

Die Zahl der untersuchten Patient*innen war niedrig. Jedoch konnten wir bei diesem Kollektiv auch in den monozentrischen Daten signifikante Ergebnisse und Tendenzen finden, die sich auch in den multizentrischen Daten bestätigten, ein Hinweis für die gute Qualität der Daten. Hierzu ist zu ergänzen, dass es sich insgesamt um eine seltene Erkrankung handelt und dass aus der Bonner Kohorte ein großer Teil den multizentrischen Daten beigesteuert wurden. Durch saubere statistische Methoden (Matching-Prozesse, Kontrollpatient*innen) sind die Ergebnisse als robust anzusehen.

Zukünftige Studien sollten prospektive Studiendesigns anwenden, um die in dieser Arbeit identifizierten Risikofaktoren weiter zu analysieren und zu validieren, und um zusätzliche prognostische Faktoren zu identifizieren. Besonders randomisierte kontrollierte Studien könnten dazu beitragen, ursächliche Zusammenhänge besser zu verstehen und evidenzbasierte Leitlinien für die Behandlungsstrategie von Patient*innen mit EHPVO zu entwickeln.

Zusammenfassend wird durch die Ergebnisse der vorliegenden Dissertation verdeutlicht, dass Patient*innen mit vaskulären Erkrankung postoperative Komplikationen entwickeln können, mit höherer Inzidenz als in der Normalbevölkerung. Daher ist eine detaillierte präoperative Vorbereitung sowie eine engmaschige postoperative Observation bei EHPVO-Patient*innen wichtig, um das Risiko schwerwiegender Komplikationen minimieren zu können. Insbesondere individuelle Risikofaktoren, wie Aszites, Thrombose-assoziierte Faktoren in der Anamnese, sollten besondere Berücksichtigung finden, insbesondere bei komplexeren Eingriffen.

Ein weitere Zielsetzung zukünftiger Studien könnte die Entwicklung und Validierung neuer prä- und postoperativer Strategien und Identifizierung von Prädiktoren sein, die gezielt auf die Verbesserung der operativen Versorgung von Hochrisikopatient*innen abzielen. Durch die Identifizierung spezifischer Maßnahmen, die das postoperative Risiko reduzieren, könnte ein wichtiger Grundstein für die Optimierung der klinischen Versorgung gelegt werden. Dies schließt die Entwicklung neuer Risikobewertungsmodelle sowie präventiver Interventionsstrategien ein, die auf die besonderen Bedürfnisse von EHPVO-Patient*innen angepasst sind.

5. Zusammenfassung

Diese Dissertation widmet sich der Untersuchung der postoperativen Risiken und Komplikationen bei Patient*innen mit nicht-zirrhotischer extrahepatischer Portalvenenobstruktion (EHPVO), die sich einem abdominal-chirurgischen Eingriff unterzogen haben. Der Fokus liegt dabei auf der retrospektiven Analyse der Bonner Kohorte, die am Universitätsklinikum Bonn als Teil der Gesamtstudie von Elkrief et al. (2024) erhoben wurde. Ziel war es, die Häufigkeit und Art der Komplikationen sowie die spezifischen Risikofaktoren in dieser Patient*innengruppe zu identifizieren.

Die Bonner Kohorte umfasste 12 Patient*innen mit diagnostizierter EHPVO, die sich zwischen 2002 und 2020 einem abdominalchirurgischen Eingriff unterzogen. Jedem dieser Patient*innen wurden zwei Kontrollpatient*innen ohne EHPVO zugeordnet, um die Ergebnisse vergleichend zu analysieren. Die Daten der Bonner Kohorte wurden im Rahmen der multizentrischen VALDIG-Studie erhoben, wobei sich diese Dissertation ausschließlich auf die Bonner Patient*innen konzentriert.

Die Ergebnisse zeigen, dass 42 % der Patient*innen mit EHPVO innerhalb von 3 Monaten postoperativ Komplikationen im Zusammenhang mit portaler Hypertension entwickelten, darunter insbesondere Aszitesdekompensationen. Im Vergleich zur Kontrollgruppe, in der keine portalen hypertensionsassoziierten Komplikationen auftraten, war dieser Unterschied statistisch signifikant ($p = 0.001$). Perioperative Blutungen wurden bei 17 % der Patient*innen mit EHPVO beobachtet, wobei in einem Fall eine transfusionspflichtige Blutung auftrat.

Unsere retrospektive Analyse der Bonner Kohorte unterstreicht die Bedeutung einer sorgfältigen präoperativen Risikobewertung und einer engmaschigen postoperativen Überwachung dieser Kohorte. Insbesondere Patient*innen mit EHPVO und bestehendem Thromboserisiko in der Anamnese sollten bei geplanten komplexen Eingriffen gezielt betreut werden. Die Ergebnisse der Bonner Kohorte stehen im Einklang mit früheren Studien, die ebenfalls ein erhöhtes Risiko für postoperative Komplikationen bei Patient*innen mit EHPVO nachwiesen.

Limitationen der Studie sind die geringe Stichprobengröße und der retrospektive Charakter, der potenziell zu einem Selektionsbias führen könnte. Dennoch liefert die Arbeit wertvolle Erkenntnisse über die spezifischen Herausforderungen bei der Behandlung von EHPVO-Patient*innen und legt den Grundstein für zukünftige prospektive Studien. Diese sollten darauf abzielen, präoperative Maßnahmen wie optimierte Thromboseprophylaxe und präventive Strategien zur Reduktion des Komplikationsrisikos zu entwickeln und zu validieren.

Zusammenfassend zeigt die Analyse der Bonner Kohorte, dass eine spezialisierte und individualisierte Betreuung von Patient*innen mit EHPVO essenziell ist, um postoperative Risiken zu minimieren und die Versorgung dieser Hochrisikopatient*innen zu verbessern.

6. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Studiendesign Bonner Kohorte.	21
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve portal hypertensionsassoziiertes postoperatives Komplikationen innerhalb von 3 Monaten	39
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve postoperativer Mortalität innerhalb eines Jahres	42
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve des ungünstigen postoperativen Verlaufs innerhalb des Beobachtungszeitraums	43

7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ätiologische Faktoren der Pfortaderthrombose. (angelehnt an Trebicka und Strassburg, 2014)	8
Tabelle 2: VOCAL-Penn Score basierend auf Mahmud et al. (2021)	17
Tabelle 3: Abdominalchirurgie bei Patient*innen mit EHPVO (CRF) (nach Elkrief et al., 2024)	22
Tabelle 4: Charlson-Komorbiditätsindex (CCI) (CRF) (nach Elkrief et al., 2024)	24
Tabelle 5: Vorab festgelegte Kriterien, welche postoperative Komplikationen definieren (angelehnt an Elkrief et al., 2024)	28
Tabelle 6: Hauptmerkmale der Bonner Kohorte zugehörigen Patient*innen bei der Operation (angelehnt an Elkrief et al., 2024)	32
Tabelle 7: Details der durchgeführten Operationen bei 12 Patient*innen der Bonner Kohorte mit EHPVO	37
Tabelle 8: Univariate Regression portal hypertensionsassoziiertes postoperatives Komplikationen innerhalb von 3 Monaten	39
Tabelle 9: Multivariate Regression portal hypertensionsassoziiertes postoperatives Komplikationen innerhalb von 3 Monaten	40

8. Literaturverzeichnis

Agarwal AK, Sharma D, Singh S, Agarwal S, Girish SP. Portal biliopathy: a study of 39 surgically treated patients. *HPB (Oxford)*. 2011; 13: 33-39

Agno W, Squizzato A, Togna A, Magistrali F, Mangini M, Fugazzola C, Dentali F. Incidental diagnosis of a deep vein thrombosis in consecutive patients undergoing a computed tomography scan of the abdomen: a retrospective cohort study. *J Thromb Haemost*. 2012; 10: 158-160

Amitrano L, Guardascione MA, Scaglione M, Pezzullo L, Sangiuliano N, Armellino MF, Manguso F, Margaglione M, Ames PR, Iannaccone L, Grandone E, Romano L, Balzano A. Prognostic factors in noncirrhotic patients with splanchnic vein thromboses. *Am J Gastroenterol*. 2007; 102: 2464-2470

Bahr MJ, Caselitz M, 2015: Pfortaderthrombose https://www.springermedizin.de/emedpedia/dgim-innere-medizin/pfortaderthrombose?epediaDoi=10.1007%2F978-3-642-54676-1_140 (Zugriffsdatum: 20.10.2024)

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

Condat B, Pessione F, Hillaire S, Denninger MH, Guillin MC, Poliquin M, Hadengue A, Erlinger S, Valla D. Current outcome of portal vein thrombosis in adults: risk and benefit of anticoagulant therapy. *Gastroenterology*. 2001; 120:490-497

Csikesz NG, Nguyen LN, Tseng JF, Shah SA. Nationwide volume and mortality after elective surgery in cirrhotic patients. *J Am Coll Surg*. 2009; 208: 96-103

Darwish Murad S, Plessier A, Hernandez-Guerra M, Fabris F, Eapen CE, Bahr MJ, Trebicka J, Morard I, Lasser L, Heller J, Hadengue A, Langlet P, Miranda H, Primignani M, Elias E, Leebeek FW, Rosendaal FR, Garcia-Pagan JC, Valla DC, Janssen HL; EN-

Vie (European Network for Vascular Disorders of the Liver). Etiology, management, and outcome of the Budd-Chiari syndrome. *Ann Intern Med.* 2009; 151: 167-175

Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004; 240: 205-213

Dokmak S, Aussilhou B, Sauvanet A, Lévy P, Plessier A, Ftériche FS, Farges O, Vilgrain V, Valla DC, Belghiti J. Safety of supramesocolic surgery in patients with portal cavernoma without portal vein decompression. Large single centre experience. *HPB (Oxford).* 2016; 18: 623-629

Elkrief L, Denecheau-Girard C, Magaz M, Praktiknjo M, Colucci N, Ollivier-Hourmand I, Dumortier J, Simon Talero M, Tellez L, Artru F, Meszaros M, Verhelst X, Tabchouri N, Beires F, Andaluz I, Leo M, Diekhöner M, Dokmak S, Fundora Y, Vidal-Gonzalez J, Toso C, Plessier A, Carlos Garcia Pagan J, Rautou PE; ERN RARE-LIVER; a study of VALDIG, an EASL consortium. Abdominal surgery in patients with chronic noncirrhotic extrahepatic portal vein obstruction: A multicenter retrospective study. *Hepatology.* 2024.

Elkrief L, Ferrusquia-Acosta J, Payancé A, Moga L, Tellez L, Praktiknjo 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 JC, Rautou PE; for VALDIG, an EASL consortium. Abdominal Surgery in Patients With Idiopathic Noncirrhotic Portal Hypertension: A Multicenter Retrospective Study. *Hepatology.* 2019; 70: 911-924

Elkrief L, Lazareth M, Chevret S, Paradis V, Magaz M, Blaise L, Rubbia-Brandt L, Moga L, Durand F, Payancé A, Plessier A, Chaffaut C, Valla D, Malphettes M, Diaz A, Nault JC, Nahon P, Audureau E, Ratzu V, Castera L, Garcia Pagan JC, Ganne-Carrie N, Rautou PE; ANRS CO12 CirVir Group. Liver Stiffness by Transient Elastography to Detect Porto-Sinusoidal Vascular Liver Disease With Portal Hypertension. *Hepatology.* 2021; 74: 364-378

Elkrief L, Payancé A, Plessier A, d'Alteroche L, Ronot M, Paradis V, Valla D, Rautou PE. Management of splanchnic vein thrombosis. *JHEP Rep.* 2023; 5: 100667

European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu. EASL Clinical Practice Guidelines: Vascular diseases of the liver. *J Hepatol.* 2016; 64: 179-202

European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on prevention and management of bleeding and thrombosis in patients with cirrhosis. *J Hepatol.* 2022; 76: 1151-1184

Firth D. 1993). Bias Reduction of Maximum Likelihood Estimates. *Biometrika.* 1993; 80: 27–38

de Franchis R; Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol.* 2015; 63: 743-752

de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C; Baveno VII Faculty. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol.* 2022; 76: 959-974

Francoz C, Valla D, Durand F. Portal vein thrombosis, cirrhosis, and liver transplantation. *J Hepatol.* 2012; 57: 203-212

Friedman LS. The risk of surgery in patients with liver disease. *Hepatology.* 1999; 29: 1617-1623

Garrison RN, Cryer HM, Howard DA, Polk HC Jr. Clarification of risk factors for abdominal operations in patients with hepatic cirrhosis. *Ann Surg.* 1984; 199: 648-655

Goel NJ, Agarwal P, Mallela AN, Abdullah KG, Ali ZS, Ozturk AK, Malhotra NR, Schuster JM, Chen HI. Liver disease is an independent predictor of poor 30-day outcomes following surgery for degenerative disease of the cervical spine. *Spine J.* 2019; 19: 448-460

De Gottardi A, Trebicka J, Klingler C, Plessier A, Seijo S, Terziroli B, Magenta L, Semela D, Buscarini E, Langlet P, Görtzen J, Puente A, Müllhaupt B, Navascuès C, Nery F, Deltenre P, Turon F, Engelmann C, Arya R, Caca K, Peck-Radosavljevic M, Leebeek FWG, Valla D, Garcia-Pagan JC; VALDIG Investigators. Antithrombotic treatment with

direct-acting oral anticoagulants in patients with splanchnic vein thrombosis and cirrhosis. *Liver Int.* 2017; 37: 694-699

Hoteit MA, Ghazale AH, Bain AJ, Rosenberg ES, Easley KA, Anania FA, Rutherford RE. Model for end-stage liver disease score versus Child score in predicting the outcome of surgical procedures in patients with cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2008; 14: 1774-1780

Jha RC, Khera SS, Kalaria AD. Portal Vein Thrombosis: Imaging the Spectrum of Disease With an Emphasis on MRI Features. *AJR Am J Roentgenol.* 2018; 211: 14-24

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-e354

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

Neeff HP, Streule GC, Drognitz O, Tittelbach-Helmrich D, Spangenberg HC, Hopt UT, Makowiec F. Early mortality and long-term survival after abdominal surgery in patients with liver cirrhosis. *Surgery.* 2014; 155: 623-632

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

Northup PG, Wanamaker RC, Lee VD, Adams RB, Berg CL. Model for End-Stage Liver Disease (MELD) predicts nontransplant surgical mortality in patients with cirrhosis. *Ann Surg.* 2005; 242: 244-251

Ogren M, Bergqvist D, Björck M, Acosta S, Eriksson H, Sternby NH. Portal vein thrombosis: prevalence, patient characteristics and lifetime risk: a population study based on 23,796 consecutive autopsies. *World J Gastroenterol.* 2006; 12: 2115-2119

Orr DW, Harrison PM, Devlin J, Karani JB, Kane PA, Heaton ND, O'Grady JG, Heneghan MA. Chronic mesenteric venous thrombosis: evaluation and determinants of survival during long-term follow-up. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007; 5: 80-86

Parikh ND, Marrero WJ, Wang J, Steuer J, Tapper EB, Konerman M, Singal AG, Hutton DW, Byon E, Lavieri MS. Projected increase in obesity and non-alcoholic-steatohepatitis-related liver transplantation waitlist additions in the United States. *Hepatology*. 2019; 70: 487-495

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

Plessier A, Darwish-Murad S, Hernandez-Guerra M, Consigny Y, Fabris F, Trebicka J, Heller J, Morard I, Lasser L, Langlet P, Denninger MH, Vidaud D, Condat B, Hadengue A, Primignani M, Garcia-Pagan JC, Janssen HL, Valla D; European Network for Vascular Disorders of the Liver (EN-Vie). Acute portal vein thrombosis unrelated to cirrhosis: a prospective multicenter follow-up study. *Hepatology*. 2010; 51: 210-218

Plessier A, Gorla O, Cervoni JP, Ollivier I, Bureau C, Poujol-Robert A, Minello A, Housset-Debry P, Rautou PE, Payancé A, Scoazec G, Bruno O, Corbic M, Durand F, Vilgrain V, Paradis V, Boudaoud L, de Raucourt E, Roy C, Gault N, Valla D. Rivaroxaban Prophylaxis in Noncirrhotic Portal Vein Thrombosis. *NEJM Evid*. 2022; 1.

Praktiknjo M, Trebicka J. Vaskuläre Erkrankungen der Leber. *Gastroenterologie up2date*. 2016; 12: 99-117

Reverter E, Cirera I, Albillos A, Debernardi-Venon W, Abraldes 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

Rizzari MD, Safwan M, Sobolic M, Kitajima T, Collins K, Yoshida A, Abouljoud M, Nagai S. The Impact of Portal Vein Thrombosis on Liver Transplant Outcomes: Does Grade or Flow Rate Matter? *Transplantation*. 2021; 105: 363-371

Samant H, Asafo-Agyei KO, Kimyaghalam A, Garfield K. Portal Vein Thrombosis. 2024. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024

Sasturkar SV, Agrawal N, Arora A, Kumar MPS, Kilambi R, Thapar S, Chattopadhyay TK. Laparoscopic cholecystectomy in patients with portal cavernoma without portal vein decompression. *J Minim Access Surg*. 2021; 17: 351-355

Schulman S, Angerås U, Bergqvist D, Eriksson B, Lassen MR, Fisher W; Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in surgical patients. *J Thromb Haemost*. 2010; 8: 202-204

Selvam V, Srinivasan S. Age-adjusted Charlson Comorbidity Index: A Simple Tool, but Needs Further Validation in COVID-19 Patients. *Indian J Crit Care Med*. 2021; 25: 963-964

Senzolo M, Garcia-Tsao G, García-Pagán JC. Current knowledge and management of portal vein thrombosis in cirrhosis. *J Hepatol*. 2021; 75: 442-453

Steib C, Guba M, Seidensticker M. Pfortaderthrombosen – therapeutische Möglichkeiten [Portal vein thrombosis-treatment options]. *Gastroenterologe*. 2021;16: 79-89

Suarez Artacho G, Barrera Pulido L, Alamo Martinez JM, Serrano Diez-Canedo J, Bernal Bellido C, Marín Gomez LM, Padillo Ruiz J, Gómez Bravo MA. Outcomes of liver transplantation in candidates with portal vein thrombosis. *Transplant Proc*. 2010; 42: 3156-3158

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

Thornburg B, Desai K, Hickey R, Kulik L, Ganger D, Baker T, Abecassis M, Lewandowski RJ, Salem R. Portal Vein Recanalization and Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Creation for Chronic Portal Vein Thrombosis: Technical Considerations. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2016; 19: 52-60

Trebicka J, Strassburg CP. Etiology and Complications of Portal Vein Thrombosis. *Viszeralmedizin*. 2014; 30: 375-380

Tsochatzis EA, Senzolo M, Germani G, Gatt A, Burroughs AK. Systematic review: portal vein thrombosis in cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010; 31: 366-374

Valainathan SR, Sartoris R, Elkrief L, Magaz M, Betancourt F, Pellegrino S, Nivolli A, Dioguardi Burgio M, Flattet Y, Terraz S, Drillhon N, Lazareth M, Herrou J, Bruno O, Payance A, Plessier A, Durand F, Ronot M, Valla DC, Paradis V, Garcia-Pagan JC, Vilgrain V, Rautou PE. Contrast-enhanced CT and liver surface nodularity for the diagnosis of porto-sinusoidal vascular disorder: A case-control study. *Hepatology*. 2022; 76: 418-428

Valeriani E, Riva N, Di Nisio M, Ageno W. Splanchnic Vein Thrombosis: Current Perspectives. *Vasc Health Risk Manag*. 2019; 15: 449-461

Varma V, Behera A, Kaman L, Chattopadhyay S, Nundy S. Surgical management of portal cavernoma cholangiopathy. *J Clin Exp Hepatol*. 2014; 4(Suppl 1): 77-84

Wong M, Busuttil RW. Surgery in Patients with Portal Hypertension. *Clin Liver Dis*. 2019; 23: 755-780

Ziser A, Plevak DJ, Wiesner RH, Rakela J, Offord KP, Brown DL. Morbidity and mortality in cirrhotic patients undergoing anesthesia and surgery. *Anesthesiology*. 1999; 90: 42-53

9. Erklärung zum Eigenanteil

Die vorliegende Dissertation wurde in der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I – Abteilung für Gastroenterologie, Hepatologie, Infektiologie, Nephrologie, Endokrinologie, Diabetologie des Universitätsklinikums Bonn unter der Betreuung von PD Dr. med. Johannes Chang durchgeführt.

Die Konzeption der Dissertation sowie die Definition der Forschungsfrage und der zugrunde liegenden Hypothese erfolgten eigenständig. Der wissenschaftliche Fokus dieser Arbeit wurde von mir definiert und liegt auf der Analyse der postoperativen Risiken sowie Komplikationen bei Patient*innen mit nicht-zirrhosischer EHPVO. Nach einer ausführlichen Literaturrecherche entwickelte ich die Zielsetzung, die retrospektiv erhobene Bonner Kohorte, die Teil der multizentrischen VALDIG-Studie (Vascular Liver Disease Group) ist, zu analysieren und mit einer Kontrollgruppe zu vergleichen.

Die retrospektive Datenerhebung erfolgte eigenständig unter Nutzung der elektronischen Krankenakten des Universitätsklinikums Bonn (UKB). Die Identifikation von Patient*innen mit EHPVO und abdominalchirurgischen Eingriffen sowie die Auswahl der Kontrollpatient*innen auf Basis definierter Matching-Kriterien (Alter, Operationsart, und Operationsdatum) wurden von mir durchgeführt. Hierbei habe ich relevante Parameter wie demografische, klinische und laborchemische Daten eigenständig erhoben, dokumentiert und akribisch auf Vollständigkeit sowie Konsistenz geprüft.

Die statistischen Analysen der erhobenen Daten wurden von mir durchgeführt. Zur Auswertung habe ich IBM SPSS Statistics verwendet und dabei deskriptive sowie inferenzstatistische Methoden angewandt. Die Analysen umfassten die Berechnung von Komplikationsraten, die Erstellung von Kaplan-Meier-Kurven sowie uni- und multivariate Cox-Regressionsmodelle. In regelmäßigen Gesprächen mit meinem Doktorvater PD Dr. med. Johannes Chang wurden methodische Fragestellungen besprochen, die Umsetzung der Analysen erfolgte jedoch eigenständig.

Die Interpretation der Ergebnisse wurde von mir vorgenommen und in den Kontext bestehender Literatur gestellt. Die Besonderheiten der Bonner Kohorte – wie die geringeren Komplikationsraten und die fehlende postoperative Mortalität – wurden detailliert herausgearbeitet und kritisch mit den Daten der multizentrischen VALDIG-Studie sowie anderen relevanten Studien verglichen. Neben den klinischen Implikationen wurden auch die Limitationen der Studie diskutiert.

Die multizentrische VALDIG-Studie wurde von einem internationalen Konsortium initiiert und von Dr. Laure Elkrief koordiniert, daraus entstand eine klinische relevante Veröffentlichung in einer hochrangigen Fachzeitschrift. Mein Beitrag beschränkte sich auf die retrospektive Datenerhebung, Analyse und Interpretation der Bonner Kohorte. Die Datenerhebung und -auswertung der anderen Zentren sowie die übergreifende Publikation der Gesamtstudie wurden von weiteren Kooperationspartner*innen durchgeführt.

Ich versichere, die Dissertationsschrift selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

10. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt der Medizinischen Klinik I des Universitätsklinikums Bonn für die Überlassung des Themenbereichs und die damit verbundene Möglichkeit, diese Arbeit zu realisieren.

Ein herzliches Dankeschön geht an meinen Doktorvater, PD Dr. med. Johannes Chang, sowie an meinen Betreuer PD Dr. med. Michael Praktiknjo für ihre unermüdliche fachliche und persönliche Unterstützung in allen Phasen dieser Arbeit. Ihre Expertise und Ihr Engagement haben zum Erfolg dieser Dissertation beigetragen.

Meiner Familie und meinen Freunden danke ich von Herzen für ihre konstante Unterstützung und ihren Beistand. Besonders erwähnen möchte ich meine Mutter, die mich in meinem Bestreben, Ärztin zu werden, stets grenzenlos unterstützt und immer an mich geglaubt hat.