

Aus der Chirurgischen Klinik
Campus Mitte und Campus Virchow – Klinikum
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

Dissertation

Der Einfluss infektiöser postoperativer Komplikationen auf das Ergebnis nach Resektion
kolorektaler Lebermetastasen

Zur Erlangung des akademischen Grades Doctor medicinae (Dr. med.)

Vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Alina Roxana Noltsch

aus Köln

Datum der Promotion: 03.12.2021

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|-----------|
| ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS | 5 |
| TABELLENVERZEICHNIS | 7 |
| ABBILDUNGSVERZEICHNIS | 7 |
| 1 ZUSAMMENFASSUNG | 9 |
| 1.1 ZUSAMMENFASSUNG (DEUTSCH)..... | 9 |
| 1.2 ABSTRACT (ENGLISCH)..... | 10 |
| 2 EINLEITUNG | 12 |
| 2.1 KOLOREKTALES KARZINOM | 12 |
| 2.2 LEBERMETASTASEN | 13 |
| 2.3 INFEKTIÖSE KOMPLIKATIONEN..... | 14 |
| 2.4 ZIELSETZUNG..... | 16 |
| 3 METHODEN | 17 |
| 3.1 EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN | 17 |
| 3.2 DEFINITION DER INFEKTIÖSEN KOMPLIKATIONEN | 19 |
| 3.3 DATENBANK | 20 |
| 3.4 METHODIK DER DATENERHEBUNG | 25 |
| 3.5 STATISTISCHE AUSWERTUNG | 25 |
| 4 ERGEBNISSE | 27 |
| 4.1 ALLGEMEINE PATIENTENCHARAKTERISTIKA..... | 27 |
| 4.2 VERGLEICH DER INFEKTIONS- VS. NICHT-INFEKTIONS-SUBGRUPPE..... | 30 |
| 4.2.1 <i>Vergleich der Patienten mit mehreren Infektionen vs. ohne Infektion</i> | 38 |
| 4.2.2 <i>Vergleich der Patienten mit mehreren Infektionen vs. mit einer Infektion</i> | 43 |
| 4.2.3 <i>Vergleich der Patienten mit vs. ohne intraabdominelle Infektion</i> | 47 |
| 4.2.4 <i>Vergleich der Patienten mit vs. ohne Wundinfektion</i> | 52 |
| 4.2.5 <i>Vergleich der Patienten mit vs. ohne Pneumonie</i> | 57 |
| 4.2.6 <i>Vergleich der Patienten mit vs. ohne 90-Tage-Mortalität</i> | 61 |
| 4.3 UNABHÄNGIGE PRÄDIKTOREN FÜR DIE ENTSTEHUNG INFEKTIÖSER KOMPLIKATIONEN | 66 |
| 4.4 ÜBERLEBENSZEITANALYSEN | 68 |
| 4.4.1 <i>Gesamtüberleben Gesamtkollektiv</i> | 68 |
| 4.4.2 <i>Gesamtüberleben Subgruppenanalysen</i> | 70 |
| 4.4.3 <i>Uni- und multivariate Analyse zum Gesamtüberleben</i> | 79 |
| 4.4.4 <i>Gesamtüberleben ohne 90-Tage-Mortalität</i> | 85 |
| 4.4.5 <i>Rezidivfreies Überleben</i> | 92 |

| | | |
|----------|--|------------|
| 4.4.6 | <i>Uni- und multivariate Analyse zum rezidivfreien Überleben</i> | 95 |
| 4.4.7 | <i>Rezidivfreies Überleben ohne 90-Tage-Mortalität</i> | 101 |
| 5 | DISKUSSION | 107 |
| 5.1 | DEMOGRAPHISCHE VARIABLEN..... | 108 |
| 5.1.1 | <i>Geschlecht</i> | 108 |
| 5.1.2 | <i>Alter</i> | 108 |
| 5.1.3 | <i>BMI</i> | 109 |
| 5.1.4 | <i>Komorbiditäten</i> | 110 |
| 5.2 | TUMOR- UND RESEKTIONSSPEZIFISCHE VARIABLEN MIT EINFLUSS AUF DAS OUTCOME | 111 |
| 5.2.1 | <i>T-Stadium</i> | 111 |
| 5.2.2 | <i>N-Stadium</i> | 111 |
| 5.2.3 | <i>Anzahl der Lebermetastasen</i> | 112 |
| 5.2.4 | <i>Synchrone Metastasierung</i> | 112 |
| 5.2.5 | <i>Bluttransfusion</i> | 113 |
| 5.2.6 | <i>Chemotherapie</i> | 114 |
| 5.3 | POSTOPERATIVE KOMPLIKATIONEN | 115 |
| 5.4 | INFEKTÖSE KOMPLIKATIONEN..... | 117 |
| 5.5 | UNABHÄNGIGE PRÄDIKTOREN FÜR DIE ENTSTEHUNG EINER INFEKTÖSEN KOMPLIKATION | 122 |
| 5.5.1 | <i>Diabetes mellitus</i> | 122 |
| 5.5.2 | <i>Alter bei Resektion</i> | 123 |
| 5.5.3 | <i>Leberresektion und Resektionsdauer</i> | 124 |
| 5.6 | AUSBLICK | 125 |
| 5.7 | LIMITATIONEN | 126 |
| 5.8 | ZUSAMMENFASSUNG | 126 |
| | LITERATURVERZEICHNIS | 128 |
| | EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG | 137 |
| | LEBENS LAUF | 138 |
| | PUBLIKATIONS LISTE | 139 |
| | DANKSAGUNG | 140 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|---------------|--|
| ABSSSI | Acute bacterial skin and skin structure infections |
| ASA | American Society of Anesthesiologists |
| BMI | Body Mass Index |
| CEA | Carcinoembryonales Antigen |
| CED | Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen |
| CRC | Colorectal carcinoma |
| CRLM | Colorectal liver metastases |
| CRP | C-reaktives Protein |
| CT | Computertomographie |
| DMII | Diabetes mellitus Typ 2 |
| DNA | deoxyribonucleic acid / Desoxyribonukleinsäure |
| EK | Erythrozytenkonzentrat |
| ESBL | Extended-spectrum Beta-Lactamasen |
| FFP | Fresh Frozen Plasma |
| FOLFIRI | Folinsäure, 5-Fluoruracil, Irinotecan |
| FOLFIRINOX | Folinsäure, 5-Fluoruracil, Irinotecan, Oxaliplatin |
| FOLFOX | Folinsäure, 5-Fluoruracil, Oxaliplatin |
| 5-FU | 5-Fluorouracil |
| GPS | Glasgow Prognostic Score |
| GTDS | Gießener Tumordokumentationssystem |
| HNO | Hals-Nasen-Ohren-(Medizin) |
| HR | Hazard Ratio |
| HWI | Harnwegsinfekt |
| IBM | International Business Machines Corporation |
| IL | Interleukin |
| KHK | Koronare Herzkrankheit |
| KRINKO | Kommission Für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention |
| Min | Minuten |
| MRN | Medical Record Number |
| MRSA | Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus |
| N | Fallzahl |
| NK-Zellen | Natürliche Killerzellen |
| NSAR | Nicht-steroidale Antirheumatika |
| OR | Odds Ratio |
| p | Signifikanzwert, Wahrscheinlichkeitswert |
| PVE | Pfortaderembolisation |
| postop | Postoperativ |
| RFA | Radiofrequenzablation |
| RKI | Robert Koch-Institut |
| SAP | Krankenhausinformationssystem, elektronische Patientenakte |
| SPSS | Statistical Package for the Social Sciences |
| SSI | Surgical Site Infection |
| TNF- α | Tumornekrosefaktor α |

| | |
|------|--|
| TNM | System zur Einteilung maligner Tumore, „Tumor“, „Nodus“, „Metastase“ |
| TRIM | Transfusion-related immuomodulation |
| UICC | Union Internationale Contre le Cancer |

Tabellenverzeichnis

| | |
|---|-----|
| Tabelle 1: Patienten mit vs. ohne infektiöse Komplikationen..... | 32 |
| Tabelle 2: Patienten mit mehreren vs. ohne infektiöse Komplikationen | 39 |
| Tabelle 3: Patienten mit mehreren vs. mit einer infektiösen Komplikation..... | 43 |
| Tabelle 4: Patienten mit vs. ohne abdominelle Infektionen | 48 |
| Tabelle 5: Patienten mit vs. ohne Wundinfektion | 52 |
| Tabelle 6: Patienten mit vs. ohne Pneumonie | 57 |
| Tabelle 7: Patienten mit vs. ohne 90-Tage-Mortalität..... | 62 |
| Tabelle 8: Prädiktoren für infektiöse Komplikationen..... | 67 |
| Tabelle 9: Uni- und multivariate Analyse zum Gesamtüberleben | 80 |
| Tabelle 10: Uni- und multivariate Analyse zum Gesamtüberleben ohne 90-Tage-Mortalität. | 85 |
| Tabelle 11: Uni- und multivariate Analyse zum rezidivfreien Überleben | 96 |
| Tabelle 12: Uni- und multivariate Analyse zum rezidivfreien Überleben | 100 |
| Tabelle 13: Uni- und multivariate Analyse zum rezidivfreien Überleben ohne 90-Tage-Mortalität | 102 |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abbildung 1: Selektion des Patientenkollektivs..... | 18 |
| Abbildung 2: Geschlechter im Gesamtkollektiv | 28 |
| Abbildung 3: Alter bei Resektion im Gesamtkollektiv | 28 |
| Abbildung 4: BMI im Gesamtkollektiv | 29 |
| Abbildung 5: UICC-Stadien im Gesamtkollektiv | 31 |
| Abbildung 6: ASA-Score im Gesamtkollektiv..... | 31 |
| Abbildung 7: Postoperative Komplikationen im Gesamtkollektiv | 37 |
| Abbildung 8: Anzahl der Infektionen im Gesamtkollektiv | 38 |
| Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve Gesamtüberleben Gesamtkollektiv..... | 68 |
| Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve Gesamtüberleben ohne 90-Tage-Mortalität..... | 69 |
| Abbildung 11: Gesamtüberleben Infektionen vs. keine Infektionen..... | 70 |
| Abbildung 12: Gesamtüberleben Infektionen vs. keine Infektionen ohne 90-Tage-Mortalität | 71 |

| | |
|---|----|
| Abbildung 13: Gesamtüberleben intraabdominelle Infektion vs. keine intraabdominelle Infektion..... | 72 |
| Abbildung 14: Gesamtüberleben intraabdominelle Infektion vs. keine intraabdominelle Infektion ohne 90-Tage-Mortalität | 73 |
| Abbildung 15: Gesamtüberleben Pneumonie vs. keine Pneumonie..... | 74 |
| Abbildung 16: Gesamtüberleben Pneumonie vs. keine Pneumonie ohne 90-Tage-Mortalität | 75 |
| Abbildung 17: Gesamtüberleben multiresistenter Keim vs. kein multiresistenter Keim..... | 76 |
| Abbildung 18: Gesamtüberleben multiresistenter Keim vs. kein multiresistenter Keim ohne 90-Tage-Mortalität..... | 77 |
| Abbildung 19: Gesamtüberleben postoperative Komplikation vs. keine Komplikation..... | 78 |
| Abbildung 20: Gesamtüberleben Gesamtkollektiv nach Anzahl der Infektionen..... | 79 |
| Abbildung 21: Rezidivfreies Überleben Gesamtkollektiv | 92 |
| Abbildung 22: Rezidivfreies Überleben Infektion vs. keine Infektion | 93 |
| Abbildung 23: Rezidivfreies Überleben intraabdominelle Infektion vs. keine intraabdominelle Infektion..... | 94 |
| Abbildung 24: Rezidivfreies Überleben postoperative Komplikation vs. keine Komplikation | 95 |

1 Zusammenfassung

1.1 Zusammenfassung (deutsch)

Einleitung: Die Leber stellt das Hauptmetastasierungsorgan des kolorektalen Karzinoms dar und die R0 - Resektion der Lebermetastasen den therapeutischen Goldstandard. Trotz stetiger Fortschritte in Operationstechniken und perioperativem Patientenmanagement bleiben postoperative Komplikationen nach Leberteilresektionen ein entscheidender Risikofaktor für das Langzeitüberleben und rezidivfreie Überleben der Patienten nach Resektion kolorektaler Lebermetastasen (CRLM). Die Auswirkungen speziell infektiöser postoperativer Komplikationen werden dabei in wenigen Studien gesondert untersucht, die einheitlich einen negativen Effekt auf das Überleben zeichnen. Ziel der vorliegenden Dissertation ist es, diesen Einfluss anhand der Daten von Patienten der Chirurgischen Klinik, Campus Charité Mitte und Campus Virchow – Klinikum der Charité – Universitätsmedizin Berlin, zu überprüfen.

Methoden: In der vorliegenden retrospektiven Single-Center-Kohortenstudie wurden die Daten von 270 Patienten ausgewertet, die in den Jahren 2012 - 2017 in der Chirurgischen Klinik, Campus Charité Mitte und Campus Virchow – Klinikum der Charité – Universitätsmedizin Berlin an CRLM operiert wurden. Es wurden Subgruppenanalysen zu allgemeinen infektiösen Komplikationen, intraabdominellen, Wund- und Harnwegsinfektionen sowie Pneumonien durchgeführt. Die Überlebenszeitanalysen wurden anhand von Log-Rank- und Cox-Regressionsanalysen realisiert. Zusätzlich wurde eine multiple logistische Regression durchgeführt, um unabhängige Prädiktoren für die Entwicklung infektiöser Komplikationen zu detektieren.

Ergebnisse: Infektionen im Allgemeinen (HR 4,29, 95 %-KI 1,34-13,7, $p = 0,014$), das Vorliegen mehrerer Infektionen (HR 6,37, 95 %-KI 1,7-23,81, $p = 0,006$), intraabdominelle Infektionen (HR 14,17, 95 %-KI 3,82-52,57, $p < 0,001$), Pneumonien (HR 20,57, 95 %-KI 5,16-82,27, $p < 0,001$), Wundinfektionen (HR 4,55, 95 %-KI 1,49-13,88, $p = 0,008$) sowie der Nachweis multiresistenter Erreger (HR 2,49, 95 %-KI 1,18-5,28, $p = 0,016$) führten zu einer signifikanten Reduktion des Gesamtüberlebens. Auf das rezidivfreie Überleben zeigte sich kein Einfluss. Nach Herausrechnung der 90-Tage-Mortalität stellte sich ausschließlich eine intraabdominelle Infektion (HR 3,427, 95 %-KI 1,71-6,88, $p = 0,001$) als signifikanter Einflussfaktor auf das Gesamtüberleben dar. Das Vorliegen eines Diabetes mellitus Typ 2 (DMII) (OR 2,47,

95 %-KI 1,12-5,21, $p = 0,025$), ein Alter ≥ 60 Jahre zum OP-Zeitpunkt (OR 20,82, 95 %-KI 1,008-4,301) und eine OP-Dauer von > 272 Minuten, dem Median in unserer Studie entsprechend, (OR 2,248, 95 %-KI 1,173-4,310) stellten sich als unabhängige Prädiktoren für die Entstehung einer postoperativen infektiösen Komplikation dar.

Schlussfolgerung: Infektionen im Allgemeinen, das Vorliegen mehrerer Infektionen, intraabdominelle Infektionen, Wundinfektionen, Pneumonien sowie das Vorliegen multiresistenter Erreger waren mit einem signifikant reduzierten Gesamtüberleben assoziiert. Nach Herausrechnung der 90-Tage-Mortalität blieben ausschließlich intraabdominelle Infektionen als signifikanter Einflussfaktor auf das Gesamtüberleben bestehen. Ein Effekt auf das rezidivfreie Überleben war nicht feststellbar. Faktoren, die die Entstehung infektiöser Komplikationen beeinflussen, wie DMII, ein höheres Lebensalter und eine lange OP-Dauer, sollten für die Zukunft verstärkt Berücksichtigung in der Therapieplanung und im perioperativen Patientenmanagement finden.

1.2 Abstract (Englisch)

Objective: The liver is the organ that is most commonly affected by colorectal cancer metastases. Despite steady progress in surgical techniques and perioperative patient management, postoperative complications after liver resection remain a crucial risk factor regarding the overall and recurrence free survival of patients. The effects specifically of infectious postoperative complications have been examined in only few studies, which consistently showed a negative impact on the survival. The aim of this thesis is to verify this effect based on the data of patients from the Department of Surgery, Campus Charité Mitte and Campus Virchow – Klinikum, Charité – Universitätsmedizin Berlin.

Material and Methods: In this retrospective single-center cohort study, clinicopathological data of 270 consecutive patients who underwent liver resection for CRLM from 2012 to 2017 at the Department of Surgery, Campus Charité Mitte and Campus Virchow – Klinikum, Charité – Universitätsmedizin Berlin, were analyzed. Subgroup analyses regarding infectious complications in general, intraabdominal, wound, urinary tract infections and pneumonia were

conducted. Survival was calculated by using the log-rank and Cox-regression analysis. Additionally, a multiple logistic regression was conducted to detect independent predictors for the development of infectious complications.

Results: Infections in general (HR 4,29, 95 %-KI 1,34-13,7, $p = 0,014$), presence of > 1 infection (HR 6,37, 95 %-KI 1,7-23,81, $p = 0,006$), intraabdominal infections (HR 14,17, 95 %-KI 3,82-52,57, $p < 0,001$), pneumonia (HR 20,57, 95 %-KI 5,16-82,27, $p < 0,001$), wound infections (HR 4,55, 95 %-KI 1,49-13,88, $p = 0,008$) as well as the presence of multiresistant bacteria (HR 2,49, 95 %-KI 1,18-5,28, $p = 0,016$) led to a significant reduction of the overall survival. There was no significant impact on the recurrence-free survival. Presence of diabetes type 2 (OR 2,47, 95 %-KI 1,12-5,21, $p = 0,025$), age ≥ 60 years at the time of operation (OR 20,82, 95 %-KI 1,008-4,301) and a length of operation > 272 minutes (OR 2,248, 95 %-KI 1,173-4,310) were independent predictors for the development of an infectious postoperative complication.

Conclusions: Infections in general, presence of more than one infection, intraabdominal infections, wound infections, pneumonia and the infection by multiresistant bacteria were associated with a significantly reduced overall survival. After exclusion of 90-day-mortality, only intraabdominal infections remained a significant influencing factor on overall survival. There was no effect on the recurrence-free survival, which underlines the importance of non-oncological factors. Factors affecting the development of infectious postoperative complications, such as DMII, an older age as well as a long duration of operation, should find greater consideration in therapy planning and perioperative patient management.

2 Einleitung

2.1 Kolorektales Karzinom

Das kolorektale Karzinom stellt mit einer Inzidenz von circa 60.000 Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland eine der häufigsten Krebsarten dar. Im Jahr 2016 erkrankten 28.360 Frauen und 34.050 Männer daran. Es steht bei Männern nach dem Prostata- und Bronchialkarzinom an dritter Stelle der häufigsten Krebserkrankungen in Deutschland, bei Frauen an zweiter Stelle nach dem Mammakarzinom (1).

Insgesamt ist seit 2004 ein Rückgang der Erkrankung bei den über 55-Jährigen zu verzeichnen, der in der Literatur unter anderem durch die zunehmende Inanspruchnahme der Vorsorgekolo-skopie erklärt wird (1, 2). Ebenso ist die absolute Anzahl der darmkrebsbedingten Todesfälle in den letzten Jahren zurückgegangen. Damit weist Deutschland in beiden Punkten im europä-ischen Vergleich und auch im Vergleich zu den USA etwas niedrigere Zahlen auf (1). Nach wie vor stellt Darmkrebs bei beiden Geschlechtern jedoch die zweithäufigste krebsbedingte Todesursache dar. Im Jahr 2013 war er in Deutschland für 25.700 Todesfälle verantwortlich. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate lag 2016 für beide Geschlechter bei 63 % und variiert je nach Tumorstadium, so liegt sie im Stadium UICC 1 bei über 90 % und im Stadium IV bei kaum mehr als 10 % (1, 3). In 90 % der Fälle tritt das kolorektale Karzinom jenseits des 50. Lebensjahres auf (3, 4).

Als Risikofaktoren der Erkrankung werden vor allem Ernährungsfaktoren wie fett-, fleischrei-che und ballaststoffarme Kost (5), hoher Alkohol- und Nikotinkonsum, Übergewicht, Bewegungsmangel, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen und genetische Faktoren wie die Familiäre adenomatöse Polyposis und das Lynch-Syndrom sowie das Alter angegeben (1, 4, 6, 7). Insgesamt steigt die Inzidenz des kolorektalen Karzinoms mit zunehmendem Lebens-standard des jeweiligen Landes (4). In der Mehrzahl der Fälle entsteht Darmkrebs auf dem Boden eines Adenoms, in der sogenannten „Adenom-Karzinom-Sequenz“ (8). Es handelt sich demnach meist um Adenokarzinome.

Darmkrebs ist in 50 % der Fälle im Rektum lokalisiert, in 30 % im Colon sigmoideum, in 10 % in Colon ascendens und Zökum und in 10 % in Colon transversum und Colon descendens

(9). Rektumkarzinome werden entsprechend ihrer aboralen Ausbreitung von der Anokutanlinie ausgehend in Tumore des oberen (16 - 12 cm), mittleren (12 - 6 cm) und unteren Drittels (6 - 0 cm) eingeteilt (10). Therapeutisch kommen je nach Stadium und Lokalisation des Tumors die Operation mit ggf. neoadjuvanter oder adjuvanter Chemotherapie zum Einsatz, beim Rektumkarzinom zudem die Radiotherapie (3, 4).

2.2 Lebermetastasen

Bei ca. 25 % der Patienten sind bei Diagnosestellung bereits Metastasen in der Leber vorhanden, bei über 50 % entstehen sie im weiteren Krankheitsverlauf (11). Die Leber ist vor der Lunge das Hauptmetastasierungsorgan des kolorektalen Karzinoms (10, 12). Standardtherapie ist die chirurgische Resektion der Metastasen in kurativer Absicht, d.h. als R0 - Resektion, sofern die technische Operabilität gegeben ist. Ziel der Operation ist die Resektion sämtlicher Lebermetastasen mit mikroskopisch tumorfreiem Resektionsrand bei gleichzeitiger Erhaltung einer ausreichenden Leberfunktion (13). Dabei können anatomische oder nicht-anatomische Verfahren gewählt werden (14).

Die Entscheidung, ob es sich um einen operablen Befund handelt, wird heute vor allem in Zusammenschau der Gesamtbefunde und des Allgemeinzustandes des Patienten getroffen (15). Hierbei ist neben definierten Kriterien die chirurgische Expertise in der Behandlung kolorektaler Lebermetastasen (CRLM) bedeutsam. Handelt es sich um einen primär inoperablen Befund, kann zunächst eine neoadjuvante Chemotherapie durchgeführt werden. Eine anschließende chirurgische Therapie kann bei multiplen Metastasen auch zweizeitig erfolgen (16, 17).

Ist die Metastase prinzipiell resektabel, das postoperativ verbleibende Lebergewebe jedoch in funktioneller oder quantitativer Hinsicht nicht ausreichend, kann durch eine Portalvenenembolisation (PVE) eine Hypertrophie des nicht-metastatischen Leberlappens erreicht werden (18). In Einzelfällen können lokalablativ Verfahren wie die Radiofrequenzablation (RFA) oder die Brachytherapie im Rahmen multimodaler Konzepte die Resektion sinnvoll ergänzen (19).

Bei Fernmetastasierung wird die 5-Jahres-Überlebensrate erheblich durch die Operationstechnik bzw. die Art der Therapie beeinflusst (9, 18, 20). So konnte nach McKay et al. die 5-Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit solitärer Lebermetastase durch alleinige Resektion auf 43 %

erhöht werden vs. 23 % bei alleiniger RFA. Bei 60 % der Patienten kam es nach RFA zudem zu einem Lokalrezidiv vs. bei 7 % nach hepatischer Resektion (21). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch zahlreiche andere Studien (22, 23). Leberresektionen gelten heutzutage in den meisten Fällen als für den Patienten sichere Operation, mit einer perioperativen Mortalität von < 5 % (7, 24). Die mittlere Mortalität in den ersten 30 postoperativen Tagen lag laut systematischem Review von 24 Studien der Jahre 1988 bis 2002 durch Simmonds et al. bei 2,8 %. Die drei häufigsten Todesursachen waren Leberversagen, Blutung und Sepsis (7).

2.3 Infektiöse Komplikationen

Wundinfektionen, intraabdominelle Infektionen (beide werden in der englischsprachigen Literatur als sogenannte surgical site infections (SSI) zusammengefasst) und Infekte anderer Lokalisationen gehören zu den häufigsten postoperativen Komplikationen und haben in einigen aktuellen Arbeiten einen negativen Einfluss auf das Gesamtüberleben und das rezidivfreie Überleben der Patienten gezeigt (25-27). Diese Beobachtung kann dadurch begründet sein, dass die bei einer Infektion zirkulierenden proinflammatorischen Zytokine wie TNF- α , Interleukin (IL-) 1 und 6 zu einer erhöhten Konzentration von Stresshormonen im Blut sowie zu Kachexie und Fatigue führen und die (Tumor-) angiogenese begünstigen können (28-30). Mueller und Fusening haben festgestellt, dass neutrophile Granulozyten, die während einer Infektion im Blut vorhanden sind und durch oben genannte Zytokine aktiviert werden, ebenfalls die Angiogenese und damit das Tumorwachstum fördern können (31). Attié et al. haben in ihrer Studie den Einfluss von bakteriellen Infektionen auf das krebspezifische Überleben beim kolorektalen Karzinom untersucht. Sie konnten bestätigen, dass eine hohe Anzahl neutrophiler Granulozyten mit einer höheren Mortalität einhergeht, ebenso wie das Vorliegen von mehr als einer Infektion (26). Dabei war der Ort der Infektion nicht entscheidend für das Ergebnis.

Reaktive Sauerstoffspezies, die bei der Immunabwehr von Makrophagen und neutrophilen Granulozyten freigesetzt werden, tragen überdies zur DNA-Schädigung bei und begünstigen so die Krebsentstehung (32).

Matsumoto et al. konnten im Mausmodell zudem zeigen, dass intraabdominelle Infektionen die Entstehung von Lebermetastasen fördern, was wiederum auf eine verminderte Anzahl und Funktion natürlicher Killerzellen zurückzuführen sei (33).

Neben den tumorfördernden Mechanismen wird dem Immunsystem, speziell den T- und NK-Zellen, eine bedeutende Rolle in der Verhinderung einer Tumorentstehung zugeschrieben, was unter dem Begriff „Immunoediting“ zusammengefasst wird (34, 35). Die zugrundeliegenden Mechanismen werden derzeit intensiv erforscht, um möglichst präzise immunmodulatorische Therapien zu entwickeln (36).

Bei der Betrachtung nosokomialer Infektionen sind besonders multiresistente Erreger hervorzuheben. Dazu zählen unter anderem MRSA-Keime (Methicillin- bzw. multiresistenter *Staphylococcus aureus*), die weltweit für die Entstehung von nosokomialen Infektionen verantwortlich sind. Laut Robert-Koch-Institut (RKI) lag die Prävalenz von MRSA in stationär entnommenen Blutproben im Jahr 2016 bei 10,6 % und zeigt damit einen rückläufigen Trend im Vergleich zum Jahr 2015 mit 12,1 %. Die klinische Relevanz ist dennoch nach wie vor unbestritten (37). MRSA verfügen über Resistenzmechanismen gegen β -Laktam-Antibiotika und in vielen Fällen auch gegen Erythromycin, Fluorchinolone und Clindamycin (37).

Parvizi et al. haben herausgefunden, dass SSI nach orthopädischen Eingriffen, die durch MRSA hervorgerufen wurden, zu einem doppelt so langen Krankenhausaufenthalt führen wie solche, die nicht mit MRSA assoziiert sind (38).

Matsubara et al. haben in ihrer Studie dargelegt, dass ein positiver MRSA-Nasenabstrich mit einer höheren Auftretenswahrscheinlichkeit für eine durch MRSA verursachte postoperative Pneumonie oder Enteritis verbunden ist, nicht jedoch für SSI (39). Frühere Studien kamen jedoch zu dem Ergebnis, dass die Kolonisation mit MRSA zu einem häufigeren Auftreten von SSI führt (40, 41).

Bei der Betrachtung multiresistenter Erreger sind außerdem ESBL-Keime von großer Bedeutung, die über Extended-Spectrum β -Laktamasen verfügen. Sie sind in der Lage, β -Laktam-Antibiotika unwirksam zu machen. Sie werden besonders von Enterobakterien wie *E. coli* und Klebsiellen gebildet und spielen somit bei der Entwicklung nosokomialer Harnwegsinfekte eine große Rolle. Laut Robert-Koch-Institut lag die Prävalenz von ESBL-bildenden *E. coli* auf Intensivstationen im Jahr 2011 bei nahezu 15 % (42). Im Jahr 2014 lag der Anteil an Cefotaxim-resistenten *E. coli* aus Blutkulturen in deutschen Krankenhäusern bei 10,5 % (43). In einer Studie zur Antibiotika-Sensitivität bei Harnwegsinfekten aus dem Jahr 2010 fand sich eine über 40%ige Resistenz von *E. coli* gegenüber Ampicillin (44). *E. coli*-Bakterien, die neben Klebsiellen, Yersinien, Serratien und vielen anderen Gattungen zu der Gruppe der Enterobakterien

gehören, sind natürlich vorhandene Keime des menschlichen Mikrobioms. Darüber hinaus zählen sie jedoch auch zu den häufigsten Erregern nosokomialer Infektionen und führen neben Harnwegsinfekten mit resultierender Urosepsis auch zur Entstehung intraabdominellen Infektionen und neonataler Meningitis (12). Das Risiko einer schweren Sepsis ist für Patienten mit onkologischen Erkrankungen 3-5fach höher als das der Vergleichsgruppe, vor allem in Bezug auf multiresistente Erreger (45).

Eine aktuelle Metaanalyse aus dem Jahr 2019 von Dorcaratto et al., in welche die Daten von 12.817 Patienten aus 41 Studien zur Leberresektion bei kolorektalen Metastasen eingeflossen sind, erbrachte das Ergebnis, dass sich postoperative Komplikationen negativ auf das Gesamt- und das rezidivfreie Überleben auswirkten, wobei nicht zwischen infektiösen und nicht-infektiöse Komplikationen spezifiziert wurde (46). Fukami et al. haben in ihrer Studie die Daten von 367 Patienten ausgewertet, die kurativ an CRLM operiert wurden. Sie konnten feststellen, dass sich SSIs nachteilig auf das Überleben der Patienten auswirken (47). Eine multizentrische Propensity-Score-Analyse von Memeo et al. aus dem Jahr 2018 bestätigte diese Feststellung, dass infektiöse postoperative Komplikationen das Gesamtüberleben und das rezidivfreie Überleben von Patienten nach Resektion von CRLM negativ beeinflussen (27).

2.4 Zielsetzung

Obwohl die Datenlage zum negativen Einfluss postoperativer Komplikationen weitgehend einstimmig ist, findet in der Literatur vorrangig keine Unterscheidung zwischen postoperativen Komplikationen mit und ohne Infektion statt. Ziel der vorliegenden retrospektiven Single-Center-Kohortenstudie ist es, die Auswirkung von speziell infektiösen Komplikationen auf das Outcome nach Resektion von CRLM anhand der Daten von Patienten aus der Charité in Berlin zu überprüfen. Das Ergebnis ist dabei definiert als das Gesamtüberleben und das rezidivfreie Überleben, das heißt die Zeit bis zum Auftreten einer erneuten Lebermetastasierung oder einer Metastase an anderer Stelle, z.B. der Lunge.

Weiterhin sollen mögliche Risikofaktoren für die Entstehung einer postoperativen infektiösen Komplikation und andere prognoserelevante Faktoren identifiziert und diskutiert werden.

3 Methoden

Die vorliegende Arbeit ist eine retrospektive Single-Center-Kohortenstudie und wurde in der Chirurgischen Klinik, Campus Charité Mitte und Campus Virchow – Klinikum der Charité – Universitätsmedizin Berlin durchgeführt. Es wurden die Daten von 270 Patienten ausgewertet, die in den Jahren 2012 - 2017 operiert wurden, da dieser Zeitraum die aktuelle Ära moderner multimodaler Therapiemöglichkeiten von CRLM darstellt.

Einschlusskriterium war eine mit kurativer Absicht durchgeführte Leberresektion bei Patienten mit CRLM. Das Follow-up erstreckte sich bis Januar 2019.

3.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Um in die Studie eingeschlossen zu werden, mussten alle folgenden Kriterien erfüllt sein:

1. Histologisch gesicherter Primärtumor im Kolon oder Rektum
2. Vorliegen einer oder mehrerer histologisch gesicherter Lebermetastasen, die mit der Intention, alle Lebermetastasen zu behandeln, reseziert wurden, auch in Kombination mit einer Radiofrequenzablation (RFA)
3. Operationsdatum der Lebermetastasen ab dem Jahr 2012
4. Patientenalter \geq 18 Jahre

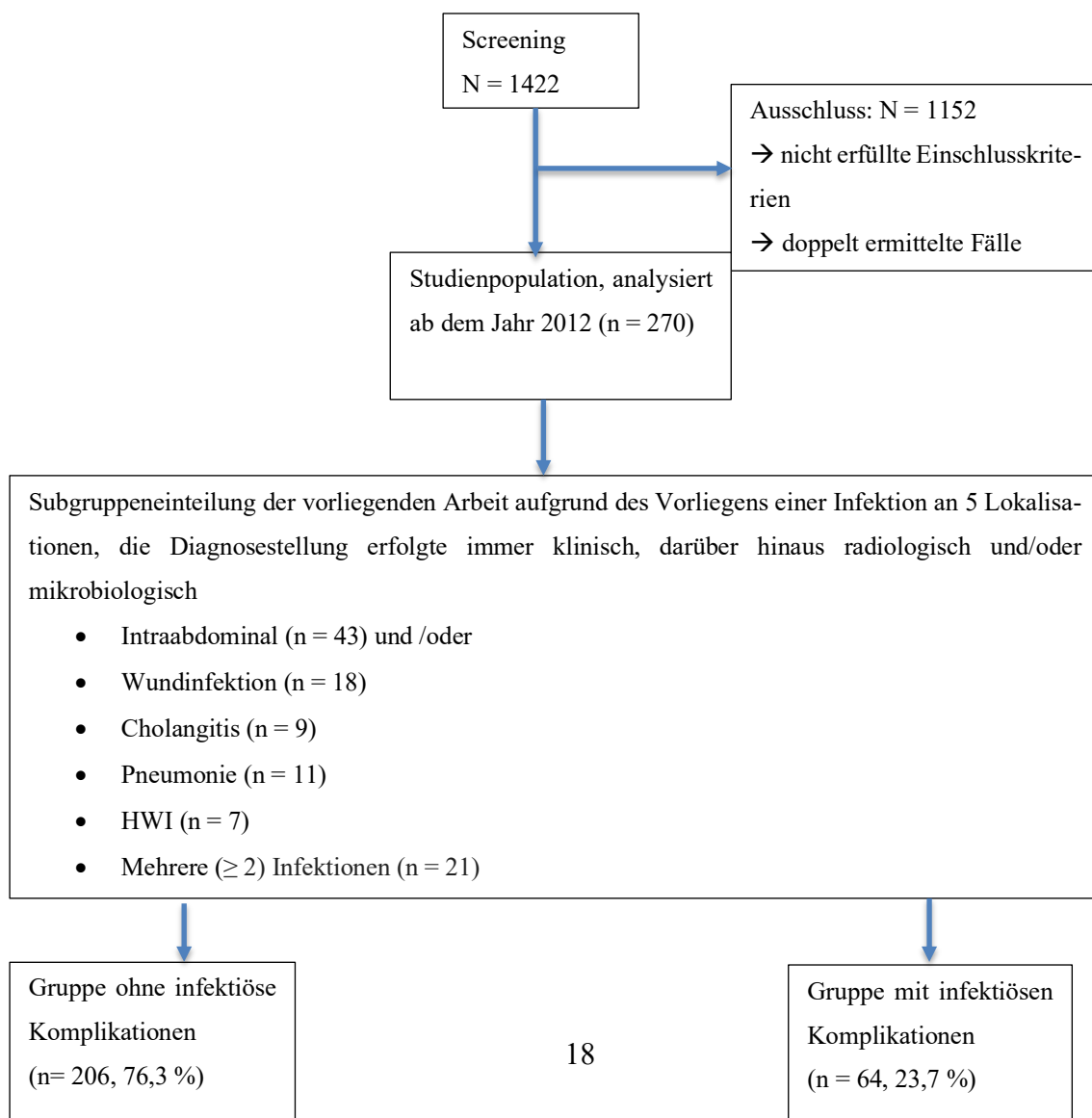
Das Vorliegen eines der folgenden Kriterien führte zum Ausschluss der Patientin/des Patienten:

1. Nicht mit dem Ziel, alle Lebermetastasen zu behandeln, resezierte Lebermetastasen
2. primär durch interventionelle Verfahren behandelte Lebermetastasen, d.h. Ablationen ohne gleichzeitige Operation

Für die Studie wurde die Zustimmung der Ethikkommission der Charité gegeben, die zugehörige Nummer des Ethikantrags lautet EA2/006/16.

Zunächst wurden mithilfe einer hausinternen Operationsliste alle Patienten ermittelt, die im Zeitraum von Januar 2005 bis Dezember 2017 in der Chirurgischen Klinik, Campus Charité Mitte und Campus Virchow – Klinikum der Charité – Universitätsmedizin Berlin an CRLM

aufgrund von CRLM operiert wurden. Dies ergab zunächst 1422 Patienten. Von diesen wurden 654 Patienten aufgrund unzutreffender Einschlusskriterien ausgeschlossen, sodass 768 Patienten zur Auswertung in der Studie verblieben. Im nächsten Schritt wurden die digitalen Krankenakten der Patienten im SAP-System ausgewertet. Der Fokus lag dabei auf Arztbriefen, Operationsberichten sowie histologischen und radiologischen Befunden. Da nicht sämtliche Daten aller Patienten in digitaler Form vorhanden waren, erfolgte im zweiten Schritt die Auswertung der Originalakten im Altarchiv. Hier konnten fehlende Daten aus weiteren Arztbriefen, Anästhesie- oder Pflegeprotokollen sowie Patientenfragebögen ergänzt werden. Weiterhin wurden im SAP-System fehlende Daten dem Gießener Tumordokumentationssystem (GTDS) entnommen. Hier fanden sich vor allem Angaben zum Follow-up. Letztendlich wurden im Rahmen dieser Arbeit die Daten jener Patienten vollständig erhoben und ausgewertet, die ab dem Jahr 2012 operiert worden waren. Nach Auswertung aller Daten unter Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien verblieben somit 270 Patienten in der Studie, 1152 wurden ausgeschlossen.



Anmerkung: Im Folgenden wird die Gruppe mit infektiösen Komplikationen als „Infektionsgruppe“ und die Gruppe ohne infektiöse Komplikationen als „Nicht-Infektionsgruppe“ bezeichnet.

3.2 Definition der infektiösen Komplikationen

Allgemein handelte es sich um Infektionen, die im zeitlichen und kausalen Zusammenhang mit der Operation und dem peri- und postoperativen Management in den ersten 30 postoperativen Tagen auftraten. Die Angaben wurden Arztbriefen sowie radiologischen, mikrobiologischen oder patho-histologischen Berichten entnommen. Die Diagnosestellung der verschiedenen Infektionen erfolgte immer klinisch, darüber hinaus auch radiologisch und/oder mikrobiologisch. Bei der Betrachtung multiresistenter Erreger bezogen wir mikrobiologische Nachweise aus Wund-, intraabdominellen, tracheobronchoskopischen, Rektal-, Nasen-Rachen-Abstrichen sowie Blutkulturen ein. Wir bezogen die ausschließliche Kolonisation mit einem multiresistenten Erreger ebenso wie die Infektion durch einen solchen mit ein. Es wurde im Folgenden nicht gesondert betrachtet, ob eine antibiotische Therapie bzw. ein Sanierungsversuch unternommen wurde oder nicht.

Die verschiedenen infektiösen Komplikationen wurden wie folgt definiert:

- **Intraabdominelle Infektion:**

Generalisierte Peritonitis, Abszess oder lokalisierte Entzündung mit Keimnachweis. Die Diagnosestellung erfolgte bei Zustandsverschlechterung mit lokalisiertem oder generalisiertem Bauchschmerz mit Abwehrspannung und/oder Erhöhung der Infektparameter sonographisch und ggf. CT-morphologisch. Bei Vorliegen einer größeren Flüssigkeitskollektion erfolgte in der Regel eine interventionelle Versorgung, beispielsweise als CT-gestützte Punktion.

- **Wundinfektion:**

Entzündung der Hautinzisionsstelle bzw. tiefer liegender Strukturen bis hin zu Faszien- und Muskelgewebe. Klinisch wegweisend waren Rötung, Überwärmung, Schwellung und Schmerzen an der betroffenen Stelle mit eitriger Sekretion und ggf. fötidem Geruch.

Laborchemisch wegweisend war eine Erhöhung der Infektparameter. Es erfolgte eine Probenentnahme bzw. ein Abstrich und eine mikrobiologische Untersuchung, ein Keimnachweis war jedoch nicht zwingend für die Diagnose.

- **Cholangitis:**

Entzündung der Gallenwege, Ausschlussdiagnose bei erhöhten Cholestase- und Infektparametern und ggf. radiologischer nachgewiesener Cholestase bei Ausschluss anderer Infektfoki. Es erfolgte die Keimgewinnung aus Gallengangsdrainagen, falls vorhanden.

- **Pneumonie:**

Entzündung des Alveolarraums und/oder des interstitiellen Lungengewebes, hier war ein neues Infiltrat im Röntgen Thorax oder CT entscheidend für die Diagnosestellung. Laborchemisch fanden sich erhöhte Infektparameter. Die klassische Klinik ist gekennzeichnet durch Atemnot, meist Husten und Fieber, fand sich so jedoch im postoperativen Verlauf nur selten wieder. Führend war eine Verschlechterung des Allgemeinzustands.

- **HWI:**

Entzündung der Harnwege, die Diagnostik erfolgte klinisch (Dys-, Alg-, Strang-, Pollakis-, Hämaturie) sowie durch Urin-Teststreifen und eventuell Urinkulturen, ggf. auch sonographisch zum Ausschluss eines Harnstaus oder einer Pyelonephritis.

3.3 Datenbank

Folgende Daten wurden in genannter Reihenfolge für die vorliegende Arbeit erhoben. Dabei erfolgte die Analyse im Fall eines Rezidivs auch für die zweite und dritte Lebermetastase.

Patientencharakteristika:

1. Operationsdatum
2. Name, Vorname
3. Geburtsdatum
4. Alter in vollen Jahren

5. Geschlecht (m/w)
6. Gewicht (kg)
7. Größe (cm)
8. BMI (kg/m²)
9. Erhöhter Alkoholkonsum (ja/nein)

hier wurde zwischen kein bzw. gelegentlicher Konsum und erhöhtem Konsum bzw. A-busus unterschieden (hierunter zählten wir täglichen Konsum, mehr als zweimal wöchentlichen Konsum einer geringen Menge bzw. selteneren Konsum einer relevanten Menge Alkohol).
10. Nikotinkonsum (ja/nein)

hier wurde zwischen Nichtraucher und Raucher unterschieden.
11. Vorliegen eines Diabetes mellitus Typ 2 (ja/nein)
12. Metformintherapie (ja/nein)
13. ASA-Score (1 - 4)

zur Beurteilung des perioperativen Risikos. Hier erfolgte die Einteilung in ASA 1 (= gesunder Patient), 2 (= leichte Allgemeinerkrankung ohne Beeinträchtigung), 3 (= schwere Erkrankung mit deutlicher Beeinträchtigung), 4 (= lebensbedrohliche Erkrankung).
14. Komorbiditäten (Arterielle Hypertonie, Koronare Herzkrankheit (KHK), Niereninsuffizienz, Pulmonale Erkrankungen, andere Lebererkrankungen, andere Malignome, sonstige)

Primarius:

1. Lokalisation

hier erfolgte die Unterteilung in Colon oder Rektum.
2. Carcinoembryonales Antigen (CEA) im Plasma präoperativ (in µg/l)
3. Laparoskopische Resektion
4. TNM-Klassifikation

hier wurden folgende Parameter erfasst: T-, N-, M-, L-, V-, G-, R-Status
5. UICC (Union internationale contre le cancer) – Stadium (0-IV)

Dieses berechnet sich aus der TNM-Klassifikation.
6. Neoadjuvante Chemotherapie (ja/nein)
7. Neoadjuvante Radiotherapie (ja/nein)

8. Adjuvante Chemotherapie (ja/nein)
9. Adjuvante Radiotherapie (ja/nein)

Lebermetastasen:

1. Diagnosedatum der ersten Metastase
2. Anzahl der Metastasen
es wurde zwischen „solitär“, „bestimmte Anzahl“ und „multipel“ unterschieden.
3. Größe der größten und Größe aller Metastasen
es wurde der Durchmesser in mm angegeben.
4. Radiologisches Diagnostikverfahren, mithilfe dessen die Metastasen detektiert wurden.
es wurde in CT und MRT unterschieden.
5. Synchrones Vorliegen der Lebermetastase in Relation zum Primarius (ja/nein)
hier wurde untersucht, ob die Lebermetastase zeitgleich mit dem Primärtumor detektiert wurde.
6. CEA im Plasma präoperativ (in µg/l)
7. Neoadjuvante Chemotherapie (ja/nein)
es fand eine Unterteilung in „FOLFIRI-, FOLFOX- und XELOX-Schema „sowie „sonstige“ und „Antikörpertherapie“ statt.
8. Durchführung einer PVE präoperativ (ja/nein)
9. Kolonisation bzw. Infektion des Patienten mit multiresistenten Keimen (ja/nein)
hier wurde in MRSA und ESBL unterteilt.

Extrahepatischen Metastasen:

1. Vorliegen von extrahepatischen Metastasen (ja/nein)
diese wurden unterteilt in Lunge, Knochen, Peritonealkarzinose und sonstige.
2. Synchrones Vorliegen der extrahepatischen zur hepatischen Metastase (ja/nein)
3. Resektion der extrahepatischen Metastasen (ja/nein)
4. Andere Therapie der extrahepatischen Metastasen

Leberresektion:

1. Aufenthaltsdauer im Krankenhaus nach Leberresektion in Tagen
im Nachhinein wurde der Cut-off bei 11 Tagen (dem Median, d.h. dem genau in der Mitte der Datenverteilung liegenden Wert dieser Studie) gezogen.
2. Art der Leberresektion

hier wurde einerseits unterteilt in „Major“ (Resektion von mindestens 3 aneinander-grenzenden Lebersegmenten) und „Minor“ und andererseits in „typisch“ (Resektion entlang der Segmentgrenzen) und „atypisch“.

3. Laparoskopisches Vorgehen (ja/nein)

4. Radiofrequenzablation (RFA) zusätzlich zur Operation (ja/nein)

5. Zweizeitige Leberresektion (ja/nein)

Zwei aufeinanderfolgende Leberresektionen zur möglichst kompletten Entfernung aller Metastasen, meist zunächst Entfernung der Tumoranteile im linken und anschließend nach Regeneration und Größenzunahme im rechten Leberanteil

6. Dauer der Operation (in Minuten)

hier wurde im Nachhinein der Cut-Off bei 272 Minuten (dem Median dieser Studie) gezogen.

7. Geschätzter Blutverlust in ml (EBL)

8. Menge der Transfusionen intraoperativ, gemessen nach Anzahl der verabreichten Konzentrate

es wurden Erythrozyten (EK)-, Thrombozytenkonzentrate (TK) und gefrorenes Frischplasma (FFP) unterschieden.

9. Einbringen einer Gallengangsdrainage (ja/nein)

10. Art der Gallengangsdrainage

hier wurde zwischen T-Drainage und Neuhaus-Drainage unterschieden.

11. Nachweis intraabdomineller Bakterien (ja/nein)

Postoperativ:

1. Postoperative Komplikationen in den ersten 90 Tagen nach OP (ja/nein)

2. 1. Vorliegen einer intraabdominellen Infektion (ja/nein)

3. Vorliegen einer Wundinfektion (ja/nein)

4. Vorliegen einer Pneumonie (ja/nein)

5. Vorliegen einer Harnwegsinfektion (ja/nein)

3. Grad der postoperativen Komplikation (1 - 5)

es wurde die Komplikationsklassifikation nach Clavien-Dindo (48) angewendet

4. Major (Clavien-Dindo Grad 3 - 5) oder Minor-Komplikation (Grad 1+2)

5. Postoperative Mortalität in den ersten 90 Tagen nach OP (ja/nein)

6. Adjuvante Chemotherapie (ja/nein)

es fand die Aufteilung in „FOLFOX-, FOLFIRI- und XELOX- Schema“ sowie „anderen“ und „Antikörpertherapien“ statt.

7. Adjuvante Radiotherapie (ja/nein)

Pathohistologische Parameter:

1. Margin Status
Status der Resektionsränder, hier wurde nach R0 und R1 (Abstand vom Resektionsrand < 1mm) differenziert.
2. Lymphknotenstatus
Befall von Lymphknoten im Operationsgebiet
3. Grad der Leberverfettung, Grad 1 (< 1/3 des Leberparenchyms), Grad 2 (< 2/3), Grad 3 ($\leq 2/3$)
4. Grad der Leberfibrose (gering/mäßig/stark)
5. Vorliegen einer Leberzirrhose (ja/nein)

Follow-up:

1. Datum des letzten Follow-up
2. Todesstatus (am Leben/tot)
3. Gesamtüberlebenszeit
berechnet aus der Differenz zwischen letztem Follow-up bzw. dem Todesdatum und dem OP-Datum der ersten Lebermetastase
4. Rezidiv aufgetreten (ja/nein)
5. Datum des Rezidivs
6. Rezidivfreie Überlebenszeit
berechnet aus der Differenz zwischen Auftreten des Rezidivs und dem OP-Datum der ersten Lebermetastase
7. Ggf. Todesdatum

3.4 Methodik der Datenerhebung

Anhand der MRN (Medical Record Number) wurden Name, Vorname und Geburtsdatum der Patienten im SAP-Dokumentationssystem entschlüsselt. Das OP-Datum wurde automatisch anhand dieser Nummer ermittelt, das Alter zum jeweiligen Operationsdatum berechnet.

Größe, Gewicht und ASA-Stadium wurden Anästhesieprotokollen, die entweder digitalisiert oder im Altarchiv vorhanden waren, entnommen. Der BMI wurde mithilfe der Formel kg/m^2 berechnet. Angaben zu Nebendiagnosen, Alkohol- und Tabakkonsum waren auch in den Protokollen oder in den von den Patienten ausgefüllten Anästhesie-Fragebögen zu finden.

Diagnosen, Vorgeschichten, Verläufe und Therapien wurden entweder Entlassungsbriefen oder den Befunden im SAP-System entnommen.

Aus den Daten von Aufnahme und Entlassung wurde die Aufenthaltsdauer der Patienten berechnet.

Informationen zum Primärtumor sowie zur Metastasierung wurden Arztbriefen und, sofern vorhanden, Pathologie- und Radiologieberichten entnommen. Anhand der TNM-Klassifikation erfolgte die Zuordnung des Tumors zum jeweiligen UICC-Stadium.

Die Operationsmethode, Dauer, Angaben zu intraoperativem Blutverlust und Transfusionsbedarf wurden dem Operationsbericht und Anästhesieprotokoll entnommen. Die Pathologieberichte lieferten Auskunft über histologische Merkmale wie Resektions- und Lymphknotenstatus sowie Leberverfettung oder -zirrhose.

Der postoperative Verlauf mitsamt Komplikationen und weiteren Empfehlungen wurde entweder Intensiv-Protokollen oder Entlassungsbriefen im SAP-System oder externen Angaben im GTDS (Gießener Tumordokumentationssystem) entnommen. Traten Komplikationen auf, wurde der Grad nach Clavien-Dindo ermittelt (48).

Im GTDS fanden sich zudem häufig Angaben zu Rezidiven, Follow-up- und Todesdaten, die nicht im SAP-System vorhanden waren.

3.5 Statistische Auswertung

Für die statistische Auswertung wurde das Programm SPSS Statistics der Firma IBM (Version 25) verwendet. Ein p-Wert $\leq 0,05$ wurde als statistisch signifikant gewertet. Allgemeine Charakteristika der gesamten Studienpopulation wurden in absoluten und relativen Häufigkeiten

sowie bei linearen Parametern in Median, Minimum und Maximum angegeben. Für letzteres erfolgte eine explorative Datenanalyse. Auf Basis des Medians wurden kontinuierliche in kategoriale Variablen umgewandelt. Die Prüfung signifikanter Unterschiede zwischen den Subgruppen wurde mittels Tests für unverbundene Stichproben durchgeführt. Zur Analyse nominaler Parameter wurde der Chi-Quadrat- bzw. der Fisher's Exact-Test angewendet, für metrische Parameter der Mann-Whitney-U-Test.

Die Überlebenszeitanalyse wurde anhand der Kaplan-Meier-Methode univariat mittels Log-Rank-Test und multivariat mittels Cox-Regressionsanalyse mit der Methode Rückwärts-bedingt durchgeführt. Das Gesamtüberleben ergab sich aus der Zeit zwischen Resektionsdatum der Lebermetastase und Todesdatum bzw. dem Datum des letzten Follow-Up. Das rezidivfreie Überleben wurde analog vom Resektionsdatum bis zum Datum der Diagnose eines Rezidivs einer Metastase, in der Leber oder extrahepatisch, berechnet. Die Ermittlung unabhängiger Prädiktoren für die Entstehung einer infektiösen Komplikation wurde mittels multipler logistischer Regressionsanalyse mit der Methode Rückwärts-bedingt realisiert.

4 Ergebnisse

4.1 Allgemeine Patientencharakteristika

Es wurden die Daten von 270 Patienten ausgewertet. Die Nicht-Infektionsgruppe bestand aus 206 (76,3 %), die Infektionsgruppe aus 64 (23,7 %) Patienten. Männer machten mit 68 % den Hauptanteil der Studienpopulation sowohl im Gesamtkollektiv als auch in den einzelnen Gruppen aus (Abbildung 2). Im Gesamtkollektiv entspricht es einem Verhältnis von 2,7 (männlich) zu 1 (weiblich). Das mediane Alter bei Resektion betrug 64 Jahre (Abbildung 3). Der mediane BMI lag bei 25,1 kg/m² und damit knapp im Bereich des Übergewichts (Abbildung 4). 15 % der Patienten konsumierten eine erhöhte Menge Alkohol und/oder Zigaretten. 67 % des Gesamtkollektivs hatten mindestens eine Vorerkrankung. Die Mehrheit der Tumore (58,5 %) war im Kolon lokalisiert und das vorherrschende Tumorstadium (58,6 %) war das Stadium IV nach UICC. In über 50 % der Fälle trat die Lebermetastasierung synchron zur Entdeckung des Primarius auf, in 71 % handelte es sich um mehrere Metastasen. Knapp die Hälfte (45,9 %) der Patienten erhielt präoperativ eine Chemotherapie. In 66 % der Fälle wurde eine typische Resektion durchgeführt. Die mediane OP-Dauer lag bei 272 Minuten, die mediane Dauer des Krankenhausaufenthaltes nach Resektion bei 11 Tagen. Bei 27 Patienten, also 10 % des Gesamtkollektivs, konnten multiresistente Keime nachgewiesen werden. Bei 64 (23,7 %) der Patienten kam es zum Auftreten mindestens einer infektiösen Komplikation, bei 20 Patienten (7,4 %) lagen mindestens 2 Infektionen vor.

Eine postoperative Komplikation trat bei 47,8 % der Patienten auf. 13 Patienten (4,8 %) verstarben innerhalb der ersten 90 Tage nach OP. 34 % der Patienten erhielten postoperativ eine Chemotherapie.

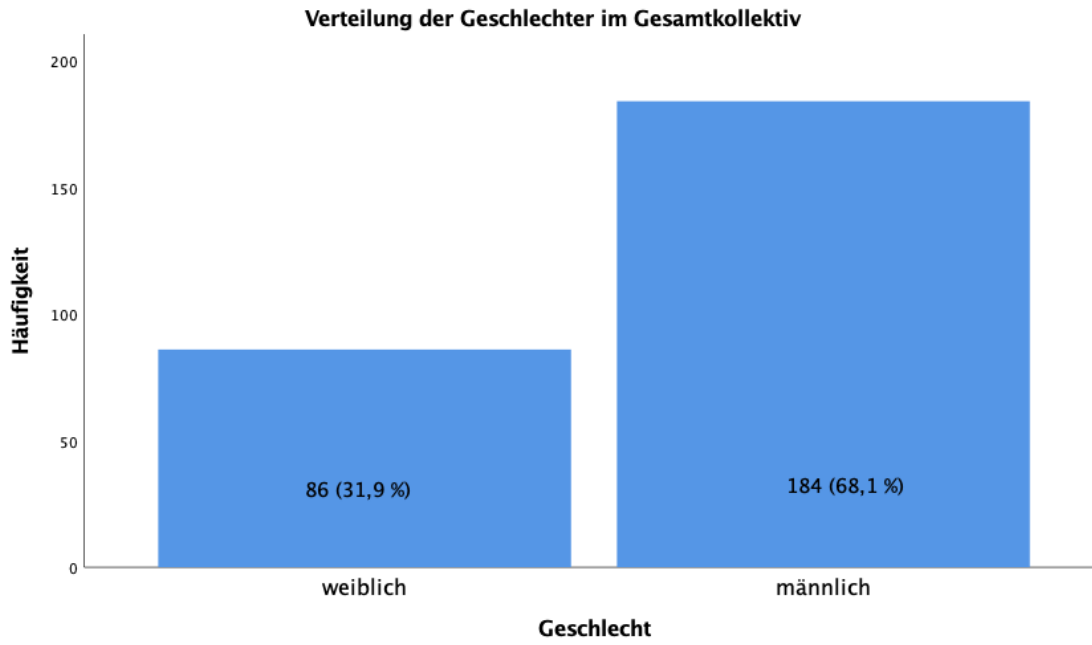


Abbildung 2: Geschlechter im Gesamtkollektiv

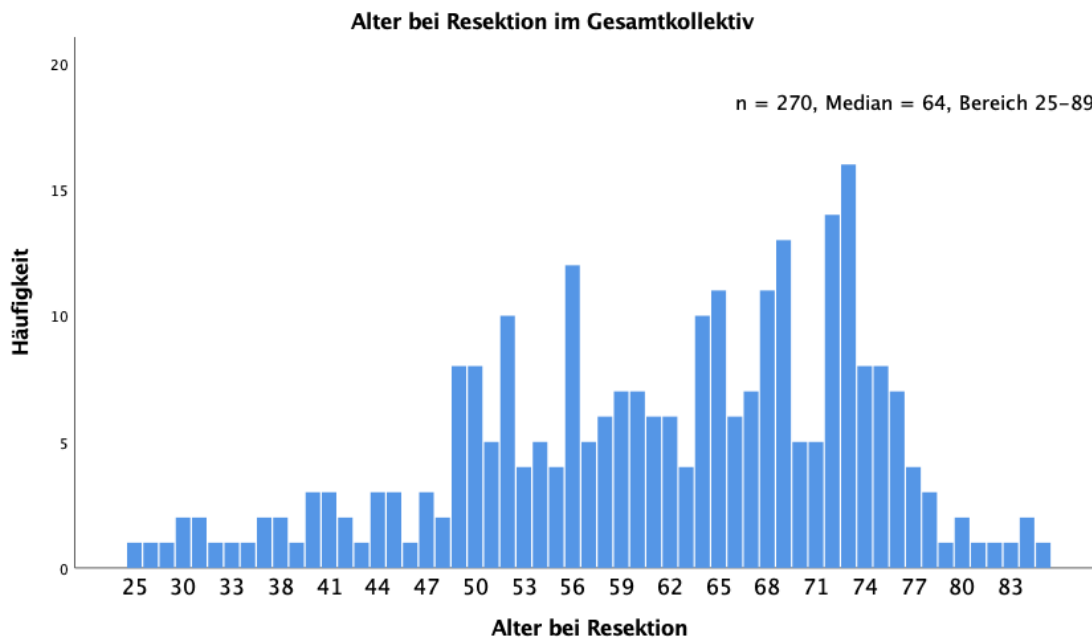


Abbildung 3: Alter bei Resektion im Gesamtkollektiv

Abbildung 3 zeigt die Verteilung des Alters bei Resektion im Gesamtkollektiv. Das mediane Alter bei OP lag bei 64 Jahren und war in der Infektionsgruppe 3,5 Jahre höher und in der Nicht-Infektionsgruppe 2 Jahre niedriger ($p = 0,080$). Bei den Frauen lag das mediane Alter zum Zeitpunkt der Resektion bei 64, bei den Männern bei 62,5 Jahren.

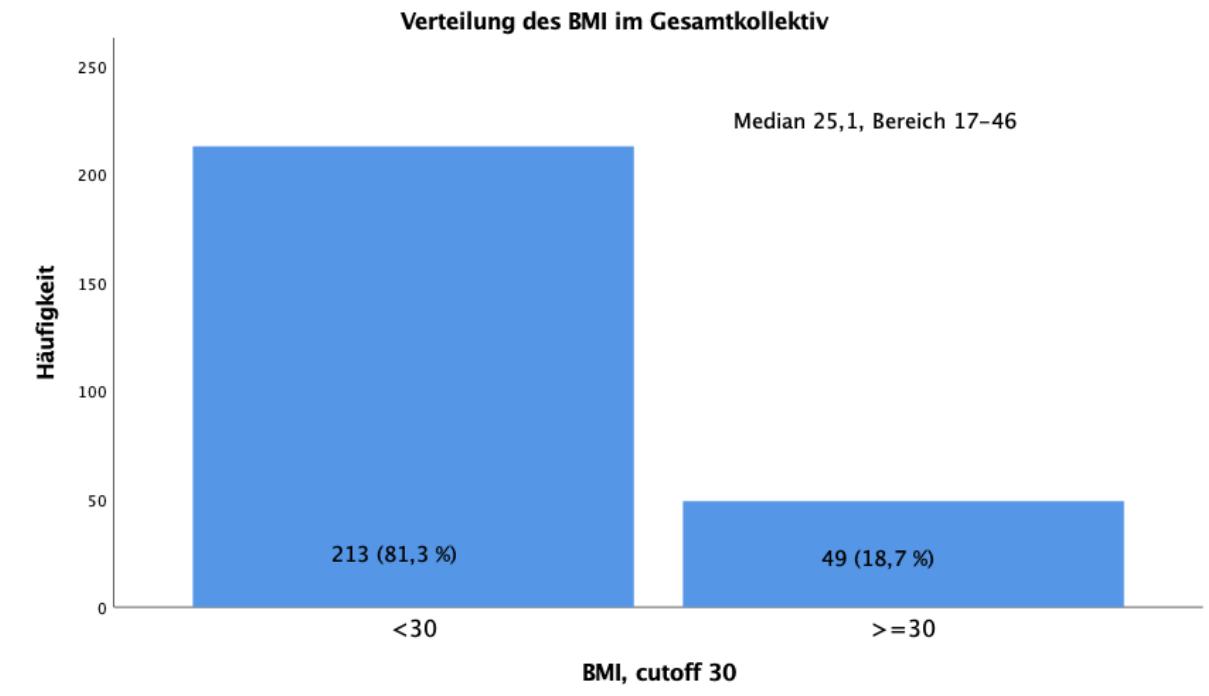


Abbildung 4: BMI im Gesamtkollektiv

Der mediane BMI lag mit 25,1 kg/m² knapp im Bereich des Übergewichts (vgl. Abbildung 4), die Subgruppen wichen auch hier nur minimal davon ab ($p = 0,90$). Bei 9 Patienten (3,3 %) konnten keine Angaben zu Größe und/oder Gewicht gefunden werden.

4.2 Vergleich der Infektions- vs. Nicht-Infektions-Subgruppe

Im Vergleich der Subgruppen, jener mit und jener ohne infektiöse Komplikationen, gab es einen signifikanten Unterschied in Bezug auf das Vorliegen eines DMII ($p = 0,023$). Dieser kam in der Infektionsgruppe signifikant häufiger vor. Statistisch signifikant unterschieden sie sich weiter im Operationsverfahren. In der Infektionsgruppe wurde mit 67,2 % im Vergleich zu 50 % in der Nicht-Infektionsgruppe häufiger eine Major-Resektion ($p = 0,016$) sowie mit 76,6 % vs. 63,1 % in der Nicht-Infektionsgruppe häufiger eine typische Leberresektion durchgeführt ($p = 0,047$). Die OP-Zeit ($p = 0,006$) sowie auch die Krankenhausverweildauer ($p < 0,001$) waren demnach in der Infektionsgruppe signifikant länger und auch die EK-Gaben erfolgten signifikant häufiger ($p = 0,029$).

Der Großteil der Tumore befand sich mit 58,5 % des Gesamtkollektivs im Bereich des Kolons und wich auch in den Subgruppen nicht signifikant davon ab ($p = 0,673$).

In Bezug auf die TNM-Klassifikation des Primarius war das Stadium T3 mit 54,5-64,8 % ($p = 0,197$) in allen Gruppen das vorherrschende, sowie N1 und N2 mit jeweils 31-37 % ($p = 0,818$).

In Bezug auf das M-Stadium wiesen die meisten Primärtumore zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits Fernmetastasen auf (66,5 %, $p = 0,145$). Das UICC-Stadium IV machte mit 51,8 - 60,8 % in allen Gruppen den Hauptteil aus ($p = 0,566$) (vgl. Abbildung 5).

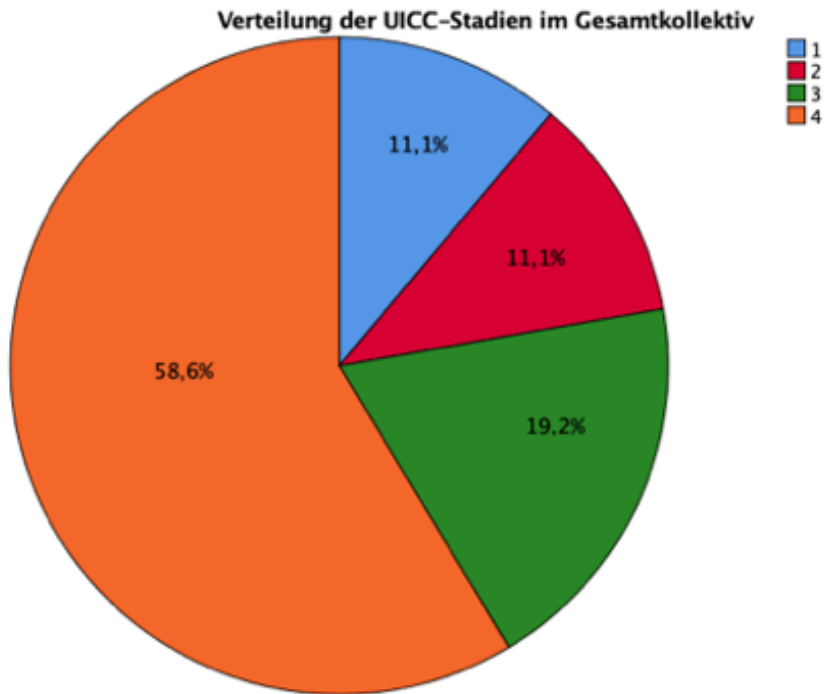


Abbildung 5: UICC-Stadien im Gesamtkollektiv

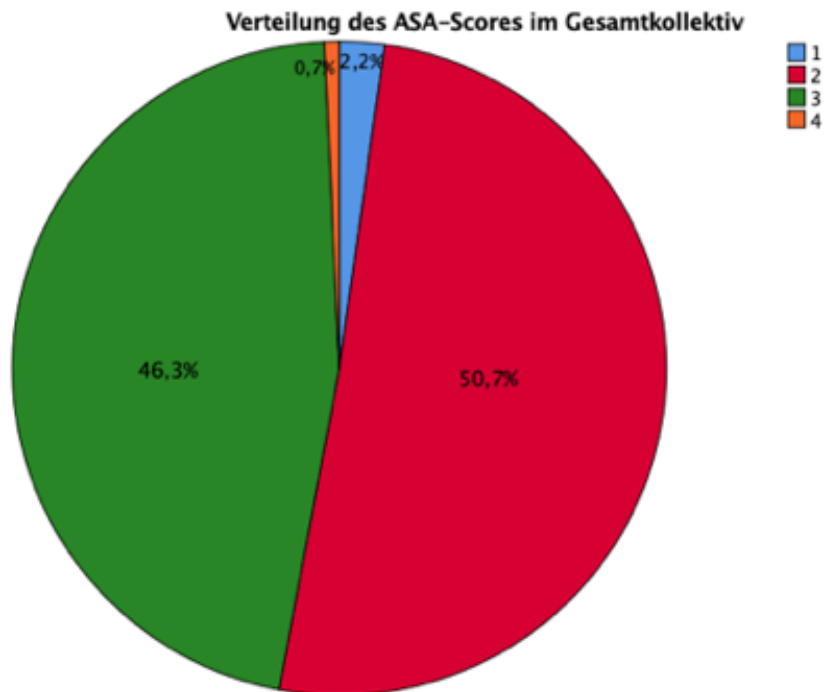


Abbildung 6: ASA-Score im Gesamtkollektiv

Der ASA-Score zur Abschätzung des perioperativen Risikos bewegte sich in den drei Gruppen hauptsächlich im Stadium 2 und 3 ($p = 0,220$) (vgl. Abbildung 6).

In beiden Subgruppen wurde ähnlich oft eine präoperative Chemotherapie vor Resektion der CRLM durchgeführt ($p = 0,121$). Auch unterschieden sich die beiden Gruppen in Bezug auf eine präoperativ durchgeführte PVE nicht wesentlich ($p = 0,403$).

Es gab zuletzt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen in Bezug auf Geschlecht, Alter bei Resektion, BMI und Suchtmittelkonsum.

Tabelle 1 stellt die allgemeinen Patientencharakteristika des Gesamtkollektivs sowie vergleichend der Gruppen mit und ohne infektiöse Komplikation dar.

Tabelle 1: Patienten mit vs. ohne infektiöse Komplikationen

| Eigenschaft | Gesamt- kollektiv | Gruppe mit infektiösen Komplikationen | Gruppe ohne infektiöse Komplikatio- nen | p-Wert |
|---|------------------------------|--|--|---------------|
| N (%) | 270 (100) | 64 (23,7) | 206 (76,3) | |
| Männliches Geschlecht, n (%) | 184 (68,1) | 46 (71,9) | 138 (67) | 0,464 |
| Medianes Alter zum Zeitpunkt der OP in Jahren (Bereich) | 64 (25-89) | 67,5 (31-86) | 62 (25-89) | 0,080 |
| Medianer BMI in kg/m^2 (Bereich) | 25,1 (17-46) | 26 (17-40) | 25 (18-46) | 0,090 |
| Erhöhter Alkoholkonsum, n (%) | 41 (15,2) | 9 (14,1) | 32 (15,5) | 0,774 |
| Nikotinkonsum, n (%) | 39 (14,4) | 11 (17,2) | 28 (13,6) | 0,475 |

| | | | | | |
|---------------------------|--------|------------|-----------|------------|--------------|
| Vorerkrankungen, n (%) | | 181 (67) | 53 (82,8) | 128 (62,1) | 0,002 |
| Diabetes | | 43 (15,9) | 16 (25) | 27 (13,1) | 0,023 |
| Arterielle Hypertonie | | 116 (43) | 33 (51,6) | 83 (40,3) | 0,112 |
| Koronare Herzerkrankung | | 19 (7) | 7 (10,9) | 12 (5,8) | 0,169 |
| Pulmonale Vorerkrankungen | | 16 (5,9) | 4 (6,3) | 12 (5,8) | 1,000 |
| Niereninsuffizienz | | 16 (5,9) | 5 (7,8) | 11 (5,3) | 0,544 |
| ASA-Stadium, n (%) | | | | | 0,220 |
| I | | 6 (2,2) | 1 (1,6) | 5 (2,4) | |
| II | | 137 (50,7) | 26 (40,6) | 111 (53,9) | |
| III | | 125 (46,3) | 36 (56,3) | 89 (43,2) | |
| IV | | 2 (0,7) | 1 (1,6) | 1 (0,5) | |
| Tumorlokalisation, n (%) | | | | | 0,673 |
| Kolon | | 158 (58,5) | 36 (56,3) | 122 (59,2) | |
| Rektum | | 112 (41,5) | 28 (43,8) | 84 (40,8) | |
| T-Stadium, n (%) | 237 | | 55 (86) | 182 (88,3) | 0,197 |
| T0 | (87,8) | 1 (0,4) | 1 (1,8) | 0 (0) | |
| T1 | | 11 (4,6) | 3 (5,5) | 8 (4,4) | |
| T2 | | 33 (13,9) | 7 (12,7) | 26 (14,3) | |
| T3 | | 184 (62,4) | 30 (54,5) | 118 (64,8) | |
| T4 | | 44 (18,6) | 14 (25,5) | 30 (16,5) | |
| N-Stadium, n (%) | 238 | | 57 (89,1) | 181 (87,9) | 0,818 |
| N0 | (88,1) | 85 (35,7) | 18 (31,6) | 67 (37) | |
| N1 | | 83 (34,9) | 21 (36,8) | 62 (34,3) | |
| N2 | | 69 (29) | 18 (31,6) | 51 (28,2) | |
| N3 | | 1 (0,4) | 0 (0) | 1 (0,6) | |
| M-Stadium, n (%) | 215 | | 50 (78,1) | 165 (80,1) | 0,145 |
| M0 | (79,6) | 72 (33,5) | 21 (42) | 51 (30,9) | |
| M1 | | 143 (66,5) | 29 (58) | 114 (69,1) | |
| UICC-Stadium, n (%) | 261 | | 62 (96,9) | 199 (96,7) | 0,566 |
| I | (96,7) | 29 (11,1) | 9 (14,5) | 20 (10,1) | |
| II | | 29 (11,1) | 7 (11,3) | 22 (11,1) | |
| III | | 50 (19,2) | 14 (22,6) | 36 (18,1) | |
| IV | | 153 (58,6) | 32 (51,6) | 121 (60,8) | |

| | | | | |
|--|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Synchrone Metastasierung, n (%) | | | | 0,766 |
| Synchron | 152 (56,3) | 35 (54,7) | 117 (56,8) | |
| metachron | 118 (43,7) | 29 (45,3) | 89 (43,2) | |
| Anzahl der Metastasen, n (%) | 265 (98,1) | 64 (100) | 201 (97,6) | 0,247 |
| Singulär | 76 (28,7) | 22 (34,4) | 54 (26,9) | |
| Multiple | 189 (71,3) | 42 (65,6) | 147 (73,1) | |
| Präoperative Chemotherapie vor Resektion der CRLM, n (%) | 124 (45,9) | 24 (37,5) | 100 (48,5) | 0,121 |
| Präoperative Pfortaderembolisation (PVE), n (%) | 34 (12,6) | 10 (15,6) | 24 (11,7) | 0,403 |
| Rezidivmetastase, Leber oder extrahepatisch, n (%) | 114 (42,4) | 20 (31,3) | 94 (45,6) | 0,042 |
| Art der Resektion, Minor/Major, n (%) | | | | 0,016 |
| Minor | 124 (45,9) | 21 (32,8) | 103 (50) | |
| Major | 146 (54,1) | 43 (67,2) | 103 (50) | |
| Art der Resektion, atypisch/typisch, n (%) | | | | 0,047 |
| Atypisch | 91 (33,7) | 15 (23,4) | 76 (36,9) | |
| typisch | 179 (66,3) | 49 (76,6) | 130 (63,1) | |
| Mediane Resektionsdauer, min (Bereich) | 272 (66-766) | 303 (94-766) | 260 (66-751) | 0,006 |
| Mediane Resektionsdauer, n (%) | 249 (92,2) | 58 (90,6) | 191 (92,7) | 0,002 |
| ≤ 272 min | 125 (50,2) | 19 (32,8) | 106 (55,5) | |
| >272 min | 124 (49,8) | 39 (67,2) | 85 (44,5) | |
| Gabe intraoperativer Transfusionen, n (%) | | | | |
| EK | 58 (21,5) | 20 (31,3) | 38 (18,4) | 0,029 |
| FFP | 127 (47) | 31 (48,4) | 96 (46,6) | 0,797 |

| | | | | | |
|---|----------------|------------|------------|------------|------------------|
| Leberzirrhose, n (%) | 269 (99,6) | 2(0,7) | 0 (0) | 2 (1) | 1,000 |
| Steatosis hepatis, n (%) | 259 (95,9) | 143 (53) | 35 (54,7) | 108 (52,4) | 0,015 |
| Grad 1 (< 1/3) | | 101 (70,6) | 22 (62,9) | 79 (73,1) | |
| Grad 2 (< 2/3) | | 30 (21) | 13 (37,1) | 17 (15,7) | |
| Grad 3 (≥ 2/3) | | 12 (8,4) | 0 (0) | 12 (11,1) | |
| Resektionsstatus Leberope- ration, n (%) | 262 (97) | | 64 (100) | 198 (96,1) | 0,062 |
| R0 | | 206 (78,6) | 45 (70,3) | 161 (81,3) | |
| R1 | | 56 (21,4) | 19 (29,7) | 37 (18,7) | |
| Lymphknotenstatus, n (%) | 253 (93,7%) | | 59 (92,2) | 194 (94,2) | 0,894 |
| N0 | | 213 (84,2) | 50 (84,7) | 163 (84) | |
| N1 | | 40 (15,8) | 9 (15,3) | 31 (16) | |
| Mediane Dauer des stationären Aufenthaltes nach Resektion (Bereich) in Ta- gen | 257 (95,2) | 11 (3-109) | 21 (6-109) | 10 (3-65) | <0,001 |
| ≤ 11 Tage | | 131 (51) | 17 (27,4) | 114 (58,5) | <0,001 |
| >11 Tage | | 126 (49) | 45 (62,6) | 81 (41,5) | |
| Multiresistente Keime, n (%) | | 27 (10) | 18 (28,1) | 9 (4,4) | <0,001 |
| Postoperative Komplikatio- nen, nach Clavien-Dindo Minor/Major, n (%) | | 132 (48,9) | 64 (100) | 70 (34) | <0,001 |
| Minor (Grad 1+2) | | 53 (40,1) | 17 (26,5) | 37 (52,8) | |
| Major (Grad 3-5) | | 79 (59,8) | 47 (73,4) | 33 (47,1) | |
| Postoperative Komplikatio- nen, Grad nach Clavien, n (%) | | 132 (48,9) | 64 (100) | 70 (34) | <0,001 |
| 1 | | 20 (15,2) | 3 (4,8) | 17 (24,3) | |
| 2 | | 32 (24,2) | 13 (21) | 19 (28,6) | |
| 3 | | 59 (44,7) | 31 (45,2) | 28 (37,1) | |

| | | | | | |
|--|------------|-----------|-----------------------|---------|------------------|
| 4 | | 9 (6,8) | 5 (8,1) | 4 (5,7) | |
| 5 (30-Tage Mortalität) | | 12 (9,1) | 11 (21) | 1 (4,3) | |
| 90-Tage Mortalität, n (%) | | 13 (4,8) | 11 (17,2) | 2 (1) | <0,001 |
| Postoperative Chemotherapie für die Leber, n (%) | 269 (99,6) | 92 (34,2) | 64 (100) 14 (21,9) | 78 (38) | 0,017 |

Tabelle 1: allgemeine Charakteristika der Patienten, mit und ohne Infektiöse Komplikation

N, Fallzahl; ASA, American Society of Anesthesiologists; UICC, Union Internationale Contre le Cancer; EK, Erythrozytenkonzentrat; FFP, Fresh Frozen Plasma; HWI, Harnwegsinfekt

Weiterhin konnte ein Unterschied in der Resektionsdauer festgestellt werden. Diese war in der Infektionsgruppe mit 303 Minuten im Median länger als in der Nicht-Infektionsgruppe mit 260 Minuten ($p = 0,006$), und es wurde insgesamt häufiger eine Operation mit einer Länge von ≥ 272 Minuten durchgeführt, was dem Median der gesamten Studienpopulation entsprach ($p = 0,002$).

Des Weiteren wichen die intraoperativ verabreichten Blutkonserven in den Subgruppen teilweise signifikant voneinander ab. Patienten der Infektionsgruppe erhielten mehr Erythrozytenkonzentrate (EKs) ($p = 0,029$), aber ähnlich viel Fresh Frozen Plasma (FFPs) ($p = 0,797$) wie die Patienten der Nicht-Infektionsgruppe.

Diese Ergebnisse spiegeln sich auch in der Dauer des stationären Aufenthaltes nach Resektion wider. Der Aufenthalt der Infektionsgruppe betrug im Median 21 Tage im Vergleich zu 10 Tagen in der Vergleichsgruppe ($p < 0,001$).

28,1 % der Infektionen in der Infektionsgruppe wurden durch multiresistente Keime (mit) verursacht. 4,4 % der Patienten der Nicht-Infektionsgruppe waren Träger multiresistenter Keime, ohne Infektionszeichen aufzuweisen ($p < 0,001$).

Die oben genannten Faktoren zeigen sich auch im postoperativen Verlauf. In der Infektionsgruppe gab es mehr höhergradige postoperative Komplikationen bis hin zum Tod als in der Nicht-Infektionsgruppe ($p < 0,001$). Auch die 90-Tage-Mortalität war in der Infektionsgruppe signifikant höher ($p < 0,001$). Abbildung 7 veranschaulicht die Verteilung der postoperativen Komplikationen im Gesamtkollektiv nach der Clavien-Dindo-Klassifikation.

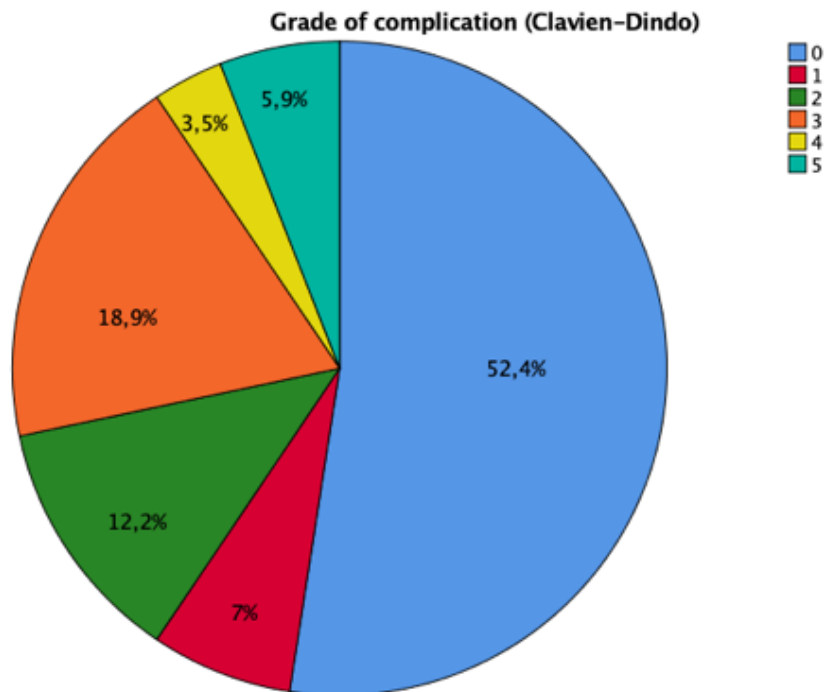


Abbildung 7: Postoperative Komplikationen im Gesamtkollektiv

Eine postoperative Chemotherapie wurde in der Nicht-Infektionsgruppe signifikant häufiger durchgeführt als in der Infektionsgruppe ($p = 0,013$).

Ferner wurde die Anzahl der Infektionen pro Patient betrachtet. Bei 43 (67,2 %) lag eine Infektion an ausschließlich einer Lokalisation vor, bei 18 Patienten (28,1 %) an 2 und bei 3 Patienten (4,7 %) an 3 Lokalisationen.

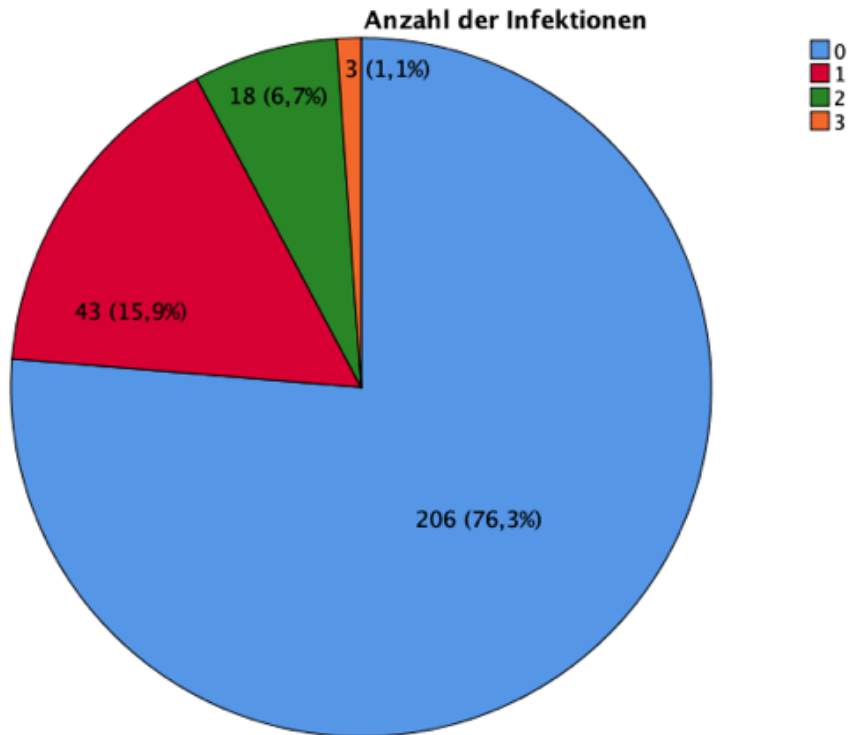


Abbildung 8: Anzahl der Infektionen im Gesamtkollektiv

4.2.1 Vergleich der Patienten mit mehreren Infektionen vs. ohne Infektion

Nachstehend erfolgte der Vergleich der Patienten, die eine Infektionen an mehr als einer Lokalisation aufwiesen, mit den Patienten ohne Infektion. Es fand sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen in Bezug auf das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie mit 66 % vs. 40 % ($p = 0,022$). Ein signifikanter Unterschied trat weiterhin in Bezug auf das T-Stadium auf, hier bewegten sich in der Gruppe mit mehreren Infektionen mehr Patienten im Stadium 0 und 1 ($p = 0,001$), sowie in Bezug auf das UICC-Stadium, hier war in der Gruppe ohne Infektionen mit 60 % vs. 33 % häufiger ein Stadium IV zu verzeichnen ($p = 0,005$). In der Gruppe ohne Infektionen wurde signifikant seltener eine Major-Operation durchgeführt ($p = 0,034$) und die mediane Resektionsdauer war mit 260 vs. 303 Minuten ($p = 0,006$) signifikant kürzer. Die Krankenhausaufenthaltsdauer betrug in der Gruppe mit mehreren Infektionen 21 Tage gegenüber 10 Tagen in der Vergleichsgruppe ($p < 0,001$), es konnten mit 45 % vs. 4 % signifikant

häufiger multiresistente Keime ($p < 0,001$) sowie mehr höhergradige postoperative Komplikationen nachgewiesen werden ($p < 0,001$). Postoperativ wurde eine Chemotherapie mit 10 % vs. 38 % in signifikant seltener als in der Vergleichsgruppe durchgeführt ($p = 0,014$).

Tabelle 2: Patienten mit mehreren vs. ohne infektiöse Komplikationen

| Eigenschaft | Gesamtkollektiv | Gruppe mit mehreren infektiösen Komplikationen | Gruppe ohne infektiöse Komplikationen | p-Wert |
|---|------------------------|---|--|---------------|
| N (%) | 270 (100) | 21 (7,8) | 206 (76,3) | |
| Männliches Geschlecht, n (%) | 184 (68,1) | 16 (76,2) | 138 (67) | 0,410 |
| Medianes Alter zum Zeitpunkt der OP in Jahren (Bereich) | 64 (25-89) | 69 (40-78) | 63 (25-89) | 0,401 |
| Medianer BMI in kg/m ² (Bereich) | 25,1 (17-46) | 28 (22-39) | 25 (18-46) | 1,000 |
| Erhöhter Alkoholkonsum, n (%) | 41 (15,2) | 4 (19) | 3 (16) | 0,537 |
| Nikotinkonsum, n (%) | 39 (14,4) | 4 (19) | 28 (13,6) | 0,520 |
| Vorerkrankungen, n (%) | 181 (67) | 17 (80,9) | 128 (62,1) | 0,158 |
| Diabetes | 43 (15,9) | 7 (33,3) | 27 (13,1) | 0,055 |
| Arterielle Hypertonie | 116 (43) | 14 (66,7) | 84 (40,8) | 0,022 |
| Koronare Herzerkrankung | 19 (7) | 1 (4,8) | 13 (6,3) | 1,000 |
| Pulmonale Vorerkrankungen | 16 (5,9) | 2 (9,5) | 12 (5,8) | 0,359 |
| Niereninsuffizienz | 16 (5,9) | 3 (14,3) | 11 (5,3) | 0,091 |

| | | | | |
|---------------------------------|------------|-----------|------------|--------------|
| ASA-Stadium, n (%) | | | | 0,115 |
| I | 6 (2,2) | 0 (0) | 5 (2,4) | |
| II | 137 (50,7) | 9 (42,9) | 110 (53,4) | |
| III | 125 (46,3) | 11 (52,4) | 90 (43,7) | |
| IV | 2 (0,7) | 1 (4,8) | 1 (0,5) | |
| Tumorlokalisation, n (%) | | | | 0,980 |
| Kolon | 158 (58,5) | 12 (57,1) | 123 (59,7) | |
| Rektum | 112 (41,5) | 9 (42,9) | 83 (40,3) | |
| T-Stadium, n (%) | 237 (87,8) | 19 (90,5) | 182 (88,3) | 0,001 |
| T0 | 1 (0,4) | 1 (5,5) | 0 (0) | |
| T1 | 11 (4,6) | 3 (16,6) | 8 (4,4) | |
| T2 | 33 (13,9) | 3 (16,6) | 26 (14,3) | |
| T3 | 184 (62,4) | 9 (50) | 119 (65,4) | |
| T4 | 44 (18,6) | 3 (16,6) | 29 (15,9) | |
| N-Stadium, n (%) | 238 (88,1) | 19 (90,5) | 181 (87,9) | 0,404 |
| N0 | 85 (35,7) | 10 (52,6) | 67 (37) | |
| N1 | 83 (34,9) | 4 (21,1) | 63 (34,8) | |
| N2 | 69 (29) | 5 (26,3) | 50 (27,6) | |
| N3 | 1 (0,4) | 0 (0) | 1 (0,6) | |
| M-Stadium, n (%) | 215 (79,6) | 17 (80) | 165 (80,1) | 0,077 |
| M0 | 72 (33,5) | 9 (52,9) | 51 (30,9) | |
| M1 | 143 (66,5) | 8 (47,1) | 114 (69,1) | |
| UICC-Stadium, n (%) | 261 (96,7) | | 199 (96,7) | 0,005 |
| I | 29 (11,1) | 7 (33,3) | 20 (10,1) | |
| II | 29 (11,1) | 3 (14,2) | 22 (11,1) | |
| III | 50 (19,2) | 4 (19) | 36 (18,1) | |
| IV | 153 (58,6) | 7 (33,3) | 121 (60,8) | |
| Synchrone Metastasierung, n (%) | | | | 0,080 |
| Synchron | 152 (56,3) | 8 (38,1) | 117 (56,8) | |
| metachron | 118 (43,7) | 13 (61,9) | 89 (43,2) | |
| Anzahl der Metastasen, n (%) | 265 (98,1) | | 201 (97,6) | 0,764 |
| (%) | | | | |
| Singulär | 76 (28,7)) | 7 (30) | 54 (26,9) | |

| | | | | |
|--|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Multiple | 189 (71,3) | 14 (70) | 147 (73,1) | |
| Präoperative Chemotherapie vor Resektion der CRLM, n (%) | 124 (45,9) | 5 (25) | 100 (48,5) | 0,097 |
| Präoperative Pfortaderembolisation (PVE), n (%) | 34 (12,6) | 5 (25) | 24 (11,7) | 0,107 |
| Rezidivmetastase, Leber oder extrahepatisch, n (%) | 114 (42,4) | 5 (25) | 94 (45,6) | 0,075 |
| Art der Resektion, Minor/Major, n (%) | | | | 0,034 |
| Minor | 124 (45,9) | 5 (25) | 103 (50) | |
| Major | 146 (54,1) | 16 (75) | 103 (50) | |
| Art der Resektion, atypisch/typisch, n (%) | | | | 0,318 |
| Atypisch | 91 (33,7) | 5 (25) | 76 (36,9) | |
| typisch | 179 (66,3) | 16 (75) | 130 (63,1) | |
| Mediane Resektionsdauer, min (Bereich) | 272 (66-766) | 303 (94-766) | 260 (66-751) | 0,006 |
| Mediane Resektionsdauer, n (%) | 249 (92,2) | 19 (90) | 191 (92,7) | 0,091 |
| ≤ 272 min | 125 (50,2) | 6 (33,3) | 106 (55,5) | |
| >272 min | 124 (49,8) | 13 (66,7) | 85 (44,5) | |
| Gabe intraoperativer Transfusionen, n (%) | | | | |
| EK | 58 (21,5) | 5 (25) | 38 (18,4) | 0,784 |
| FFP | 127 (47) | 11 (55) | 96 (46,6) | 0,609 |
| Leberzirrhose, n (%) | 269 (99,6) | 2 (0,7) | 0 (0) | 2 (1) |
| Steatosis hepatis, n (%) | 259 (95,9) | 143 (53) | 12 (60) | 108 (52,4) |
| Grad 1 (< 1/3) | 101 (70,6) | 7 (58,3) | 79 (73,1) | 0,098 |
| Grad 2 (< 2/3) | 30 (21) | 5 (41,7) | 17 (15,7) | |
| Grad 3 (≥ 2/3) | 12 (8,4) | 0 (0) | 12 (11,1) | |

| | | | | | | |
|--|-----|-------------|------------|------------|------------|------------------|
| Resektionsstatus beroperation, n (%) | Le- | 262 (97) | | 198 (96,1) | 0,786 | |
| R0 | | | 206 (78,6) | 16 (80) | 161 (81,3) | |
| R1 | | | 56 (21,4) | 5 (20) | 37 (18,7) | |
| Lymphknotenstatus, n (%) | | 253 (93,7%) | | 194 (94,2) | 1,000 | |
| N0 | | | 213 (84,2) | 18 (85,7) | 163 (84) | |
| N1 | | | 40 (15,8) | 3 (14,3) | 31 (16) | |
| Mediane Dauer des stationären Aufenthaltes nach Resektion (Bereich) in Tagen | | 257 (95,2) | 11 (3-109) | 21 (6-109) | 10 (3-65) | <0,001 |
| ≤11 Tage | | | 131 (51) | 5 (21,1) | 114 (58,5) | 0,016 |
| >11 Tage | | | 126 (49) | 15 (78,9) | 81 (41,5) | |
| Multiresistente Keime, n (%) | | | 27 (10) | 10 (45) | 9 (4,4) | <0,001 |
| Postoperative Komplikationen, nach Clavien-Dindo Minor/Major, n (%) | | | 132 (48,9) | | 70 (34) | <0,001 |
| Minor (Grad 1+2) | | | 53 (40,1) | 3 (10) | 37 (52,8) | |
| Major (Grad 3-5) | | | 79 (59,8) | 18 (90) | 33 (47,1) | |
| Postoperative Komplikationen, Grad nach Clavien, n (%) | | | 132 (48,9) | | 70 (34) | <0,001 |
| 1 | | | 20 (15,2) | 1 (5) | 17 (24,3) | |
| 2 | | | 32 (24,2) | 2 (5) | 19 (28,6) | |
| 3 | | | 59 (44,7) | 11 (55) | 28 (37,1) | |
| 4 | | | 9 (6,8) | 4 (20) | 4 (5,7) | |
| 5 (30-Tage Mortalität) | | | 12 (9,1) | 3 (15) | 1 (4,3) | |
| 90-Tage Mortalität, n (%) | | | 13 (4,8) | 3 (15) | 2 (1) | 0,070 |
| Postoperative Chemotherapie für die Leber, n (%) | | 269 (99,6) | 92 (34,2) | 2 (10) | 78 (37,9) | 0,013 |

Tabelle 2: allgemeine Charakteristika der Patienten, mit und ohne Infektiöse Komplikation

N, Fallzahl; ASA, American Society of Anesthesiologists; UICC, Union Internationale Contre le Cancer; EK, Erythrozytenkonzentrat; FFP, Fresh Frozen Plasma; HWI, Harnwegsinfekt

4.2.2 Vergleich der Patienten mit mehreren Infektionen vs. mit einer Infektion

Im Folgenden wurden die Patienten mit mehreren Infektionen mit den Patienten mit nur einer infektiösen Komplikation verglichen. Es bestand ein signifikanter Unterschied in Bezug auf das UICC- sowie das N-Stadium. In der Gruppe mit mehreren Infektionen lagen mit jeweils 30 % Stadium I und IV am häufigsten vor, in der Gruppe mit nur einer Infektion trat mit 63 % am häufigsten das Stadium IV auf. In Bezug auf das N-Stadium war das Stadium 0 in der Gruppe mit mehreren Infektionen mit 52 % vs. 21 % vorherrschend ($p = 0,049$). In der Gruppe mit mehreren Infektionen wurden signifikant häufiger multiresistente Keime nachgewiesen als in der Vergleichsgruppe (45 % vs. 18%, $p = 0,015$). Ebenso trat eine intraabdominelle Infektion in 85 % vs. 58 % der Fälle auf ($p = 0,027$). Auch eine Wundinfektion trat in der Gruppe mit mehreren Infektionen mit einer Häufigkeit von knapp 62 % vs. 9 % signifikant häufiger auf ($p < 0,001$). Die anderen Variablen unterschieden sich in den beiden Gruppen nicht signifikant voneinander.

Tabelle 3: Patienten mit mehreren vs. mit einer infektiösen Komplikation

| Eigenschaft | Gesamtkol- lektiv | Gruppe mit mehreren infektiösen Komplikationen | Gruppe mit einer infekti- ösen Komplika- tion | p- Wert |
|---|------------------------------|---|--|--------------------|
| | N (%) | 270 (100) | 21 (7,8) | 43 (15,9) |
| Männliches Geschlecht, n (%) | 184 (68,1) | 16 (76,2) | 30 (70) | 0,592 |
| Medianes Alter zum Zeitpunkt der OP in Jahren (Bereich) | 64 (25-89) | 69 (40-78) | 66 (31-86) | 0,410 |

| | | | | |
|--|--------------|------------|---------------|--------------|
| Medianer BMI in kg/m ² (Bereich) | 25,1 (17-46) | 28 (22-39) | 25,18 (17-40) | 0,888 |
| Erhöhter Alkoholkonsum, n (%) | 41 (15,2) | 4 (19) | 4 (9,3) | 0,422 |
| Nikotinkonsum, n (%) | 39 (14,4) | 4 (19) | 7 (16,3) | 1,000 |
| Vorerkrankungen, n (%) | 181 (67) | 17 (80,9) | 36 (8,4) | 1,000 |
| Diabetes | 43 (15,9) | 7 (33,3) | 9 (20,9) | 0,282 |
| Arterielle Hypertonie | 116 (43) | 14 (66,7) | 18 (41,9) | 0,062 |
| Koronare Herzerkrankung | 19 (7) | 1 (4,8) | 5 (11,6) | 0,655 |
| Pulmonale Vorerkrankun- gen | 16 (5,9) | 2 (9,5) | 2 (4,7) | 0,592 |
| Niereninsuffizienz | 16 (5,9) | 3 (14,3) | 1 (2,3) | 0,099 |
| ASA-Stadium, n (%) | | | | 0,463 |
| I | 6 (2,2) | 0 (0) | 1 (2,3) | |
| II | 137 (50,7) | 9 (42,9) | 18 (41,9) | |
| III | 125 (46,3) | 11 (52,4) | 24 (55,9) | |
| IV | 2 (0,7) | 1 (4,8) | 0 (0) | |
| Tumorlokalisation, n (%) | | | | 0,783 |
| Kolon | 158 (58,5) | 12 (57,1) | 23 (53,5) | |
| Rektum | 112 (41,5) | 9 (42,9) | 20 (46,5) | |
| T-Stadium, n (%) | 237 | 19 (90,5) | 36 (83,7) | 0,053 |
| T0 | (87,8) | 1 (0,4) | 1 (5,5) | 0 (0) |
| T1 | 11 (4,6) | 3 (16,6) | 0 (0) | |
| T2 | 33 (13,9) | 3 (16,6) | 4 (11,1) | |
| T3 | 184 (62,4) | 9 (50) | 20 (55,5) | |
| T4 | 44 (18,6) | 3 (16,6) | 12 (33,3) | |
| N-Stadium, n (%) | 238 | 19 (90,5) | 38 (88,4) | 0,049 |
| N0 | (88,1) | 85 (35,7) | 10 (52,6) | 8 (21,1) |
| N1 | 83 (34,9) | 4 (21,1) | 16 (42,1) | |
| N2 | 69 (29) | 5 (26,3) | 14 (36,8) | |
| M-Stadium, n (%) | 215 | 17 (80) | 33 (76,7) | 0,180 |
| M0 | (79,6) | 72 (33,5) | 9 (52,9) | 11 (33,4) |
| M1 | 143 (66,5) | 8 (47,1) | 22 (66,6) | |

| | | | | | |
|--|------------|--------------|--------------|---------------|-------|
| UICC-Stadium, n (%) | 261 | | 41 (95,3) | 0,015 | |
| I | (96,7) | 29 (11,1) | 7 (33,3) | 2 (4,9) | |
| II | | 29 (11,1) | 3 (14,2) | 4 (9,8) | |
| III | | 50 (19,2) | 4 (19) | 9 (21,9) | |
| IV | | 153 (58,6) | 7 (33,3) | 26 (63,4) | |
| Synchrone Metastasierung, n (%) | | | | 0,061 | |
| Synchron | | 152 (56,3) | 8 (38,1) | 28 (65,1) | |
| metachron | | 118 (43,7) | 13 (61,9) | 15 (34,9) | |
| Anzahl der Metastasen, n (%) | 265 (98,1) | | | 0,902 | |
| Singulär | | 76 (28,7) | 7 (30) | 15 (34,9) | |
| Multiple | | 189 (71,3) | 14 (70) | 28 (65,1) | |
| Präoperative Chemotherapie vor Resektion der CRLM, n (%) | | 124 (45,9) | 5 (25) | 18 (41,8) | 0,303 |
| Präoperative Pfortaderembolisation (PVE), n (%) | | 34 (12,6) | 5 (25) | 5 (11,6) | 0,275 |
| Rezidivmetastase, Leber oder extrahepatisch, n (%) | | 114 (42,4) | 5 (25) | 16 (37,2) | 0,284 |
| Art der Resektion, Minor/Major, n (%) | | | | 0,214 | |
| Minor | | 124 (45,9) | 5 (25) | 17 (39,5) | |
| Major | | 146 (54,1) | 16 (75) | 26 (60,5) | |
| Art der Resektion, atypisch/typisch, n (%) | | | | 0,878 | |
| Atypisch | | 91 (33,7) | 5 (25) | 11 (25,6) | |
| typisch | | 179 (66,3) | 16 (75) | 32 (74,4) | |
| Mediane Resektionsdauer, min (Bereich) | | 272 (66-766) | 303 (94-766) | 309 (118-766) | 0,410 |
| Mediane Resektionsdauer, n (%) | 249 (92,2) | | 19 (90) | 39 (90,7) | 0,950 |
| ≤272 min | | 125 (50,2) | 6 (33,3) | 12 (30,8) | |
| >272 min | | 124 (49,8) | 13 (66,7) | 27 (69,2) | |

| | | | | | |
|--|-----------------|------------|------------|------------|------------------|
| Gabe | intraoperativer | | | | |
| Transfusionen, n (%) | | | | | |
| EK | | 58 (21,5) | 5 (25) | 14 (32,6) | 0,472 |
| FFP | | 127 (47) | 11 (55) | 21 (48,8) | 0,790 |
| Leberzirrhose, n (%) | 269 | 2 (0,7) | 0 (0) | 2 (4,7) | 1,000 |
| | (99,6) | | | | |
| Steatosis hepatis, n (%) | 259 | 143 (53) | 12 (60) | 40 (93) | 0,906 |
| Grad 1 (< 1/3) | (95,9) | 101 (70,6) | 7 (58,3) | 17 (42,5) | |
| Grad 2 (< 2/3) | | 30 (21) | 5 (41,7) | 15 (37,5) | |
| Grad 3 (\geq 2/3) | | 12 (8,4) | 0 (0) | 8 (20) | |
| Resektionsstatus | Le- | 262 | | | 0,592 |
| beroperation, n (%) | (97) | | | | |
| R0 | | 206 (78,6) | 16 (80) | 30 (69,8) | |
| R1 | | 56 (21,4) | 5 (20) | 13 (30,2) | |
| Lymphknotenstatus, n (%) | 253 | | | 38 (88,4) | 1,000 |
| N0 | (93,7 | 213 (84,2) | 18 (85,7) | 32 (84,2) | |
| N1 | %) | 40 (15,8) | 3 (14,3) | 6 (15,8) | |
| Mediane Dauer des stationären Aufenthaltes nach Resektion (Bereich) in Tagen | 257 | 11 (3-109) | 21 (6-109) | 19 (6-102) | |
| | (95,2) | | | | |
| \leq 11 Tage | | 131 (51) | 5 (21,1) | 11 (25,6) | 0,920 |
| >11 Tage | | 126 (49) | 15 (78,9) | 31 (72,1) | |
| Multiresistente Keime, n (%) | | 27 (10) | 10 (45) | 8 (18,6) | 0,015 |
| Intraabdominelle Infektion, n (%) | | 43 (15,9) | 18 (85,7) | 25 (58,1) | 0,027 |
| Abszess Abdomen, n (%) | | 6 (2,2) | 4 (19) | 2 (4,7) | 0,071 |
| Keime Gallenflüssigkeit, n (%) | | 9 (3,3) | 4 (19) | 5 (11,6) | 0,460 |
| Wundinfektion, n (%) | | 18 (6,7) | 13 (61,9) | 4 (9,3) | <0,001 |

| | | | | | |
|--|------------|-----------|-----------|-----------|-------|
| Pneumonie, n (%) | 11 (4,1) | 5 (23,8) | 6 (14) | 0,481 | |
| HWI, n (%) | 7 (2,6) | 2 (9,5) | 5 (11,6) | 1,000 | |
| Postoperative Komplikationen, nach Clavien-Dindo | 132 (48,9) | 21 (100) | 42 (97,7) | 1,000 | |
| Minor/Major, n (%) | | | | | |
| Minor (Grad 1+2) | 53 (40,1) | 3 (14,3) | 13 (31) | 0,120 | |
| Major (Grad 3-5) | 79 (59,8) | 18 (85,7) | 29 (69) | | |
| Postoperative Komplikationen, Grad nach Clavien, n (%) | 132 (48,9) | 21 (100) | 42 (97,7) | 0,181 | |
| 1 | 20 (15,2) | 1 (4,8) | 2 (4,8) | | |
| 2 | 32 (24,2) | 2 (9,5) | 11 (26,2) | | |
| 3 | 59 (44,7) | 11 (52,4) | 20 (47,6) | | |
| 4 | 9 (6,8) | 4 (19) | 1 (2,4) | | |
| 5 (30-Tage Mortalität) | 12 (9,1) | 3 (14,3) | 8 (19) | | |
| 90-Tage Mortalität, n (%) | 13 (4,8) | 3 (14,3) | 8 (18,6) | 1,000 | |
| Postoperative Chemotherapie für die Leber, n (%) | 269 (99,6) | 92 (34,2) | 2 (9,5) | 13 (30,2) | 0,114 |

Tabelle 3: allgemeine Charakteristika der Patienten, mit und ohne Infektiöse Komplikation

N, Fallzahl; ASA, American Society of Anesthesiologists; UICC, Union Internationale Contre le Cancer; EK, Erythrozytenkonzentrat; FFP, Fresh Frozen Plasma; HWI, Harnwegsinfekt

4.2.3 Vergleich der Patienten mit vs. ohne intraabdominelle Infektion

Im nächsten Schritt wurden diejenigen Patienten, die eine intraabdominelle Infektion erlitten hatten, mit allen anderen Patienten verglichen. Statistisch signifikant gingen die beiden Gruppen in folgenden Punkten auseinander: in der abdominalen Infektionsgruppe lagen im Vergleich relativ mehr Vorerkrankungen vor ($p = 0,004$), in den Subspezifizierungen unterschieden sie sich jedoch nicht signifikant.

Tabelle 4: Patienten mit vs. ohne abdominelle Infektionen

| Eigenschaft | N (%) | Gesamtkol- lektiv N= 270 | Infektionen Ab- domen N=43 (15,9) | Keine Infekti- onen N= 227 (84,1) | p-Wert |
|---|-------|--------------------------------|---|---|--------------|
| Männliches Geschlecht, n (%) | | 184 (68,1) | 31 (72,1) | 153 (67,4) | 0,545 |
| Medianes Alter zum Zeitpunkt der OP in Jahren (Bereich) | | 64 (25-89) | 66 (31-78) | 63 (25-89) | 0,080 |
| Medianer BMI (Bereich) | | 25,1 (17-46) | 25,5 (18-40) | 25 (17-46) | 0,090 |
| Alkoholkonsum, n (%) | | 41 (15,2) | 5 (11,6) | 36 (15,9) | 0,478 |
| Nikotinkonsum, n (%) | | 39 (14,4) | 7 (16,3) | 32 (14,1) | 0,709 |
| Vorerkrankungen, n (%) | | 181 (67) | 37 (86) | 144 (63,4) | 0,004 |
| Diabetes | | 43 (15,9) | 8 (18,6) | 35 (15,4) | 0,601 |
| Arterielle Hypertonie | | 116 (43) | 21 (48,8) | 95 (41,9) | 0,396 |
| Koronare Herzerkrankung | | 19 (7) | 2 (4,7) | 17 (7,5) | 0,747 |
| Pulmonale Vorerkrankungen | | 17 (5,9) | 1 (2,3) | 15 (6,6) | 0,481 |
| Niereninsuffizienz | | 16 (5,9) | 3 (7) | 13 (5,7) | 0,726 |
| ASA-Stadium, n (%) | | | | | 0,115 |
| I | | 6 (2,2) | 1 (2,3) | 5 (2,2) | |
| II | | 137 (50,7) | 15 (34,9) | 122 (53,7) | |
| III | | 125 (46,3) | 27 (62,8) | 98 (43,2) | |
| IV | | 2 (0,7) | 0 (0) | 2 (0,9) | |
| Tumorlokalisation, n (%) | | | | | 0,535 |
| Kolon | | 158 (58,5) | 27 (62,8) | 131 (57,7) | |
| Rektum | | 112 (41,5) | 16 (37,2) | 96 (42,3) | |

| | | | | | |
|--|--------|------------|-----------|------------|-------|
| T-Stadium, n (%) | 237 | | 35 (81,4) | 202 (89) | 0,285 |
| T0 | (87,8) | 1 (0,4) | 0 (0) | 1 (0,5) | |
| T1 | | 11 (4,6) | 3 (8,6) | 8 (4) | |
| T2 | | 33 (13,9) | 5 (14,3) | 28 (13,9) | |
| T3 | | 184 (62,4) | 17 (48,6) | 131 (64,9) | |
| T4 | | 44 (18,6) | 10 (28,6) | 34 (16,8) | |
| N-Stadium, n (%) | 238 | | 37 (86) | 201 (88,5) | 0,850 |
| N0 | (88,1) | 85 (35,7) | 15 (40,5) | 70 (34,8) | |
| N1 | | 83 (34,9) | 13 (35,1) | 70 (34,8) | |
| N2 | | 69 (29) | 9 (24,3) | 60 (29,9) | |
| N3 | | 1 (0,4) | 0 (0) | 1 (0,5) | |
| M-Stadium, n (%) | 215 | | 34 (79,1) | 181 (79,7) | 0,808 |
| M0 | (79,6) | 72 (33,5) | 12 (35,3) | 60 (33,1) | |
| M1 | | 143 (66,5) | 22 (64,7) | 121 (66,9) | |
| UICC-Stadium, n (%) | 261 | | 42 (97,7) | 219 (96,5) | 0,269 |
| I | (96,7) | 29 (11,1) | 7 (16,7) | 22 (10) | |
| II | | 29 (11,1) | 5 (11,9) | 24 (11) | |
| III | | 50 (19,2) | 4 (9,5) | 46 (21) | |
| IV | | 153 (58,6) | 26 (61,9) | 127 (58) | |
| Synchrone Metastasierung, n (%) | | | | | 0,790 |
| Synchron | | 152 (56,3) | 25 (58,1) | 127 (55,9) | |
| metachron | | 118 (43,7) | 18 (41,9) | 100 (44,1) | |
| Anzahl der Metastasen, n (%) | N=265 | | 43 (97,7) | 222 (97,8) | 0,806 |
| (%) | (98,1) | | | | |
| Singulär | | 76 (28,7) | 13 (30,2) | 63 (28,4) | |
| Multiple | | 189 (71,3) | 30 (69,8) | 159 (71,6) | |
| Präoperative Chemotherapie vor Resektion der CRLM, n (%) | | 124 (45,9) | 20 (46,5) | 104 (45,8) | 0,933 |
| Präoperative PVE, n (%) | | 34 (12,6) | 6 (14) | 28 (12,3) | 0,769 |
| Rezidivmetastase, Leber oder extrahepatisch, n (%) | | 114 (42,4) | 13 (30,2) | 101 (44,5) | 0,083 |

| | | | | | |
|---|--------|------------|--------------|------------|------------------|
| Art der Resektion, Minor/Major, n (%) | | | | | 0,055 |
| Minor | | 124 (45,9) | 14 (32,6) | 110 (48,5) | |
| Major | | 146 (54,1) | 29 (67,4) | 117 (51,5) | |
| Art der Resektion, atypisch/typisch, n (%) | | | | | 0,114 |
| Atypisch | | 91 (33,7) | 10 (23,3) | 81 (35,7) | |
| typisch | | 179 (66,3) | 33 (76,7) | 146 (64,3) | |
| Mediane Resektionsdauer (Bereich), min | | | | | 0,006 |
| Resektionsdauer, n (%) | 249 | | 37 (86) | 212 (93,4) | 0,047 |
| ≤272 min | (92,2) | 125 (50,2) | 13 (35,1) | 112 (52,8) | |
| >272 min | | 124 (49,8) | 24 (64,9) | 100 (47,2) | |
| Gabe intraoperativer Transfusionen, n (%) | | | | | |
| EK | | 58 (21,5) | 13 (30,2) | 45 (19,8) | 0,128 |
| FFP | | 127 (47) | 19 (44,2) | 108 (47,6) | 0,683 |
| Leberzirrhose, n (%) | | | | | 1,000 |
| | 269 | | 43 (100) | 226 (99,6) | |
| | (99,6) | 2 (0,7) | 0 (0) | 2 (0,9) | |
| Steatosis hepatis, n (%) | | | | | 0,173 |
| Grad 1 (< 1/3) | 259 | 143 (53) | 23 (53,5) | 120 (52,9) | |
| | (95,9) | 101 (70,6) | 15 (65,2) | 86 (71,7) | |
| Grad 2 (< 2/3) | | 30 (21) | 8 (34,8) | 22 (18,3) | |
| Grad 3 (≥ 2/3) | | 12 (8,4) | 0 (0) | 12 (10) | |
| Resektionsstatus Leberoperation, n (%) | | | | | 0,121 |
| R0 | 262 | | 43 (100) | 219 (96,5) | |
| | (97) | | | | |
| R0 | | 206 (78,6) | 30 (69,8) | 176 (80,4) | |
| R1 | | 56 (21,4) | 13 (30,2) | 43 (19,6) | |
| Lymphknotenstatus, n (%) | | | | | 0,301 |
| N0 | 253 | | 39 (90,7) | 214 (94,3) | |
| | (93,7 | 213 (84,2) | 35 (89,7) | 178 (83,2) | |
| N1 | %) | 40 (15,8) | 4 (10,3) | 36 (16,8) | |
| Mediane Dauer des stationären Aufenthaltes nach | | | | | <0,001 |
| | 257 | 11 (3-109) | 28,5 (6-109) | 11 (3-102) | |
| | (95,2) | | | | |

| | | | | |
|---|------------|-----------|------------|------------------|
| Resektion (Bereich) in Tagen | | | | <0,001 |
| ≤ 11 Tage | 131 (51) | 9 (21,4) | 122 (56,7) | |
| >11 Tage | 126 (49) | 33 (78,6) | 93 (43,3) | |
| Multiresistente Keime, n (%) | 27 (10) | 13 (30,2) | 14 (6,2) | <0,001 |
| Keimnachweis im Gallensekret, n (%) | 9 (3,3) | 5 (11,6) | 4 (1,8) | 0,006 |
| Wundinfektion, n (%) | 18 (6,7) | 12 (27,9) | 6 (2,6) | <0,001 |
| Pneumonie, n (%) | 11 (4,1) | 3 (7) | 8 (3,5) | 0,390 |
| HWI, n (%) | 7 (2,6) | 2 (4,7) | 5 (2,2) | 0,309 |
| Postoperative Komplikationen, nach Clavien-Dindo Minor/Major, n (%) | 132 (48,9) | 39 (90,7) | 90 (39,6) | 0,001 |
| Minor (Grad 1+2) | 53 (40,1) | 7 (17,9) | 45 (50) | |
| Major (Grad 3-5) | 79 (59,8) | 32 (82,1) | 45 (50) | |
| Postoperative Komplikationen, Grad nach Clavien, n (%) | 132 (48,9) | 43 (100) | 89 (39,6) | <0,001 |
| 1 | 20 (15,1) | 4 (9,3) | 17 (18,9) | |
| 2 | 33 (25) | 5 (11,6) | 27 (30) | |
| 3 | 54 (40,9) | 20 (46,5) | 35 (38,9)) | |
| 4 | 9 (6,8) | 5 (11,6) | 4 (4,4) | |
| 5 (30-Tage Mortalität) | 16 (12,1) | 9 (20,9) | 7 (7,8) | |
| 90-Tage Mortalität, n (%) | 13 (4,8) | 7 (16,3) | 6 (2,6) | 0,001 |
| Postoperative Chemotherapie für die Leber, n (%) | 269 (99,6) | 92 (34,2) | 11 (25,6) | 81 (35,8) |
| | | | | 0,194 |

Tabelle 4: allgemeine Charakteristika der Patienten, mit und ohne abdominelle Infektionen

N, Fallzahl; ASA, American Society of Anesthesiologists; UICC, Union Internationale Contre le Cancer; EK, Erythrozytenkonzentrat; FFP, Fresh Frozen Plasma; HWI, Harnwegsinfekt

Die mediane Resektionsdauer war mit 290 Minuten in der abdominellen Infektionsgruppe signifikant länger als in der Vergleichsgruppe mit 264,5 Minuten ($p = 0,006$), ebenso war der

Krankenhausaufenthalt in dieser Gruppe mit 28,5 vs. 11 Tagen in der Vergleichsgruppe signifikant länger ($p < 0,001$).

Die Studienpopulation mit den intraabdominellen Infektionen war häufiger Träger multiresistenter Keime als die Vergleichsgruppe ($p < 0,001$) und wies zudem öfter Keime im Gallensekret ($p = 0,006$) und Wundinfektionen ($p < 0,001$) auf. Die Keime im Gallensekret wurden hierbei in 8 von 9 Fällen postoperativ aus Gallengangsdrainagen gewonnen. Außerdem waren Major-Komplikationen in dieser Gruppe signifikant häufiger anzutreffen ($p = 0,001$) und auch die 90-Tage-Mortalität war statistisch signifikant höher ($p = 0,001$). Die anderen Variablen ergaben keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

4.2.4 Vergleich der Patienten mit vs. ohne Wundinfektion

Es folgt der Vergleich der Patienten mit einer Wundinfektion mit allen anderen Patienten. Als statistisch signifikant stellten sich dabei folgende Variablen heraus: in der Gruppe mit den Wundinfektionen lag häufiger ein arterieller Hypertonus vor ($p = 0,009$). Im ASA-Stadium bewegte sich der Hauptanteil der Patienten in der Wundinfektionsgruppe im Stadium 3, in der Vergleichsgruppe im Stadium 2 ($p = 0,036$). In der Wundinfektionsgruppe wurde seltener eine präoperative Chemotherapie ($p = 0,037$) und häufiger eine Major-Resektion durchgeführt ($p = 0,037$) als in der Vergleichsgruppe.

Tabelle 5: Patienten mit vs. ohne Wundinfektion

| Eigenschaft | | Gesamt- kollektiv N (%) | Wundinfektionen 18 (6,7) | Keine Wundinfek- tionen 252 (93,3) | p-Wert |
|---|-----|-------------------------------|-----------------------------|--|--------|
| Männliches Geschlecht, n (%) | Ge- | 184 (68,1) | 15 (83,3) | 169 (67,1) | 0,152 |
| Medianes Alter zum Zeitpunkt der OP in Jahren (Bereich) | | 64 (25-89) | 68 (40-80) | 63 (25-89) | 0,071 |

| | | | | |
|---------------------------|--------------|--------------|------------|--------------|
| Medianer BMI (Bereich) | 25,1 (17-46) | 27,5 (17-35) | 25 (18-46) | 0,105 |
| Alkoholkonsum, n (%) | 41 (15,2) | 3 (16,7) | 38 (15,1) | 0,742 |
| Nikotinkonsum, n (%) | 39 (14,4) | 3 (16,7) | 36 (14,3) | 0,731 |
| Vorerkrankungen, n (%) | 181 (67) | 16 (88,9) | 165 (65,5) | 0,041 |
| Diabetes | 43 (15,9) | 5 (27,8) | 38 (15,1) | 0,178 |
| Arterielle Hypertonie | 116 (43) | 13 (72,2) | 103 (40,9) | 0,009 |
| Koronare Herzerkrankung | 19 (7) | 2 (11,1) | 17 (6,7) | 0,367 |
| Pulmonale Vorerkrankungen | 16 (5,9) | 2 (11,1) | 14 (5,6) | 0,289 |
| Niereninsuffizienz | 16 (5,9) | 3 (16,7) | 13 (5,2) | 0,081 |
| ASA-Stadium, n (%) | | | | 0,036 |
| I | 6 (2,2) | 0 (0) | 6 (2,4) | |
| II | 137 (50,7) | 6 (33,3) | 131 (52) | |
| III | 125 (46,3) | 11 (61,1) | 114 (45,2) | |
| IV | 2 (0,7) | 1 (5,6) | 1 (0,4) | |
| Tumorlokalisation, n (%) | | | | 0,817 |
| Kolon | 158 (58,5) | 11 (61,1) | 147 (58,3) | |
| Rektum | 112 (41,5) | 7 (38,9) | 105 (41,7) | |
| T-Stadium, n (%) | 237 | 15 (83,3) | 222 (88,1) | 0,469 |
| T0 | (87,8) | 1 (0,4) | 0 (0) | 1 (0,5) |
| T1 | | 11 (4,6) | 2 (13,3) | 9 (4,1) |
| T2 | | 33 (13,9) | 1 (6,7) | 32 (14,4) |
| T3 | | 184 (62,4) | 10 (66,7) | 138 (62,6) |
| T4 | | 44 (18,6) | 2 (13,3) | 42 (18,9) |
| N-Stadium, n (%) | 238 | 15 (83,3) | 223 (88,5) | 0,979 |
| N0 | (88,1) | 85 (35,7) | 6 (40) | 79 (35,4) |
| N1 | | 83 (34,9) | 5 (33,3) | 78 (35) |
| N2 | | 69 (29) | 4 (26,7) | 65 (29,1) |
| N3 | | 1 (0,4) | 0 (0) | 1 (0,4) |

| | | | | | |
|--|--------------|------------|------------|--------------|-------|
| M-Stadium, n (%) | 215 | 14 (77,8) | 201 (79,8) | 0,240 | |
| M0 | (79,6) | 72 (33,5) | 7 (50) | 65 (32,3) | |
| M1 | | 143 (66,5) | 7 (50) | 136 (67,7) | |
| UICC-Stadium, n (%) | 261 | 17 (94,4) | 244 (96,8) | 0,157 | |
| I | (96,7) | 29 (11,1) | 4 (23,5) | 25 (10,2) | |
| II | | 29 (11,1) | 2 (11,8) | 27 (11,1) | |
| III | | 50 (19,2) | 5 (29,4) | 45 (18,4) | |
| IV | | 153 (58,6) | 6 (35,3) | 177 (60,2) | |
| Synchrone Metastasierung, n (%) | | | | 0,123 | |
| Synchron | | 152 (56,3) | 7 (38,9) | 145 (57,5) | |
| metachron | | 118 (43,7) | 11 (61,1) | 107 (42,5) | |
| Anzahl der Metastasen, n (%) | N=265 (98,1) | 18 (100) | 247 (98) | 0,530 | |
| Singulär | | 76 (28,7) | 4 (22,2) | 72 (29,1) | |
| Multiple | | 189 (71,3) | 14 (77,8) | 175 (70,9) | |
| Präoperative Chemotherapie vor Resektion der CRLM, n (%) | | 124 (45,9) | 4 (22,2) | 120 (47,6) | 0,037 |
| Präoperative PVE, n (%) | | 34 (12,6) | 4 (22,2) | 30 (11,9) | 0,258 |
| Rezidivmetastase, Leber oder extrahepatisch, n (%) | | 114 (42,4) | 5 (27,8) | 109 (43,3) | 0,199 |
| Art der Resektion, Minor/Major, n (%) | | | | 0,037 | |
| Minor | | 124 (45,9) | 4 (22,2) | 120 (47,6) | |
| Major | | 146 (54,1) | 14 (77,8) | 132 (52,4) | |
| Art der Resektion, atypisch/typisch, n (%) | | | | 0,286 | |
| Atypisch | | 91 (33,7) | 4 (22,2) | 87 (34,5) | |
| typisch | | 179 (66,3) | 14 (77,8) | 165 (65,5) | |

| | | | | | |
|--|--------------|-----------------|--------------|------------------|--------------|
| Mediane Resektionsdauer (Bereich), min | 272 (66-766) | 302,5 (192-485) | 269 (66-766) | 0,136 | |
| Resektionsdauer, n (%) | 249 (92,2) | 16 (88,9) | 233 (92,5) | 0,117 | |
| ≤272 min | 125 (50,2) | 5 (31,3) | 120 (51,5) | | |
| >272 min | 124 (49,8) | 11 (68,8) | 113 (48,5) | | |
| Gabe intraoperativer Transfusionen, n (%) | | | | | |
| EK | 58 (21,5) | 5 (27,8) | 53 (21) | 0,552 | |
| FFP | 127 (47) | 9 (50) | 118 (46,8) | 0,794 | |
| Leberzirrhose, n (%) | 269 (99,6) | 2 (0,7) | 251 (99,6) | 1,000 | |
| | | 0 (0) | 2 (0,8) | | |
| Steatosis hepatis, n (%) | 259 (95,9) | 143 (53) | 10 (55,6) | 133 (52,8) | 0,400 |
| Grad 1 (< 1/3) | 101 (70,6) | 6 (33,3) | 95 (39,4) | | |
| Grad 2 (< 2/3) | 30 (21) | 4 (22,2) | 26 (10,8) | | |
| Grad 3 (≥ 2/3) | 12 (8,4) | 0 (0) | 12 (5) | | |
| Resektionsstatus Leberoperation, n (%) | 262 (97) | | | 0,551 | |
| R0 | 206 (78,6) | 13 (72,2) | 193 (79,1) | | |
| R1 | 56 (21,4) | 5 (27,8) | 51 (20,9) | | |
| Lymphknotenstatus, n (%) | 253 (93,7) | 18 (100) | 235 (93,3) | 1,000 | |
| N0 | 213 (84,2) | 15 (83,3) | 198 (84,3) | | |
| N1 | 40 (15,8) | 3 (16,7) | 37 (15,7) | | |
| Mediane Dauer des stationären Aufenthaltes nach Resektion (Bereich) in Tagen | 257 (95,2) | 11 (3-109) | 31 (8-109) | 11 (3-102) | 0,004 |
| ≤11 Tage | 131 (51) | 7 (41,2) | 124 (51,7) | 0,403 | |
| >11 Tage | 126 (49) | 10 (58,8) | 116 (48,3) | | |
| Multiresistente Keime, n (%) | 27 (10) | 8 (44,4) | 19 (7,5) | <0,001 | |

| | | | | | |
|---|------------|-----------|------------|------------------|--------------|
| Intraabdominelle Infektion, n (%) | 43 (15,9) | 12 (66,7) | 31 (12,3) | <0,001 | |
| Abszess Abdomen, n (%) | 6 (2,2) | 3 (16,7) | 3 (1,2) | 0,004 | |
| Keimnachweis im Gallensekret, n (%) | 9 (3,3) | 1 (5,6) | 8 (3,2) | 0,468 | |
| Pneumonie, n (%) | 11 (4,1) | 1 (5,6) | 10 (4) | 0,539 | |
| HWI, n (%) | 7 (2,6) | 1 (5,6) | 6 (2,4) | 0,387 | |
| Postoperative Komplikationen, nach Clavien-Dindo Minor/Major, n (%) | 132 (48,9) | 18 (100) | 114 (45,2) | <0,001 | |
| Minor (Grad 1+2) | 53 (40,1) | 3 (16,7) | 49 (44,3) | | |
| Major (Grad 3-5) | 79 (59,8) | 15 (83,3) | 65 (57) | | |
| Postoperative Komplikationen, Grad nach Clavien, n (%) | 132 (48,9) | 18 (100) | 114 (45,2) | <0,001 | |
| 1 | 20 (15,1) | 1 (5,6) | 19 (16,6) | | |
| 2 | 33 (25) | 2 (11,1) | 30 (26,3) | | |
| 3 | 54 (40,9) | 11 (61,1) | 44 (38,6) | | |
| 4 | 9 (6,8) | 2 (11,1) | 7 (6,1) | | |
| 5 (30-Tage Mortalität) | 16 (12,1) | 2 (11,1) | 14 (12,2) | | |
| 90-Tage Mortalität, n (%) | 13 (4,8) | 2 (11,1) | 11 (4,4) | 0,212 | |
| Postoperative Chemotherapie für die Leber, n (%) | 269 (99,6) | 92 (34,2) | 3 (16,7) | 89 (35,3) | 0,015 |

Tabelle 5: allgemeine Charakteristika der Patienten, mit und ohne Wundinfektion

N, Fallzahl; ASA, American Society of Anesthesiologists; UICC, Union Internationale Contre le Cancer; Erythrozytenkonzentrat; FFP, Fresh Frozen Plasma; HWI, Harnwegsinfekt

Der mediane Krankenhausaufenthalt war in der Wundinfektionsgruppe mit 31 zu 11 Tagen in der Vergleichsgruppe signifikant länger ($p = 0,004$).

In der Wundinfektionsgruppe fanden sich signifikant öfter multiresistente Keime ($p < 0,001$) und intraabdominelle Infektionen ($p < 0,001$) sowie abdominelle Abszesse ($p = 0,004$). Außerdem traten mehr postoperative Major-Komplikationen auf ($p < 0,001$). Es wurde signifikant seltener eine postoperative Chemotherapie durchgeführt als in der Vergleichsgruppe ($p = 0,015$). Die weiteren getesteten Variablen ergaben keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.

4.2.5 Vergleich der Patienten mit vs. ohne Pneumonie

Als nächstes wurde das Patientenkollektiv, das eine Pneumonie erlitten hatte, mit den anderen Patienten verglichen. Dabei ergaben sich folgende statistisch signifikante Differenzen: in der Pneumoniegruppe waren die Patienten im Median mit 69 zu 63 Jahren signifikant älter als in der Vergleichsgruppe ($p = 0,007$). Es traten relativ häufiger ein Diabetes mellitus ($p < 0,001$) und eine koronare Herzerkrankung ($p = 0,034$) als Komorbidität auf. In der Pneumoniegruppe wurden signifikant häufiger singuläre Lebermetastasen detektiert ($p = 0,015$) und eine präoperative Chemotherapie wurde signifikant seltener durchgeführt ($p = 0,012$).

Tabelle 6: Patienten mit vs. ohne Pneumonie

| Eigenschaft | Gesamtkol- lektiv | Pneumonie | Keine Pneu- monie | p-Wert |
|---|------------------------------|------------------|------------------------------|---------------|
| N (%) | 270 (100) | 11 (4,1) | 259 (95,9) | |
| Männliches Geschlecht, n (%) | 184 (68,1) | 8 (72,7) | 176 (68) | 1,000 |
| Medianes Alter zum Zeitpunkt der OP in Jahren (Bereich) | 64 (25-89) | 69 (64-86) | 63 (25-89) | 0,007 |
| Medianer BMI (Bereich) | 25,1 (17-46) | 27 (23-39) | 25 (17-46) | 0,224 |
| Alkoholkonsum, n (%) | 41 (15,2) | 4 (36,4) | 37 (14,3) | 0,068 |

| | | | | | |
|---------------------------|--------|------------|-----------|------------|------------------|
| Nikotinkonsum, n (%) | | 39 (14,4) | 3 (27,3) | 36 (13,9) | 0,201 |
| Vorerkrankungen, n (%) | | 181 (67) | 10 (90,9) | 171 (66) | 0,108 |
| Diabetes | | 43 (15,9) | 7 (63,6) | 36 (13,9) | <0,001 |
| Arterielle Hypertonie | | 116 (43) | 8 (72,7) | 108 (41,7) | 0,060 |
| Koronare Herzerkrankung | | 19 (7) | 3 (27,3) | 16 (6,2) | 0,034 |
| Pulmonale Vorerkrankungen | | 16 (5,9) | 1 (9,1) | 15 (5,8) | 0,496 |
| Niereninsuffizienz | | 16 (5,9) | 2 (18,2) | 14 (5,4) | 0,132 |
| ASA-Stadium, n (%) | | | | | 0,011 |
| I | | 6 (2,2) | 0 (0) | 6 (2,3) | |
| II | | 137 (50,7) | 5 (45,5) | 132 (51) | |
| III | | 125 (46,3) | 5 (45,5) | 120 (46,3) | |
| IV | | 2 (0,7) | 1 (9,1) | 1 (0,4) | |
| Tumorlokalisierung, n (%) | | | | | 0,056 |
| Kolon | | 158 (58,5) | 3 (27,3) | 155 (59,8) | |
| Rektum | | 112 (41,5) | 8 (72,7) | 104 (40,2) | |
| T-Stadium, n (%) | 237 | | | | 0,937 |
| T0 | (87,8) | 1 (0,4) | 0 (0) | 1 (0,4) | |
| T1 | | 11 (4,6) | 1 (9,1) | 10 (4,4) | |
| T2 | | 33 (13,9) | 2 (18,2) | 31 (13,7) | |
| T3 | | 184 (62,4) | 6 (54,5) | 142 (62,8) | |
| T4 | | 44 (18,6) | 2 (18,2) | 42 (18,6) | |
| N-Stadium, n (%) | 238 | | | | 0,562 |
| N0 | (88,1) | 85 (35,7) | 4 (36,4) | 81 (35,7) | |
| N1 | | 83 (34,9) | 2 (18,2) | 81 (35,7) | |
| N2 | | 69 (29) | 5 (45,5) | 64 (28,2) | |
| N3 | | 1 (0,4) | 0 (0) | 1 (0,4) | |
| M-Stadium, n (%) | 215 | | 8 (72,7) | 207 (79,9) | 0,446 |
| M0 | (79,6) | 72 (33,5) | 4 (50) | 69 (32,9) | |
| M1 | | 143 (66,5) | 4 (50) | 139 (67,1) | |
| UICC-Stadium, n (%) | 261 | | 11 (100) | 250 (96,5) | 0,494 |
| I | (96,7) | 29 (11,1) | 2 (18,2) | 27 (10,8) | |
| II | | 29 (11,1) | 2 (18,2) | 27 (10,8) | |

| | | | | | |
|--|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| III | | 50 (19,2) | 3 (27,3) | 47 (18,8) | |
| IV | | 153 (58,6) | 4 (36,4) | 149 (59,6) | |
| Synchrone Metastasierung, n (%) | | | | | 0,220 |
| Synchron | | 152 (56,3) | 4 (36,4) | 148 (57,1) | |
| metachron | | 118 (43,7) | 7 (63,6) | 111 (42,9) | |
| Anzahl der Metastasen, n (%) | N=265 (98,1) | | 11 (100) | 254 (98,1) | 0,015 |
| Singulär | | 76 (28,7) | 7 (63,6) | 69 (27,2) | |
| Multiple | | 189 (71,3) | 4 (36,4) | 185 (72,8) | |
| Präoperative Chemotherapie vor Resektion der CRLM, n (%) | | 124 (45,9) | 1 (9,1) | 123 (47,5) | 0,012 |
| Präoperative PVE, n (%) | | 34 (12,6) | 2 (18,2) | 32 (12,4) | 0,635 |
| Rezidivmetastase, Leber oder extrahepatisch, n (%) | | 114 (42,4) | 3 (27,3) | 111 (42,9) | 0,366 |
| Art der Resektion, Minor/Major, n (%) | | | | | 1,000 |
| Minor | | 124 (45,9) | 5 (45,5) | 119 (45,9) | |
| Major | | 146 (54,1) | 6 (54,5) | 140 (54,1) | |
| Art der Resektion, atypisch/typisch, n (%) | | | | | 1,000 |
| Atypisch | | 91 (33,7) | 4 (36,4) | 87 (33,6) | |
| typisch | | 179 (66,3) | 7 (63,6) | 172 (66,4) | |
| Mediane Resektionsdauer (Bereich), min | | 272 (66-766) | 314 (94-602) | 271 (66-766) | 0,366 |
| Resektionsdauer, n (%) | 249 | | 11 (100) | 238 (91,9) | 0,348 |
| ≤ 272 min | (92,2) | 125 (50,2) | 4 (36,4) | 121 (50,8) | |
| > 272 min | | 124 (49,8) | 7 (63,6) | 117 (49,2) | |
| Gabe intraoperativer Transfusionen, n (%) | | | | | |
| EK | | 58 (21,5) | 3 (27,3) | 55 (21,2) | 0,707 |
| FFP | | 127 (47) | 6 (54,5) | 121 (46,7) | 0,610 |

| | | | | | |
|--|---------|------------|------------|------------|--------------|
| Leberzirrhose, n (%) | 269 | | 11 (100) | 258 (99,6) | 1,000 |
| Ja | (99,6) | 4 (0,7) | 0 (0) | 2 (0,8) | |
| nein | | 267 (99,3) | 11 (100) | 256 (99,2) | |
| Steatosis hepatis, n (%) | 259 | 143 (53) | 6 (54,5) | 137 (52,9) | 0,284 |
| Grad 1 (< 1/3) | (95,9) | 101 (70,6) | 3 (50) | 98 (71,5) | |
| Grad 2 (< 2/3) | | 30 (21) | 3 (50) | 27 (19,7) | |
| Grad 3 (≥ 2/3) | | 12 (8,4) | 0 (0) | 12 (8,8) | |
| Resektionsstatus Leberoperation, n (%) | 262 | | 11 (100) | 251 (96,9) | 0,256 |
| R0 | | 206 (78,6) | 7 (63,6) | 199 (79,3) | |
| R1 | | 56 (21,4) | 4 (36,4) | 52 (20,7) | |
| Lymphknotenstatus, n (%) | 253 | | 10 (90,9) | 243 (93,8) | 0,661 |
| | (93,7%) | | | | |
| N0 | | 213 (84,2) | 8 (80) | 205 (84,4) | |
| N1 | | 40 (15,8) | 2 (20) | 38 (15,6) | |
| Mediane Dauer des stationären Aufenthaltes nach Resektion (Bereich) in Tagen | 257 | 11 (3-109) | 25 (8-102) | 11 (3-109) | 0,008 |
| ≤11 Tage | (95,2) | 131 (51) | 2 (20) | 129 (52,2) | |
| >11 Tage | | 126 (49) | 8 (80) | 118 (47,8) | 0,056 |
| Multiresistente Keime, n (%) | | 27 (10) | 5 (45,5) | 22 (8,5) | 0,002 |
| Intraabdominelle Infektion, n (%) | | 43 (15,9) | 3 (27,3) | 40 (15,4) | 0,385 |
| Abszess Abdomen, n (%) | | 6 (2,2) | 0 (0) | 6 (2,3) | 1,000 |
| Keimnachweis im Gallensekret, n (%) | | 9 (3,3) | 1 (9,1) | 8 (3,1) | 0,316 |
| HWI, n (%) | | 7 (2,6) | 0 (0) | 7 (2,7) | 1,000 |
| Wundinfektion, n (%) | | 18 (6,7) | 1 (9,1) | 17 (6,6) | 0,539 |
| Postoperative Komplikationen, nach Clavien-Dindo | | 132 (48,9) | 11 (100) | 118 (45,6) | 0,524 |
| Minor/Major, n (%) | | | | | |
| Minor (Grad 1+2) | | 53 (40,1) | 3 (27,3) | 49 (41,5) | |

| | | | | |
|--|------------|-----------|------------|------------------|
| Major (Grad 3-5) | 79 (59,8) | 8 (72,7) | 69 (58,5) | |
| Postoperative Komplikationen, Grad nach Clavien, n (%) | 132 (48,9) | 11 (100) | 121 (46,7) | <0,001 |
| 1 | 20 (15,1) | 0 (0) | 20 (16,5) | |
| 2 | 33 (25) | 3 (27,3) | 29 (24) | |
| 3 | 54 (40,9) | 1 (9,1) | 54 (44,6) | |
| 4 | 9 (6,8) | 2 (18,2) | 7 (5,8) | |
| 5 (30-Tage Mortalität) | 16 (12,1) | 5 (45,5) | 11 (9,1) | |
| 90-Tage Mortalität, n (%) | 13 (4,8) | 5 (45,5) | 8 (3,1) | <0,001 |
| Postoperative Chemotherapie für die Leber, n (%) | 269 (99,6) | 92 (34,2) | 11 (100) | 0,104 |
| | | 1 (9,1) | 258 (99,6) | 91 (35,3) |

Tabelle 6: allgemeine Charakteristika der Patienten, mit und ohne Pneumonie

N, Fallzahl; ASA, American Society of Anesthesiologists; UICC, Union Internationale Contre le Cancer; EK, Erythrozytenkonzentrat; FFP, Fresh Frozen Plasma; HWI, Harnwegsinfekt

Die mediane Dauer des stationären Aufenthaltes war mit 25 Tagen zu 11 Tagen in der Pneumoniegruppe signifikant länger als in der Vergleichsgruppe ($p = 0,008$).

In der Pneumoniegruppe wurde signifikant häufiger ein multiresistenter Keim nachgewiesen ($p = 0,002$). Ebenso war die 90-Tage-Mortalität signifikant höher ($p < 0,001$).

4.2.6 Vergleich der Patienten mit vs. ohne 90-Tage-Mortalität

Es folgt der Vergleich der Gruppen anhand der postoperativen Mortalität bis 90 Tage nach Leberteileresektion. Statistisch signifikant unterschieden sich die Gruppen hierbei im Alter bei Resektion, dieses war in der Mortalitätsgruppe mit 72 Jahren im Median zu 63 Jahren in der Vergleichsgruppe signifikant höher ($p = 0,001$). Weiter unterschieden sie sich im Auftreten eines Diabetes mellitus mit Überwiegen in der Mortalitätsgruppe ($p = 0,008$). Der Hauptanteil der Patienten bewegte sich in der Mortalitätsgruppe im ASA-Stadium 3, in der Vergleichsgruppe im Stadium 2 ($p = 0,020$). In der Mortalitätsgruppe wurde mit 53 % zu 20 % öfter ein Erythrozytenkonzentrat verabreicht ($p = 0,009$).

Tabelle 7: Patienten mit vs. ohne 90-Tage-Mortalität

| Eigenschaft | Gesamtkol- lektiv | Mortalität (90 Tage post- OP) | Keine Mortalität 257 (95,2) | p-Wert |
|---|----------------------|-------------------------------------|--------------------------------|--------------|
| N (%) | 270 (100) | 13 (4,8) | | |
| Männliches Ge- schlecht, n (%) | 184 (68,1) | 10 (76,9) | 174 (67,7) | 0,761 |
| Medianes Alter zum Zeitpunkt der OP in Jahren (Bereich) | 64 (25-89) | 72 (58-86) | 63 (25-89) | 0,001 |
| Medianer BMI (Be- reich) | 25,1 (17-46) | 25 (22-30) | 25,14 (17-46) | 0,985 |
| Alkoholkonsum, n (%) | 41 (15,2) | 3 (23,1) | 38 (14,8) | 0,425 |
| Nikotinkonsum, n (%) | 39 (14,4) | 2 (15,4) | 37 (14,4) | 1,000 |
| Vorerkrankungen, n (%) | 181 (67) | 13 (100) | 168 (65,4) | 0,006 |
| Diabetes | 43 (15,9) | 6 (46,2) | 37 (14,4) | 0,008 |
| Arterielle Hyperto- nie | 116 (43) | 8 (61,5) | 108 (42) | 0,166 |
| Koronare Herzer- krankung | 19 (7) | 2 (15,4) | 17 (6,6) | 0,230 |
| Pulmonale Vorer- krankungen | 16 (5,9) | 2 (15,4) | 14 (5,4) | 0,175 |
| Niereninsuffizienz | 16 (5,9) | 2 (15,4) | 14 (5,4) | 0,175 |
| ASA-Stadium, n (%) | | | | 0,020 |
| I | 6 (2,2) | 0 (0) | 6 (2,3) | |
| II | 137 (50,7) | 5 (38,5) | 132 (51,4) | |
| III | 125 (46,3) | 7 (53,8) | 118 (45,9) | |
| IV | 2 (0,7) | 1 (7,7) | 1 (0,4) | |
| Tumorlokalisation, n (%) | | | | 0,354 |

| | | | | | |
|--|--------------|------------|-----------|------------|-------|
| Kolon | | 158 (58,5) | 6 (46,2) | 152 (59,1) | |
| Rektum | | 112 (41,5) | 7 (53,8) | 105 (40,9) | |
| T-Stadium, n (%) | 237 (87,8) | | 12 (92,3) | 225 (87,5) | 0,301 |
| T0 | | 1 (0,4) | 0 (0) | 1 (0,4) | |
| T1 | | 11 (4,6) | 0 (0) | 11 (4,9) | |
| T2 | | 33 (13,9) | 1 (8,3) | 32 (14,2) | |
| T3 | | 184 (62,4) | 6 (50) | 142 (63,1) | |
| T4 | | 44 (18,6) | 5 (41,7) | 39 (17,3) | |
| N-Stadium, n (%) | 238 (88,1) | | 12 (92,3) | 226 (87,9) | 0,434 |
| N0 | | 85 (35,7) | 3 (25) | 82 (36,3) | |
| N1 | | 83 (34,9) | 3 (25) | 80 (35,4) | |
| N2 | | 69 (29) | 6 (50) | 63 (27,9) | |
| N3 | | 1 (0,4) | 0 (0) | 1 (0,4) | |
| M-Stadium, n (%) | 215 (79,6) | | 9 (69,2) | 206 (80,1) | 0,278 |
| M0 | | 72 (33,5) | 1 (11,1) | 135 (65,5) | |
| M1 | | 143 (66,5) | 8 (88,9) | 71 (34,5) | |
| UICC-Stadium, n (%) | 261 (96,7) | | 13 (100) | 248 (96,5) | 0,565 |
| I | | 29 (11,1) | 0 (0) | 29 (11,7) | |
| II | | 29 (11,1) | 1 (7,7) | 28 (11,3) | |
| III | | 50 (19,2) | 3 (23,1) | 47 (19) | |
| IV | | 153 (58,6) | 9 (69,2) | 144 (58,1) | |
| Synchrone Metastasierung, n (%) | | | | | 0,124 |
| Synchron | | 152 (56,3) | 10 (76,9) | 142 (55,3) | |
| metachron | | 118 (43,7) | 3 (23,1) | 115 (44,7) | |
| Anzahl der Metastasen, n (%) | N=265 (98,1) | | 13 (100) | 252 (98,1) | 1,000 |
| Singulär | | 76 (28,7) | 4 (30,8) | 72 (28,6) | |
| Multiple | | 189 (71,3) | 9 (69,2) | 180 (71,4) | |
| Präoperative Chemotherapie für die CRLM, n (%) | | 124 (45,9) | 3 (23,1) | 121 (47,1) | 0,090 |
| Präoperative PVE, n (%) | | 34 (12,6) | 2 (15,4) | 32 (12,5) | 0,671 |

| | | | | |
|--|------------------|--------------|--------------|--------------|
| Rezidivmetastase, Leber oder extrahe- patisch, n (%) | 114 (42,4) | 1 (7,7) | 113 (44) | 0,010 |
| Art der Resektion, Minor/Major, n (%) | | | | 0,987 |
| Minor | 124 (45,9) | 6 (46,2) | 118 (45,9) | |
| Major | 146 (54,1) | 7 (53,8) | 139 (54,1) | |
| Art der Resektion, atypisch/typisch, n (%) | | | | 0,767 |
| Atypisch | 91 (33,7) | 5 (38,5) | 86 (33,5) | |
| typisch | 179 (66,3) | 8 (61,5) | 171 (66,5) | |
| Mediane Resekti- onsdauer (Bereich), min | 272 (66- 766) | 284 (94-566) | 272 (66-766) | 0,948 |
| Resektionsdauer, n (%) | 249 (92,2) | 12 (92,3) | 237 (92,2) | 0,544 |
| ≤272 min | 125 (50,2) | 5 (71,4) | 120 (50,6) | |
| >272 min | 124 (49,8) | 7 (58,3) | 117 (49,4) | |
| Gabe intraoperati- ver Transfusionen, n (%) | | | | |
| EK | 58 (21,5) | 7 (53,8) | 51 (19,8) | 0,009 |
| FFP | 127 (47) | 9 (69,2) | 118 (45,9) | 0,100 |
| Leberzirrhose, n (%) | 269 (99,6) | | 256 (99,3) | 1,000 |
| | 2 (0,7) | 0 (0) | 2 (0,8) | |
| Steatosis hepatis, n (%) | 259 (95,9) | 143 (53) | 134 (52,1) | 0,134 |
| Grad 1 (< 1/3) | 101 (70,6) | 5 (55,5) | 96 (71,6) | |
| Grad 2 (< 2/3) | 30 (21) | 4 (44,4) | 26 (19,4) | |
| Grad 3 (≥2/3) | 12 (8,4) | 0 (0) | 12 (9) | |
| Resektionsstatus Leberoperation, n (%) | 262 (97) | | 249 (96,9) | 0,037 |
| R0 | 206 (78,6) | 7 (53,8) | 199 (79,9) | |

| | | | | | |
|--|-------------|------------|------------|------------|------------------|
| R1 | | 56 (21,4) | 6 (46,2) | 50 (20,1) | |
| Lymphknotenstatus, n (%) | 253 (93,7%) | | 12 (92,3) | 241 (93,8) | 0,103 |
| N0 | | 213 (84,2) | 8 (66,7) | 205 (85,1) | |
| N1 | | 40 (15,8) | 4 (33,3) | 36 (14,9) | |
| Mediane Dauer des stationären Aufenthaltes nach Resektion (Bereich) in Tagen | 257 (95,2) | 11 (3-109) | 32 (8-102) | 11 (3-109) | 0,001 |
| ≤11 Tage | | 131 (51) | 2 (18,2) | 129 (52,4) | 0,026 |
| >11 Tage | | 126 (49) | 9 (81,8) | 117 (47,6) | |
| Multiresistente Keime, n (%) | | 27 (10) | 4 (30,8) | 23 (8,9) | 0,030 |
| Intraabdominelle Infektion, n (%) | | 43 (15,9) | 7 (53,8) | 36 (14) | 0,001 |
| Abszess Abdomen, n (%) | | 6 (2,2) | 2 (15,4) | 4 (1,6) | 0,029 |
| Keimnachweis im Gallensekret, n (%) | | 9 (3,3) | 1 (7,7) | 8 (3,1) | 0,363 |
| Wundinfektion, n (%) | | 18 (6,7) | 2 (15,4) | 16 (6,2) | 0,212 |
| Pneumonie, n (%) | | 11 (4,1) | 5 (38,5) | 6 (2,3) | <0,001 |
| HWI, n (%) | | 7 (2,6) | 0 (0) | 7 (2,7) | 1,000 |
| Postoperative Komplikationen, nach Clavien-Dindo Minor/Major, n (%) | | 132 (48,9) | 12 (92,9) | 120 (46,7) | 0,001 |
| Minor (Grad 1+2) | | 53 (40,1) | 0 (0) | 52 (43,3) | |
| Major (Grad 3-5) | | 79 (59,8) | 12 (100) | 68 (56,6) | |

| | | | | | |
|--|------------|------------|-------------------|-------------------------|------------------|
| Postoperative Komplikationen, Grad nach Clavien, n (%) | | 132 (48,9) | 12 (92,9) | 120 (46,7) | <0,001 |
| 1 | | 20 (15,1) | 0 (0) | 20 (16,7) | |
| 2 | | 33 (25) | 0 (0) | 32 (26,7) | |
| 3 | | 54 (40,9) | 0 (0) | 59 (49,2) | |
| 4 | | 9 (6,8) | 0 (0) | 9 (7,5) | |
| Postoperative Chemotherapie für die CRLM, n (%) | 269 (99,6) | 92 (34,2) | 13 (100) 0 (0) | 256 (99,6) 92 (35,9) | 0,005 |

Tabelle 7: Allgemeine Charakteristika der Patienten, mit und ohne Mortalität 90 Tage post-OP

N, Fallzahl; ASA, American Society of Anesthesiologists; UICC, Union Internationale Contre le Cancer; EK, Erythrozytenkonzentrat; FFP, Fresh Frozen Plasma; HWI, Harnwegsinfekt

Multiresistente Keime fanden sich mit 30 % zu 9 % häufiger in der Mortalitätsgruppe ($p = 0,030$), ebenso wie intraabdominelle Infektionen ($p = 0,001$), abdominelle Abszesse ($p = 0,029$) und Pneumonien ($p < 0,001$). In der Mortalitätsgruppe traten mit 100 % zu 55 % statistisch signifikant mehr Major-Komplikationen auf ($p = 0,002$). Eine R1-Resektion wurde in der Mortalitätsgruppe signifikant häufiger durchgeführt ($p = 0,037$).

4.3 Unabhängige Prädiktoren für die Entstehung infektiöser Komplikationen

Zum genaueren Verständnis der Fragestellung ist es nun interessant herauszufinden, welche potenzielle Einflussgrößen für die Entwicklung einer infektiösen Komplikation sind. Dafür wurden klinisch relevante Variablen sowie signifikante Parameter der deskriptiven Statistik in der multiplen logistischen Regressionsanalyse untersucht. Diese waren das Alter bei Resektion, der BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$, DMII, eine EK-Transfusion, eine typische Resektion, eine Major-Resektion, die OP-Dauer > 272 Minuten sowie eine Steatosis hepatis.

In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse dargestellt:

| Variable | N (%) | OR | 95 %-KI | p-Wert |
|--------------------------------|--------------|-----------|----------------|---------------|
| Alter bei Resektion > 60 Jahre | 160 (59,3) | 2,08 | 1,01-4,30 | 0,048 |
| BMI > 30 kg/m ² | 49 (18,7) | 1,54 | 0,67-3,57 | 0,311 |
| Typ 2 Diabetes mellitus | 43 (15,9) | 2,24 | 1,04-4,82 | 0,040 |
| EK-Transfusion | 58 (21,5) | 1,59 | 0,76-3,31 | 0,218 |
| Major-Resektion | 146 (54,1) | 1,37 | 0,70-2,67 | 0,358 |
| Typische Resektion | 179 (66,3) | 1,01 | 0,47-2,82 | 0,979 |
| OP-Dauer > 272 min | 124 (49,8) | 2,25 | 1,17-4,31 | 0,015 |
| Steatosis hepatis | 143 (52,9) | 0,857 | 0,576-1,275 | 0,447 |

Tabelle 8: Prädiktoren für infektiöse Komplikationen

N, Fallzahl; OR, Odds Ratio; 95 %-KI, 95%iges Konfidenzintervall für die Odds Ratio

Das Vorliegen eines DMII war mit einem 2,7-fachen Risiko, eine infektiöse Komplikation zu erleiden, verbunden (OR 2,769). Eine OP-Dauer > 272 Minuten, entsprechend dem Median der OP-Dauer in unserer Kohorte, führte zu einer höheren Wahrscheinlichkeit der Entstehung einer infektiösen Komplikation (OR = 2,238), ebenso ein Alter \geq 60 Jahre zum Zeitpunkt der Operation (OR = 0,048).

Der BMI, die Art der Resektion, eine intraoperative Bluttransfusion oder eine Leberverfettung konnten nicht als unabhängige Risikofaktoren für die Entstehung einer postoperativen Infektion identifiziert werden.

4.4 Überlebenszeitanalysen

Das Outcome wurde in der vorliegenden Arbeit durch die Endpunkte Gesamtüberleben und rezidivfreies Überleben definiert. Es wurden die Daten von 270 Patienten ausgewertet, die zwischen 2012 und 2017 an der Charité Berlin aufgrund von CRLM operiert wurden. Das mediane Follow-up lag bei 32 Monaten, also 2,7 Jahren. Insgesamt kam es im Beobachtungszeitraum bei 86 Patienten (31,9 %) zum Versterben. In der Infektionsgruppe verstarben 32 (50 %) der Patienten, in der Vergleichsgruppe 54 (26,2 %) ($p < 0,001$).

4.4.1 Gesamtüberleben Gesamtkollektiv

Zur Darstellung des Gesamt- und rezidivfreien Überlebens wurden Kaplan-Meier-Kurven erstellt. Nach einem Jahr lebten 85,3 % der Patienten, nach drei Jahren 62,7 % und nach fünf Jahren 37,4 %. Das mediane Gesamtüberleben lag bei 45 Monaten.

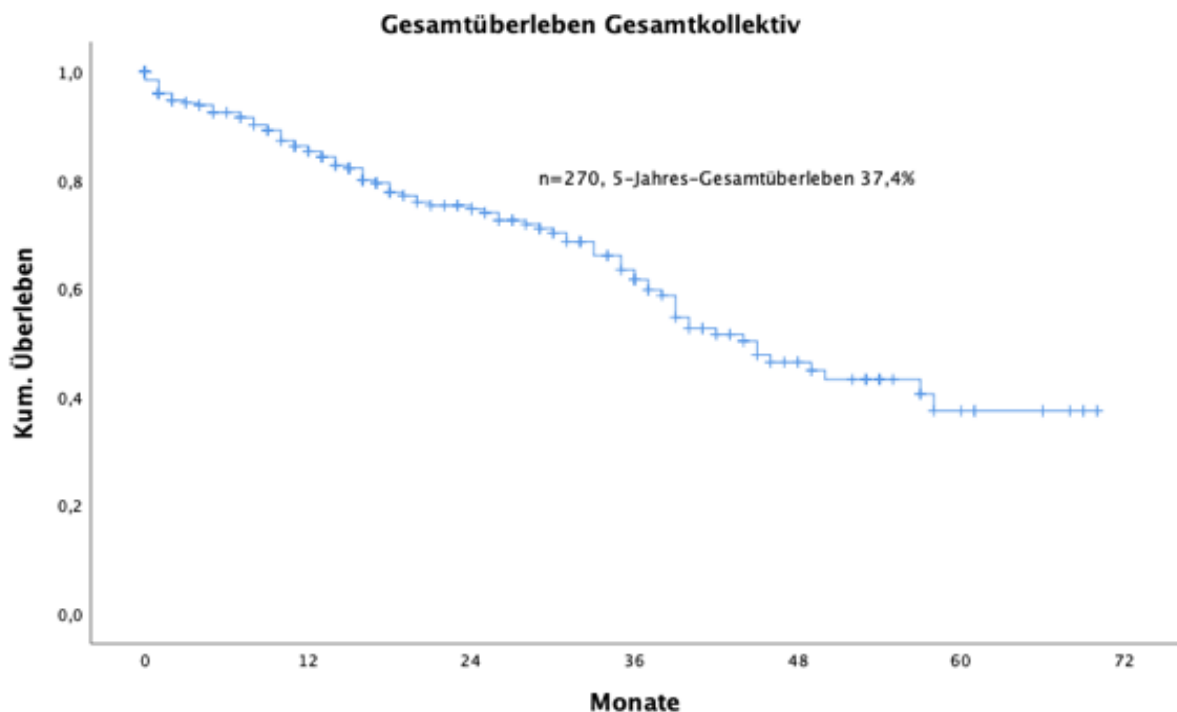


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve Gesamtüberleben Gesamtkollektiv

Kum. Überleben, kumulative Überlebensrate

Im Folgenden wurde das Patientenkollektiv ohne jene Patienten, die innerhalb von 90 Tagen nach Operation verstorben waren, betrachtet. Nach einem Jahr lebten 90,1 % der Patienten, nach 3 Jahren 65,1 % und nach 5 Jahren 39,5 %. Das mediane Gesamtüberleben lag bei 46 Monaten.

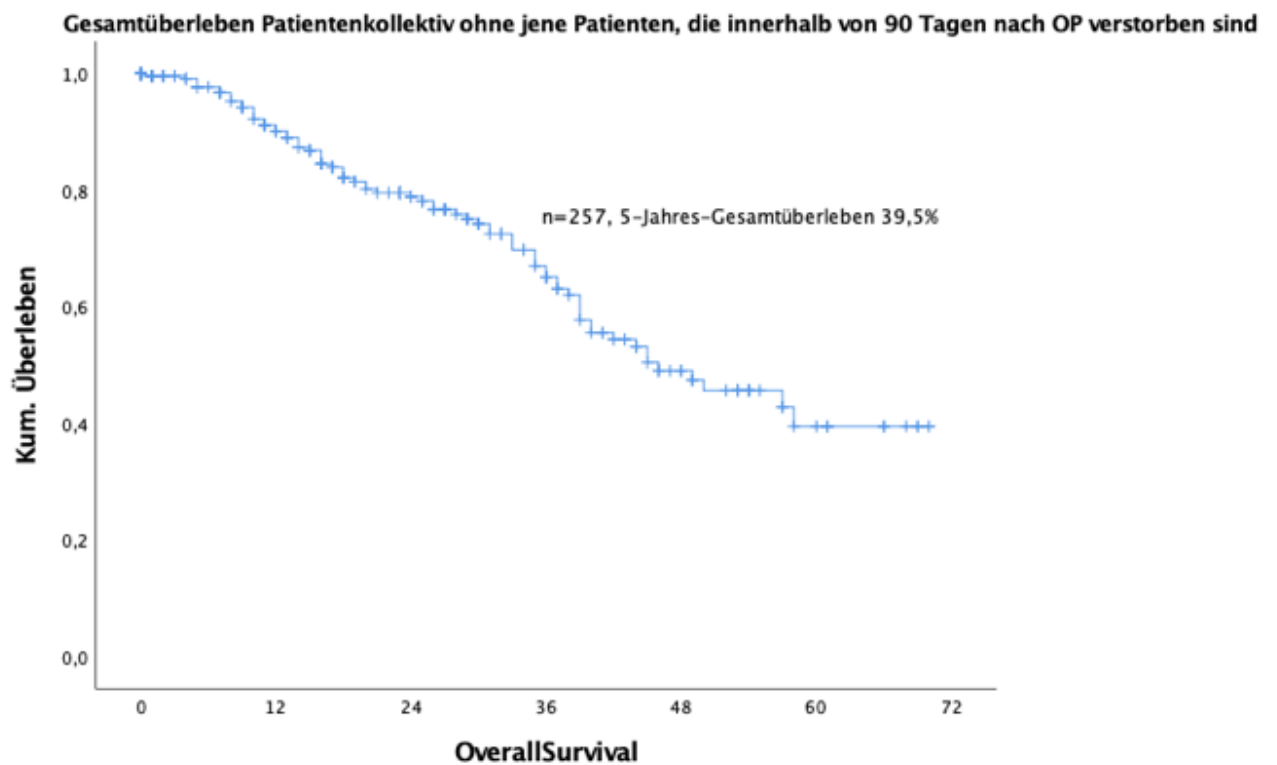


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve Gesamtüberleben ohne 90-Tage-Mortalität
Kum. Überleben, kumulative Überlebensrate

4.4.2 Gesamtüberleben Subgruppenanalysen

Im nächsten Schritt wurden die Subgruppen miteinander verglichen. In der Infektionsgruppe (n = 64) lebten nach einem Jahr 71 % der Patienten und nach 3 Jahren 40 %. In dieser Subgruppe endete das Follow-up nach 58 Monaten, sodass keine 5-Jahres-Überlebensrate angegeben werden konnte. In der Vergleichsgruppe (n = 206) waren nach einem Jahr 90 % der Patienten am Leben, nach 3 Jahren 68 % und nach 5 Jahren 41 %. Dies ergibt nach dem Log-Rank-Test einen p-Wert < 0,001, die Gruppen unterschieden sich also in Hinblick auf das Gesamtüberleben in der uni- als auch multivariaten Analyse statistisch signifikant. Das mediane Gesamtüberleben in der Infektionsgruppe betrug 24, in der Vergleichsgruppe 49 Monate.

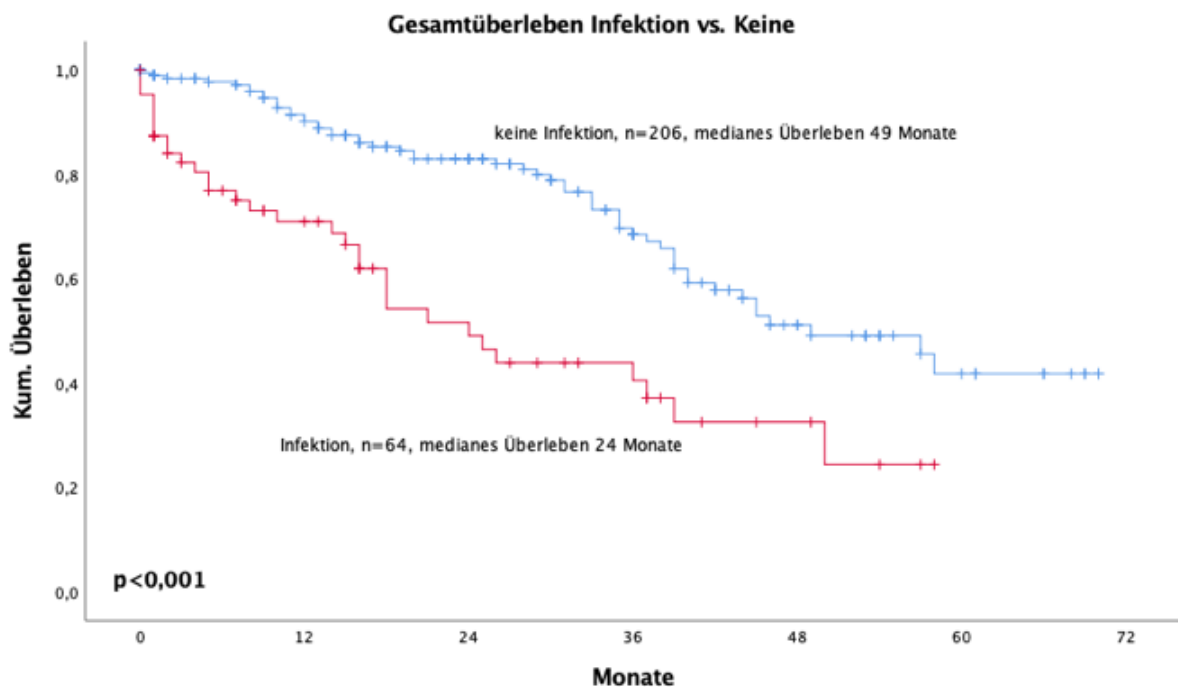


Abbildung 11: Gesamtüberleben Infektionen vs. keine Infektionen

Kum. Überleben, kumulative Überlebensrate

Es folgt der Vergleich der beiden Subgruppen in der Kohorte ohne die innerhalb von 90 Tagen verstorbenen Patienten. In der Gruppe ohne Infektionen (n = 204) lebten nach einem Jahr 91,2 %, nach 3 Jahren 69,3 % und nach 5 Jahren 42,2 % der Patienten. In der Gruppe mit Infektionen (n = 53) lebten nach einem Jahr 86,3 % und nach 3 Jahren 49,2 % der Patienten. Das Follow-up endete nach 58 Monaten. Dies ergibt nach dem Log-Rank-Test einen statistisch signifikanten Unterschied (p = 0,011).

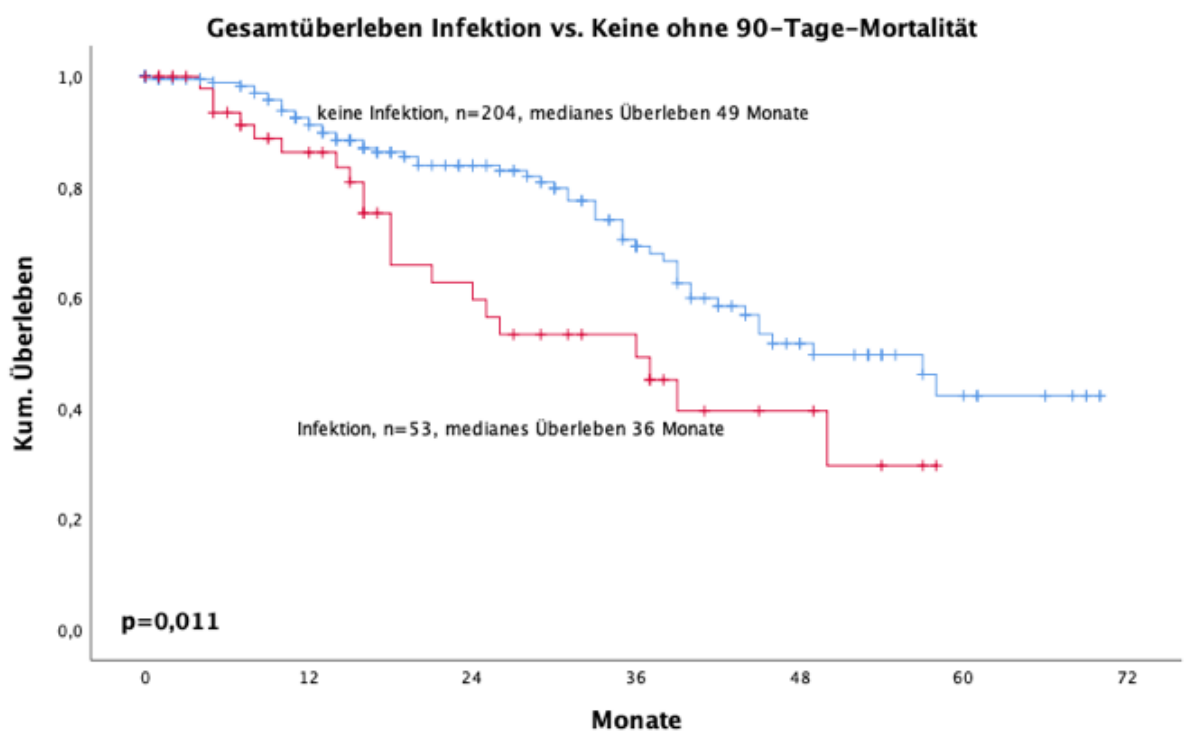


Abbildung 12: Gesamtüberleben Infektionen vs. keine Infektionen ohne 90-Tage-Mortalität
Kum. Überleben, Kumulative Überlebensrate

Die nachstehende Kurve zeigt den Vergleich der Gruppen mit und ohne intraabdominelle Infektion. In der Gruppe mit intraabdomineller Infektion betrug die 1-Jahres-Überlebensrate 77 % und die 3-Jahres-Überlebensrate 31 %. Auch hier endete das Follow-up nach 58 Monaten. In der Vergleichsgruppe lebten nach einem Jahr 87 %, nach 3 Jahren 66 % und nach 5 Jahren 40 % der Patienten. Nach dem Log-Rank-Test ergibt diesen einen p-Wert $< 0,001$. Das mediane Gesamtüberleben betrug in der intraabdominelle Infektionen-Gruppe 18 Monate, in der Vergleichsgruppe 46.

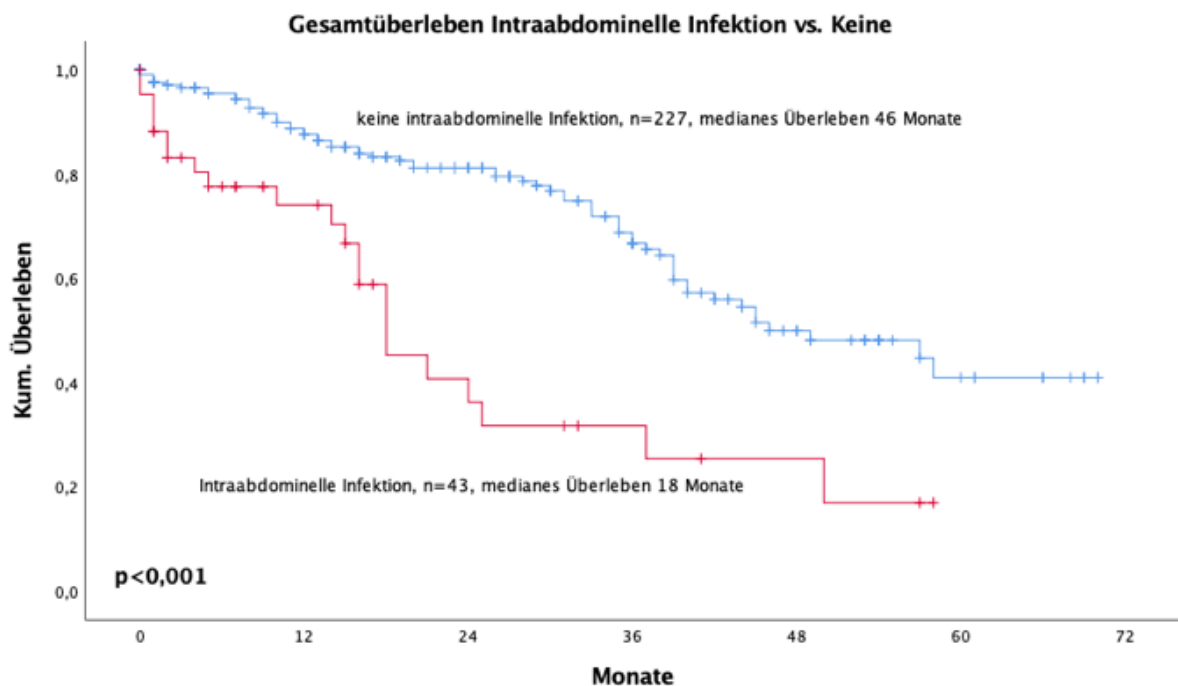


Abbildung 13: Gesamtüberleben intraabdominelle Infektion vs. keine intraabdominelle Infektion

Kum. Überleben, kumulative Überlebensrate

Es erfolgte erneut die Betrachtung im Kollektiv ohne die innerhalb von 90 Tagen verstorbenen Patienten. In der Gruppe mit einer intraabdominellen Infektion (n = 36) lebten nach einem Jahr 89,1 % der Patienten und nach 3 Jahren 30,5 %, das Follow-up endete nach 58 Monaten. In der Vergleichsgruppe (n = 221) lebten in den gleichen Zeiträumen 90,3 %, 68,8 % und nach 5 Jahren 42,2 % der Patienten. Dies ergibt einen statistisch signifikanten Unterschied (p = 0,001). Das mediane Überleben betrug in der Gruppe mit abdominellen Infektionen 21 Monate, in der Vergleichsgruppe 49.

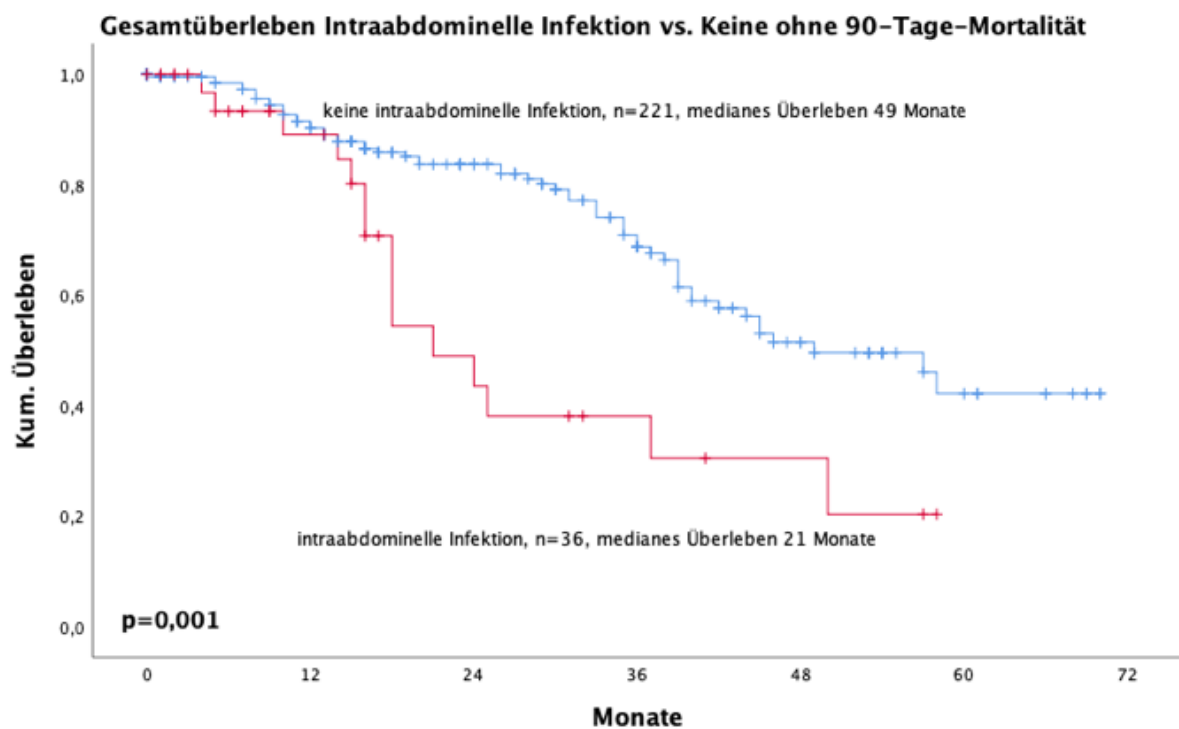


Abbildung 14: Gesamtüberleben intraabdominelle Infektion vs. keine intraabdominelle Infektion ohne 90-Tage-Mortalität

Kum. Überleben, Kumulative Überlebensrate

Das Vorliegen einer Pneumonie war ebenso mit einem signifikant verringerten Gesamtüberleben verbunden ($p < 0,001$). So lebten nach einem Jahr 45,5 % und nach 3 Jahren 17 % der Patienten, nach 5 Jahren waren alle Patienten verstorben. In der Vergleichsgruppe lebten nach einem Jahr 87,2 %, nach 3 Jahren 63,8 % und nach 5 Jahren 39,4 % der Patienten. Das mediane Überleben betrug in der Pneumoniegruppe 5 Monate, in der Vergleichsgruppe 46 Monate.

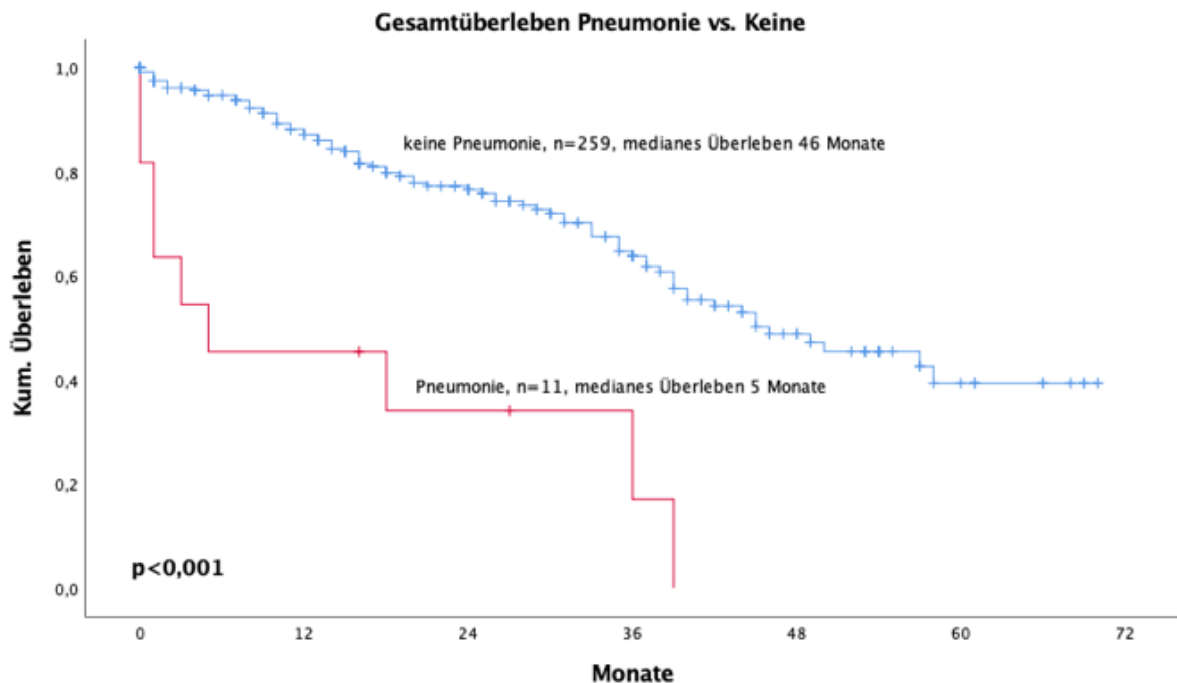


Abbildung 15: Gesamtüberleben Pneumonie vs. keine Pneumonie
Kum. Überleben, kumulative Überlebensrate

Im Patientenkollektiv ohne die innerhalb von 90 Tagen verstorbenen Patienten lebten in der Gruppe ohne Pneumonie ($n = 251$) nach einem Jahr 90,3 %, nach 3 Jahren 66,1 % und nach 5 Jahren 40,8 % der Patienten. In der Gruppe mit Pneumonie ($n = 6$) waren es in den gleichen Zeiträumen 83,3 %, 31,1 % und 0 %. Nach dem Log-Rank-Test ergab sich hieraus jedoch kein

statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,056$). Das mediane Überleben betrug in der Pneumoniegruppe 36 Monate, in der Vergleichsgruppe 49.

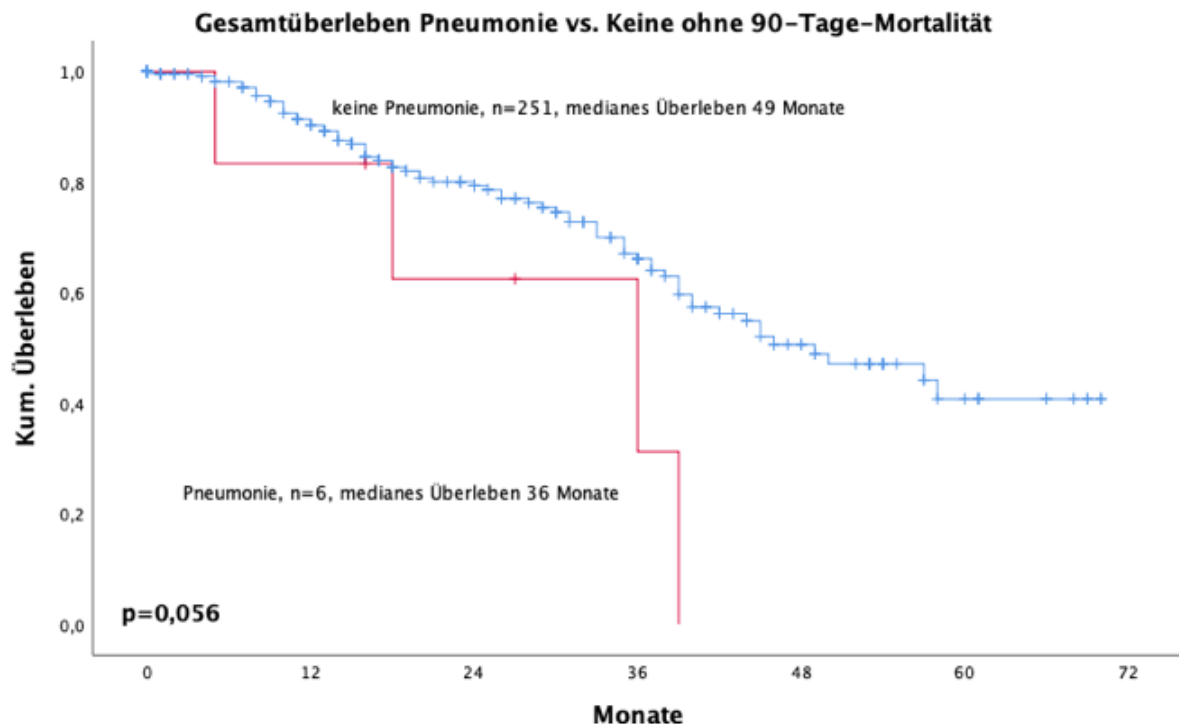


Abbildung 16: Gesamtüberleben Pneumonie vs. keine Pneumonie ohne 90-Tage-Mortalität
Kum. Überleben, kumulative Überlebensrate

Weiterhin führten Wundinfektionen zu einem signifikant verkürzten Überleben ($p = 0,008$). So lebten in der Gruppe mit Wundinfektionen nach einem Jahr 67 %, nach 3 Jahren 33,8 % der Patienten, nach 5 Jahren waren alle Patienten der Gruppe verstorben. In der Vergleichsgruppe lebten nach den gleichen Zeiträumen 86 %, 63 % und 37 %. Das mediane Überleben betrug in der Gruppe mit Wundinfektion 16, in der Vergleichsgruppe 45 Monate.

Eine Infektion mit einem multiresistenten Keim führte ebenfalls zu einem signifikant verringerten Gesamtüberleben ($p < 0,001$). So lebten nach einem Jahr 68,5 %, nach 3 Jahren 23,1 % und nach 5 Jahren 11,6 % der Patienten. Wurde kein multiresistenter Keim nachgewiesen, waren es in den gleichen Zeiträumen 87,2 %, 65,6 % und 40,1 % der Patienten. Das mediane Überleben betrug in der Gruppe mit multiresistentem Keim 18 Monate, in der Gruppe ohne multiresistenten Erreger 46 Monate.

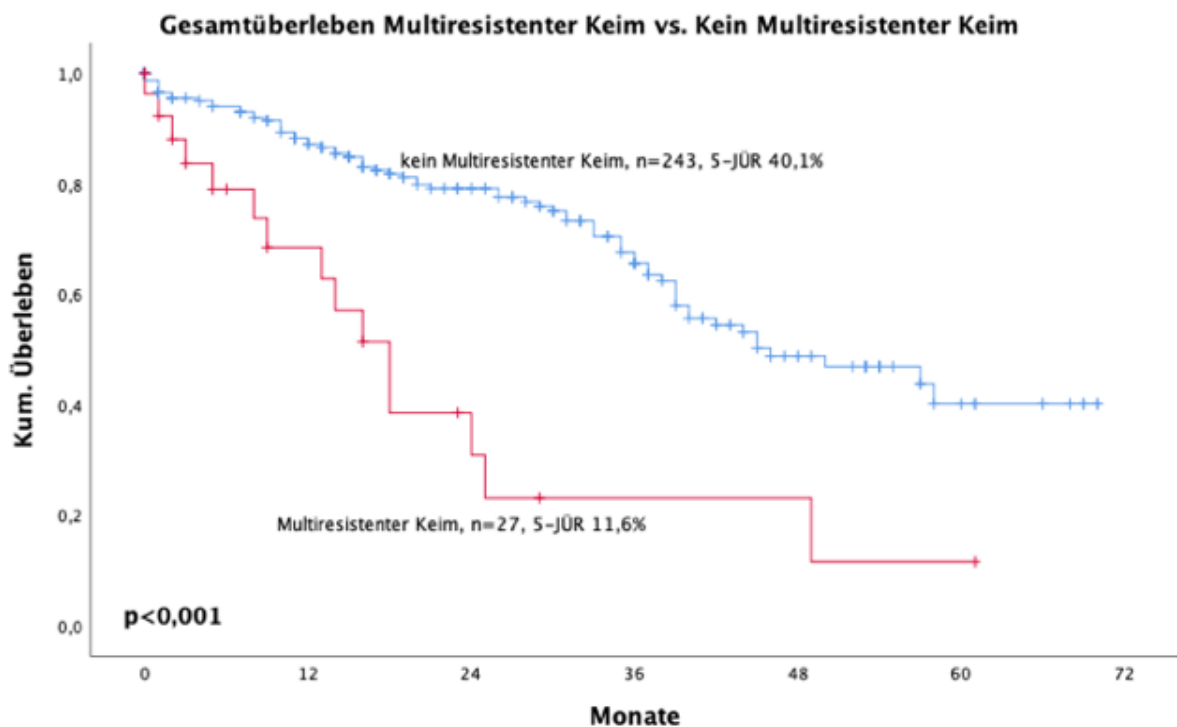


Abbildung 17: Gesamtüberleben multiresistenter Keim vs. kein multiresistenter Keim
5-JÜR, 5-Jahres-Überlebensrate; Kum. Überleben, kumulative Überlebensrate

In der Gruppe ohne jene Patienten, die innerhalb von 90 Tagen nach OP verstorben sind, lebten in der Gruppe der Patienten mit multiresistentem Keim ($n = 23$) nach einem Jahr 81,9 %, nach 3 und nach 5 Jahren 13,8 % der Patienten. In der Vergleichsgruppe ($n = 234$) waren es in den

gleichen Zeiträumen 90,9 %, 68,4 % und 41,8 %, Dies ergab einen signifikanten Unterschied ($p < 0,001$). Das mediane Überleben betrug mit multiresistentem Keim 18, ohne 50 Monate.

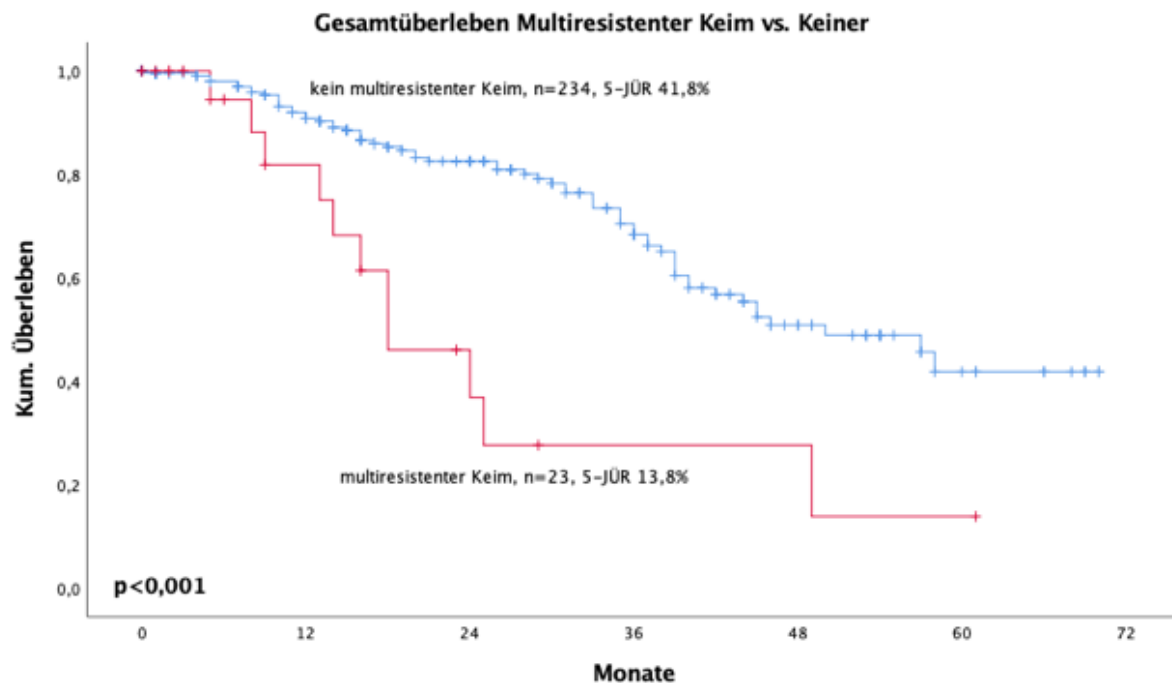


Abbildung 18: Gesamtüberleben multiresistenter Keim vs. kein multiresistenter Keim ohne 90-Tage-Mortalität

5-JÜR, 5-Jahresüberlebensrate; Kum. Überleben, kumulative Überlebensrate

Die Überlebenszeitanalyse der Gruppen mit und ohne postoperative Komplikationen ergibt die unten dargestellte Kurve. Die 1-Jahres-Überlebensrate betrug in der Gruppe mit Komplikationen 76 %, die 3-Jahres-Rate 50 % und die 5-Jahres-Überlebensrate 36 %. In der Vergleichsgruppe waren nach einem Jahr 92 % der Patienten am Leben, nach 3 Jahren 72 % und nach 5 Jahren 38 %. Nach dem Log-Rank-Test ergibt sich ein p-Wert von 0,003 und damit

ein statistisch signifikanter Unterschied. Das mediane Gesamtüberleben in der Gruppe ohne postoperative Komplikationen betrug 49, in der Gruppe mit Komplikationen 37 Monate.

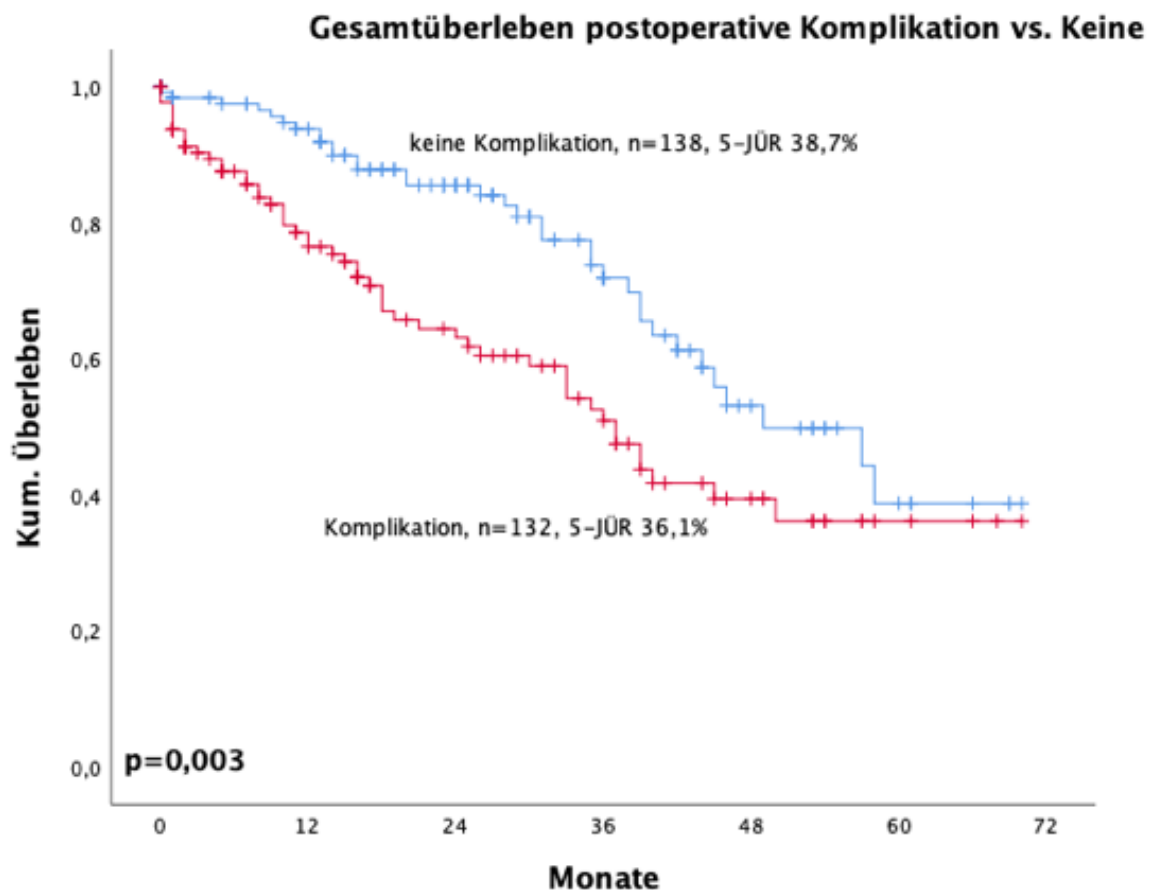


Abbildung 19: Gesamtüberleben postoperative Komplikation vs. keine Komplikation
5-JÜR, 5-Jahresüberlebensrate; Kum. Überleben, kumulative Überlebensrate

Nachstehende Kurve stellt die Überlebensraten je nach Anzahl der Infektionen dar. In der Gruppe mit einer Infektion (n = 43) lebten nach 3 Jahren 44,3 % der Patienten, in der Gruppe mit 2 Infektionen (n = 18) 30,5 % und in der Gruppe mit 3 Infektionen (n = 3) 0 % der Patienten. Das mediane Überleben betrug in der ersten Gruppe 49 Monate, in der zweiten 26, in der dritten

18 und in der letzten 25 Monate. Dies ergibt einen statistisch signifikanten Unterschied ($p < 0,001$).

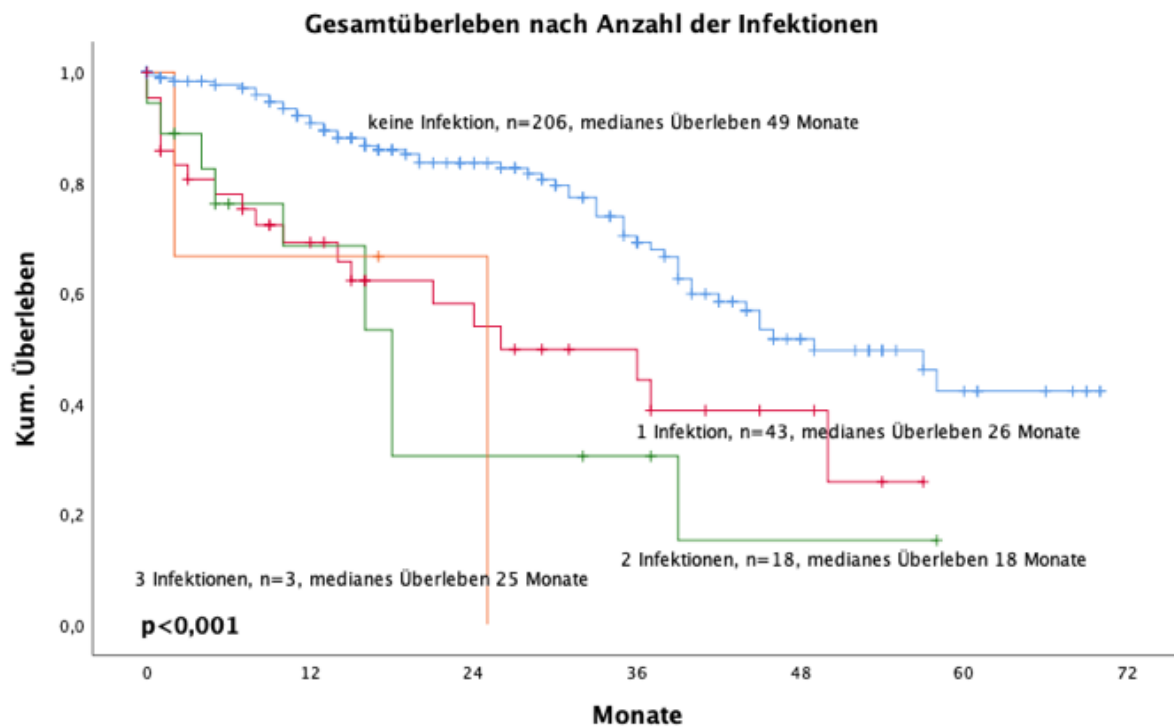


Abbildung 20: Gesamtüberleben Gesamtkollektiv nach Anzahl der Infektionen
Kum. Überleben, kumulative Überlebensrate

4.4.3 Uni- und multivariate Analyse zum Gesamtüberleben

Faktoren, die nach dem Log-Rank-Test einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben hatten, waren das Alter bei Resektion ≥ 60 Jahre ($p = 0,005$), der BMI ($p = 0,020$), das Vorliegen einer Komorbidität ($p = 0,006$), das Vorhandensein multiresistenter Erreger ($p < 0,001$), das Vorliegen einer Infektion sowie mehrerer Infektionen (p je $< 0,001$), Diabetes mellitus ($p = 0,004$), das T- und N-Stadium des Primarius ($p = 0,006$ bzw. $0,008$), die Notwendigkeit von Erythrozyten- und FFP-Konzentraten ($p = 0,021$ bzw. $0,007$), eine Resektionsdauer ≥ 272 Minuten ($p = 0,001$), eine intraabdominale Infektion ($p < 0,001$), eine Wundinfektion ($p = 0,001$),

eine postoperative Komplikation ($p = 0,003$), eine Pneumonie ($p < 0,001$), ein abdomineller Abszess ($p = 0,018$), eine postoperative Chemotherapie ($p = 0,009$) sowie der Resektionsstatus der Leberoperation ($p = 0,003$).

Um einen unabhängigen Effekt der einzelnen Variablen herauszufinden, wurde eine multivariate Analyse durchgeführt. Die dabei verbliebenen statistisch signifikanten Parameter sind in der nachstehenden Tabelle aufgeführt und werden im Folgenden noch einmal einzeln erläutert: Ein BMI ≥ 30 kg/m² war mit einem geringeren Gesamtüberleben assoziiert ($p = 0,001$, HR 2,57, 95 %-KI 1,44-4,57).

Mit fortschreitendem T-Stadium verringerte sich auch das Gesamtüberleben ($p = 0,004$, HR = 1,7, 95 %-KI 1,19-2,43), ebenso wie bei einer Infektion oder Kolonisation mit multiresistenten Erregern ($p = 0,016$, HR 2,49, 95 %-KI 1,18-5,28).

In Bezug auf infektiöse Komplikationen stellten sich eine intraabdominelle Infektion ($p < 0,001$, HR 14,17, 95 %-KI 3,82-52,57), eine Pneumonie ($p < 0,001$, HR = 20,59, 95 %-KI 5,16-82,27) sowie eine Wundinfektion ($p = 0,008$, HR 4,55, 95 %-KI 1,49-13,88) als unabhängige negative Einflussvariablen auf das Gesamtüberleben heraus. Weiter war eine FFP-Transfusion mit einem verringerten Gesamtüberleben assoziiert ($p = 0,002$, HR 2,25, 95 %-KI 1,34-3,77). Eine adjuvante Chemotherapie war positiv mit dem Gesamtüberleben assoziiert ($p = 0,002$, HR 0,40, 95 %-KI 0,23-0,71).

Tabelle 9: Uni- und multivariate Analyse zum Gesamtüberleben

| Variable | N (%) | Univariate Analyse | | Multivariate Analyse | | |
|------------|------------|---|--------|----------------------|--------|--------|
| | | 5-Jahres-Überlebensrate (%) (median in Monaten) | p-Wert | HR | 95%-KI | p-Wert |
| Geschlecht | | | 0,064 | | | |
| Männlich | 184 (68,1) | 31,4 (40) | | | | |

| | | | | |
|--|------------|-------------|-------|-----------------------------|
| weiblich | 86 (31,9) | 50,6 (n.a.) | | |
| Patientenalter zum Resektionszeitpunkt | | | 0,005 | NS |
| ≥ 60 Jahre | 160 (59,3) | 32,2 (39) | | |
| < 60 Jahre | 110 (40,7) | 44,7 (58) | | |
| BMI (Body Mass Index) | | | 0,020 | 2,57 1,44-4,57 0,001 |
| < 30 | 213 (81,3) | 41,4 (49) | | |
| ≥ 30 | 49 (18,7) | 22,9 (33) | | |
| Alkoholkonsum | | | 0,887 | |
| Ja | 41 (15,2) | 37,9 (40) | | |
| Nein | 229 (84,8) | 36,3 (46) | | |
| Nikotinkonsum | | | 0,452 | |
| Ja | 39 (14,4) | 24,6 (45) | | |
| Nein | 231 (85,6) | 38,7 (44) | | |
| Tumorlokalisation | | | 0,907 | |
| Primarius | | | | |
| Kolon | 158 (58,5) | 37,4 (40) | | |
| Rektum | 112 (41,5) | 40,2 (45) | | |
| Komorbidität | | | 0,006 | NS |
| Ja | 181 (67) | 31,7 (39) | | |
| Nein | 89 (33) | 49,3 (57) | | |
| Diabetes mellitus | | | 0,004 | NS |
| Ja | 43 (15,9) | 22,4 (37) | | |
| nein | 227 (84,1) | 39,9 (49) | | |
| Arterielle Hypertonie | | | | |
| Ja | 116 (43) | 31,8 (39) | 0,151 | |
| Nein | 154 (57) | 43,4 (49) | | |
| KHK | | | 0,103 | |
| Ja | 19 (7) | 25,4 (39) | | |
| nein | 251 (93) | 38,0 (45) | | |

| | | | | | | |
|------------------------------|------------|----------------|-------|-----|-----------|--------------|
| Pulmonale Erkrankung | | | 0,054 | | | |
| Ja | 16 (5,9) | <0,001 (35) | | | | |
| Nein | 254 (94,1) | 38,4 (45) | | | | |
| Niereninsuffizienz | | | 0,554 | | | |
| Ja | 16 (5,9) | 39,7 (40) | | | | |
| Nein | 254 (94,1) | 37,2 (45) | | | | |
| ASA-Stadium | | | 0,456 | | | |
| 1 | 6 (2,2) | 62,5 (n.a.) | | | | |
| 2 | 137 (50,7) | 34,3 (45) | | | | |
| 3 | 125 (46,3) | 39,2 (40) | | | | |
| 4 | 2 (0,7) | 50 (1) | | | | |
| T-Stadium | | | 0,006 | 1,7 | 1,19-2,43 | 0,004 |
| 0 | 1 (0,4) | 1 (n.a.) | | | | |
| 1 | 11 (4,6) | 0 (35) | | | | |
| 2 | 33 (13,9) | 59,2 (n.a.) | | | | |
| 3 | 184 (62,4) | 41,1 (49) | | | | |
| 4 | 44 (18,6) | 21 (35) | | | | |
| N-Stadium | | | 0,008 | | | NS |
| 0 | 85 (35,7) | 40,9 (45) | | | | |
| 1 | 83 (34,9) | 60 (n.a.) | | | | |
| 2 | 69 (29) | 20,2 (31) | | | | |
| 3 | 1 (0,4) | 100 (n.a.) | | | | |
| M-Stadium, n (%) | | | 0,702 | | | |
| M0 | 72 (33,5) | 34,4 (39) | | | | |
| M1 | 13 (66,5) | 38,3 (45) | | | | |
| UICC-Stadium | | | 0,926 | | | |
| 1 | 29 (11,1) | 31,6 (42) | | | | |
| 2 | 29 (11,1) | 21,3 (36) | | | | |
| 3 | 50 (19,2) | 52,3 (n.a.) | | | | |
| 4 | 153 (58,6) | 37,9 (45) | | | | |
| Anzahl der Metastasen, n (%) | | | 0,340 | | | |
| Singulär | 76 (28,7) | 45,3 (45) | | | | |

| | | | | | | |
|---|------------|-------------|--------|------|-----------|--------------|
| Multiple | 189 (71,3) | 37,4 (44) | | | | |
| Synchrone Metastasierung, n (%) | | | 0,662 | | | |
| Ja | 152 (56,3) | 36,5 (45) | | | | |
| nein | 118 (43,7) | 38,4 (44) | | | | |
| Rezidivmetastase, Leber oder extrahepatisch | | | 0,427 | | | |
| Ja | 114 (42,4) | 18,4 (44) | | | | |
| Nein | 156 (57,8) | 54,4 (49) | | | | |
| Neoadjuvante Chemotherapie | | | 0,364 | | | |
| Ja | 124 (45,9) | 42,6 (45) | | | | |
| Nein | 146 (54,1) | 35,2 (42) | | | | |
| Ausmaß der Resektion | | | 0,123 | | | |
| Major | 124 (45,9) | 35,6 (40) | | | | |
| Minor | 146 (54,1) | 40,3 (57) | | | | |
| Resektionsdauer | | | 0,001 | | | NS |
| ≤ 272 min | 125 (50,2) | 52,3 (n.a.) | | | | |
| >272 min | 124 (49,8) | 9,2 (36) | | | | |
| EK-Transfusion | | | 0,021 | | | NS |
| Ja | 58 (21,5) | 23,2 (35) | | | | |
| Nein | 212 (78,5) | 39,8 (46) | | | | |
| FFP-Transfusion | | | 0,007 | 2,25 | 1,34-3,77 | 0,002 |
| Ja | 127 (47) | 26,9 (39) | | | | |
| Nein | 143 (53) | 45,5 (58) | | | | |
| Postoperative Komplikation | | | 0,003 | | | NS |
| Ja | 129 (47,8) | 34,9 (37) | | | | |
| Nein | 141 (52,2) | 38,8 (49) | | | | |
| Multiresistente Erreger | | | <0,001 | 2,49 | 1,18-5,28 | 0,016 |
| Ja | 27 (10) | 11,6 (18) | | | | |
| nein | 243 (90) | 40,1 (46) | | | | |

| | | | | | | |
|-------------------------------------|------------|-----------|--------|-------|------------|------------------|
| Infektion | | 3-JÜR: | <0,001 | 4,29 | 1,34-13,7 | 0,014 |
| Ja | 64 (23,7) | 40,5 (49) | | | | |
| Nein | 206 (76,3) | 68,5 (24) | | | | |
| Mehrere Infektionen | | 3-JÜR: | <0,001 | 6,37 | 1,70-23,81 | 0,006 |
| Ja | 20 (7,4) | 30,1 (18) | | | | |
| Nein | 250 (92,6) | 64,3 (46) | | | | |
| Abdominelle Infektion | | 3-JÜR: | <0,001 | 14,17 | 3,82-52,57 | <0,001 |
| Ja | 43 (15,9) | 31,7 (18) | | | | |
| Nein | 227 (84,1) | 66,7 (46) | | | | |
| Pneumonie | | 3-JÜR: | <0,001 | 20,57 | 5,16-82,27 | <0,001 |
| Ja | 11 (4,1) | 17 (5) | | | | |
| Nein | 259 (95,9) | 63,8 (46) | | | | |
| HWI | | 3-JÜR: | 0,491 | | | |
| Ja | 7 (2,6) | 41,7 (26) | | | | |
| Nein | 263 (97,4) | 62,3 (45) | | | | |
| Wundinfektion | | 3-JÜR: | 0,001 | 4,55 | 1,49-13,88 | 0,008 |
| Ja | 18 (6,7) | 25,7 (16) | | | | |
| Nein | 252 (93,3) | 64,3 (45) | | | | |
| Keimnachweis im Gallensekret, n (%) | | 3-JÜR: | 0,657 | | | |
| Ja | 9 (3,3) | 76,2 (45) | | | | |
| nein | 261 (96,7) | 61,3 (39) | | | | |
| Abszess abdominal | | | 0,018 | | | NS |
| Ja | 6 (2,2) | n.a. (18) | | | | |
| Nein | 264 (97,8) | 37,8 (45) | | | | |
| Resektionsstatus | | | 0,003 | | | NS |
| R0 | 206 (78,6) | 45,5 (45) | | | | |
| R1 | 56 (21,4) | 30,6 (33) | | | | |
| Adjuvante Chemotherapie | | | 0,009 | 0,40 | 0,23-0,71 | 0,002 |
| Ja | 92 (34,2) | 39,4 (39) | | | | |
| Nein | 177 (65,8) | 39,3 (49) | | | | |

Tabelle 9: Ergebnisse der uni- (Log-Rank-Test) und multivariaten (Cox-Regression) Analyse zum Gesamtüberleben

N, Fallzahl; n.a., nicht angegeben; NS, nicht signifikant; ASA, American Society of Anesthesiologists; UICC, Union Internationale Contre le Cancer; EBL, Estimated Blood Loss; EK, Erythrozytenkonzentrat; FFP, Fresh Frozen Plasma; HWI, Harnwegsinfekt; HR, Hazard Ratio; KI, 95%iges Konfidenzintervall für die HR

4.4.4 Gesamtüberleben ohne 90-Tage-Mortalität

Um den Einfluss der Patienten, die im Zeitraum von 90 Tagen nach Operation verstorben sind, auf das Langzeitüberleben zu eliminieren, erfolgte anschließend die uni- und multivariate Analyse erneut ohne jene Patienten. Insgesamt verstarben 13 (4,8 %) der Patienten in den ersten 3 Monaten nach der Operation.

Tabelle 10: Uni- und multivariate Analyse zum Gesamtüberleben ohne 90-Tage-Mortalität

| Variable | N (%) | Univariate Analyse | | Multivariate Analyse | | |
|------------|------------|---|--------|----------------------|---------|--------|
| | | 5-Jahres-Überlebensrate (medianes Überleben in Monaten) | p-Wert | HR | 95 %-KI | p-Wert |
| N = 257 | | | | | | |
| Geschlecht | | | 0,088 | | | |
| Männlich | 174 (67,7) | 33,4 (45) | | | | |
| weiblich | 83 (32,3) | 52,6 (n.a.) | | | | |

| | | | | | | |
|---|------------|-----------|-------|------|-----------|--------------|
| Patiententalter zum Resektionszeitpunkt | | | 0,047 | 1,78 | 1,01-3,34 | 0,045 |
| ≥ 60 Jahre | 109 (42,4) | 35,2 (58) | | | | |
| < 60 Jahre | 148 (57,6) | 45,1 (40) | | | | |
| BMI | N=250 | | 0,004 | 1,83 | 1,05-3,18 | 0,033 |
| < 30 | 202 (80,8) | 43,9 (57) | | | | |
| ≥ 30 | 48 (19,2) | 23,4 (35) | | | | |
| Alkoholkonsum | | | 0,866 | | | |
| Ja | 38 (14,8) | 38,2 (42) | | | | |
| nein | 219 (55,2) | 41 (49) | | | | |
| Nikotinkonsum | | | 0,410 | | | |
| Ja | 37 (14,4) | 26 (58) | | | | |
| nein | 220 (85,6) | 40,9 (46) | | | | |
| Tumorlokalisation Primarius | | | 0,786 | | | |
| Kolon | 152 (59,1) | 39 (49) | | | | |
| Rektum | 105 (40,9) | 43,2 (46) | | | | |
| Komorbiditytät | | | 0,061 | | | |
| Ja | 168 (65,4) | 34,4 (40) | | | | |
| nein | 89 (34,6) | 49,3 (57) | | | | |
| DMII | | | 0,112 | | | |
| Ja | 37 (14,4) | 26,7 (39) | | | | |
| Nein | 220 (85,6) | 41,3 (50) | | | | |
| Arterielle Hypertonie | | | 0,338 | | | |
| Ja | 108 (42) | 34,5 (42) | | | | |
| Nein | 149 (58) | 45 (57) | | | | |
| KHK | | | 0,236 | | | |
| Ja | 17 (6,6) | 28,8 (39) | | | | |

| | | | | | |
|----------------------|------------|-----------|-------|------|------------------------|
| Nein | 240 (93,4) | 39,9 (49) | | | |
| Pulmonale Erkrankung | | | 0,158 | | |
| Ja | 14 (5,4) | 0 (35) | | | |
| Nein | 243 (94,6) | 40,4 (49) | | | |
| Niereninsuffizienz | | | 0,969 | | |
| Ja | 14 (5,4) | 46,2 (40) | | | |
| Nein | 243 (94,6) | 39,1 (46) | | | |
| ASA-Stadium | | | 0,760 | | |
| 1 | 6 (2,3) | 62,5 | | | |
| 2 | 132 (51,4) | 35,7 | | | |
| 3 | 118 (45,9) | 41,8 | | | |
| 4 | 1 (3,8) | 100 | | | |
| T-Stadium | | | 0,018 | | NS |
| 0 | 1 (0,4) | 100 | | | |
| 1 | 11 (4,3) | 0 | | | |
| 2 | 32 (12,5) | 61,1 | | | |
| 3 | 142 (55,3) | 43 | | | |
| 4 | 39 (15,2) | 24,1 | | | |
| N-Stadium | | N=226 | 0,024 | 1,53 | 1,09-2,14 0,014 |
| 0 | 82 (36,3) | 42,5 | | | |
| 1 | 80 (35,4) | 62,4 | | | |
| 2 | 63 (27,9) | 22,3 | | | |
| 3 | 1 (4,4) | 100 | | | |
| M-Stadium | | N=206 | 0,346 | | |
| M0 | 71 (34,5) | 35 (42) | | | |
| M1 | 135 (52,5) | 40,8 (45) | | | |
| UICC-Stadium | | N=248 | 0,767 | | |
| 1 | 29 (11,7) | 31,6 | | | |
| 2 | 28 (11,3) | 22,1 | | | |
| 3 | 47 (19) | 56,1 | | | |

| | | | | | |
|---|--------------|-------------|-------|------|------------------------|
| 4 | 144 (58) | 40,4 | | | |
| Anzahl der Metastasen | N=252 | | 0,254 | | |
| Singulär | 72 (28,6) | 48,1 (46) | | | |
| Multipel | 180 (71,4) | 39,5 (45) | | | |
| Synchrone Metastasierung, n (%) | | | 0,899 | | |
| Ja | 142 (55,3) | 39,2 (44) | | | |
| nein | 115 (44,7) | 39,5 (46) | | | |
| Rezidivmetastase, Leber oder extrahepatisch | | | 0,737 | | |
| Ja | 113 (44) | 30,8 (44) | | | |
| Nein | 144 (56) | 53,7 (n.a.) | | | |
| Neoadjuvante Chemotherapie | | | 0,818 | | |
| Ja | 121 (47,1) | 43,8 (45) | | | |
| Nein | 136 (52,9) | 38 (46) | | | |
| Ausmaß der Resektion | | | 0,096 | | |
| Major | 139 (54,1) | 37,7 (40) | | | |
| Minor | 118 (45,9) | 42,4 (57) | | | |
| Resektionsdauer | N=237 (92,2) | | 0,001 | 2,07 | 1,21-3,56 0,008 |
| ≤272 min | 120 (50,6) | 54,7 (n.a.) | | | |
| >272 min | 117 (49,4) | 9,8 (38) | | | |

| | | | | | | |
|---|------------|-----------|--------|------|-----------|--------------|
| EK-Trans- fusion | | | 0,232 | | | |
| Ja | 51 (19,8) | 26,8 (45) | | | | |
| Nein | 206 (80,1) | 41,1 (49) | | | | |
| FFP-Trans- fusion | | | 0,027 | | | NS |
| Ja | 118 (45,9) | 29,2 (40) | | | | |
| Nein | 139 (54,1) | 46,9 (58) | | | | |
| Postopera- tive Komplika- tion | | | 0,037 | | | NS |
| Ja | 117 (45,5) | 38,7 (39) | | | | |
| Nein | 140 (54,5) | 39,1 (57) | | | | |
| Multiresis- tente Erreger | | | <0,001 | | | NS |
| Ja | 23 (8,9) | 13,8 (18) | | | | |
| Nein | 234 (91,1) | 41,8 (50) | | | | |
| Infektion | | 3-JÜR: | 0,011 | | | NS |
| Ja | 53 (20,6) | 49,2 (36) | | | | |
| Nein | 204 (79,4) | 69,3 (49) | | | | |
| Mehrere In- fektionen | | 3-JÜR: | 0,003 | | | NS |
| Ja | 17 (6,6) | 35,5 (18) | | | | |
| Nein | 240 (93,4) | 67,3 (49) | | | | |
| Abdomi- nelle Infektion | | 3-JÜR: | 0,001 | 3,43 | 1,71-6,88 | 0,001 |
| Ja | 36 (14) | 38,1 (21) | | | | |
| nein | 221 (86) | 68,8 (49) | | | | |

| | | | | |
|-------------------------------------|---------------------|-----------|-------|----|
| Wundinfektion | | 3-JÜR: | 0,001 | NS |
| Ja | 16 (6,2) | 28,9 (16) | | |
| Nein | 241 (93,8) | 67,5 (49) | | |
| Pneumonie | | 3 -JÜR: | 0,056 | |
| Ja | 6 (2,4) | 31,3 (36) | | |
| Nein | 251 (97,6) | 66,1 (49) | | |
| HWI | | 3-JÜR: | 0,298 | |
| Ja | 7 (2,7) | 41,7 (26) | | |
| Nein | 250 (97,3) | 66 (46) | | |
| Keimnachweis im Gallensekret, n (%) | | | 0,912 | |
| Ja | 8 (3,1) | 0 (36) | | |
| nein | 249 (96,9) | 39,7 (49) | | |
| Abszess abdominal | | | 0,529 | |
| Ja | 4 (1,6) | n.a. (18) | | |
| Nein | 253 (98,4) | 39,6 (46) | | |
| Resektionsstatus | | | 0,049 | NS |
| R0 | N=249 197 (79,1) | 47,1 (46) | | |
| R1 | 52 (20,9) | 0 (33) | | |
| Adjuvante Chemotherapie | | | 0,89 | |
| Ja | N=256 92 (35,9) | 42,9 (49) | | |
| Nein | 164 (64,1) | 39,4 (40) | | |

Tabelle 10: Ergebnisse der uni- (Log-Rank-Test) und multivariaten (Cox-Regression) Analyse zum Gesamtüberleben ohne die innerhalb von 90 Tagen postoperativ verstorbenen Patienten

N, Fallzahl; n.a., nicht angegeben; NS, nicht signifikant; ASA, American Society of Anesthesiologists; UICC, Union Internationale Contre le Cancer; EBL, Estimated Blood Loss; EK, Erythrozytenkonzentrat; FFP, Fresh Frozen Plasma; HWI, Harnwegsinfekt; HR, Hazard Ratio; KI, 95%iges Konfidenzintervall für die HR

Faktoren, die in der univariaten Analyse nach dem Log-Rank-Test einen Einfluss auf das Gesamtüberleben hatten, waren das Alter zum Resektionszeitpunkt ($p = 0,047$), der BMI ($p = 0,004$), das Vorhandensein multiresistenter Erreger ($p < 0,001$), das T-Stadium ($p = 0,018$), das N-Stadium ($p = 0,024$), die Resektionsdauer ($p = 0,001$), eine FFP-Transfusion ($p = 0,027$), eine postoperative Komplikation ($p = 0,037$), das Vorliegen einer Infektion ($p = 0,011$) sowie mehrerer Infektionen ($p = 0,003$), eine abdominelle Infektion ($p = 0,001$), Wundinfektion ($p = 0,001$) sowie der Resektionsstatus ($p = 0,049$).

In der multivariaten Analyse ergaben sich folgende signifikante Parameter: ein BMI ≥ 30 kg/m² war mit einem kürzeren Gesamtüberleben assoziiert ($p = 0,033$, HR 1,83, 95 %-KI 1,05-3,18), ebenso ein Lebensalter bei Resektion von mehr als 60 Jahren ($p = 0,045$, HR 1,78, 95 %-KI 1,01-3,34), ein positives N-Stadium ($p = 0,014$, HR 1,53, 95 %-KI 1,09-2,14), eine lange Resektionsdauer ($p = 0,008$, HR 2,073, 95 %-KI 1,21-3,56) sowie eine intraabdominelle Infektion ($p = 0,001$, HR 3,43, 95 %-KI 1,71-6,88). Im Vergleich zur Gesamtkohorte fallen das T-Stadium, eine FFP-Transfusion, eine Infektion im Allgemeinen sowie das Vorliegen mehrerer Infektionen, eine Pneumonie, Wundinfektion, das Vorliegen multiresistenter Keime und eine adjuvante Chemotherapie als signifikante Variablen mit Wirkung auf das Langzeitüberleben in der multivariaten Analyse weg. Stattdessen waren ein Lebensalter über 60 Jahre, ein positives N-Stadium und eine lange Resektionsdauer von mehr als 272 Minuten mit einem verringerten Gesamtüberleben assoziiert.

4.4.5 Rezidivfreies Überleben

Im Beobachtungszeitraum kam es bei 114 (42,2 %) Patienten zum Auftreten eines Rezidivs. Dabei waren es in 64 (56 %) Fällen Rezidive in der Leber, in 50 (44 %) Fällen Rezidive an anderer Lokalisation. Von den Patienten, bei denen ein Rezidiv aufgetreten war, litten 20 (17,5 %) an einer Infektion im Rahmen des stationären Aufenthalts der Leberresektion, 94 (82,5 %) wiesen keine auf. Dies ergibt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ($p = 0,042$).

Nachfolgende Kaplan-Meier-Kurve zeigt das rezidivfreie Überleben der Gesamtkohorte. Nach 12 Monaten waren 62 % der Patienten rezidivfrei, nach 3 Jahren noch 36 % und nach 5 Jahren 33%. Das mediane rezidivfreie Überleben betrug 21 Monate.

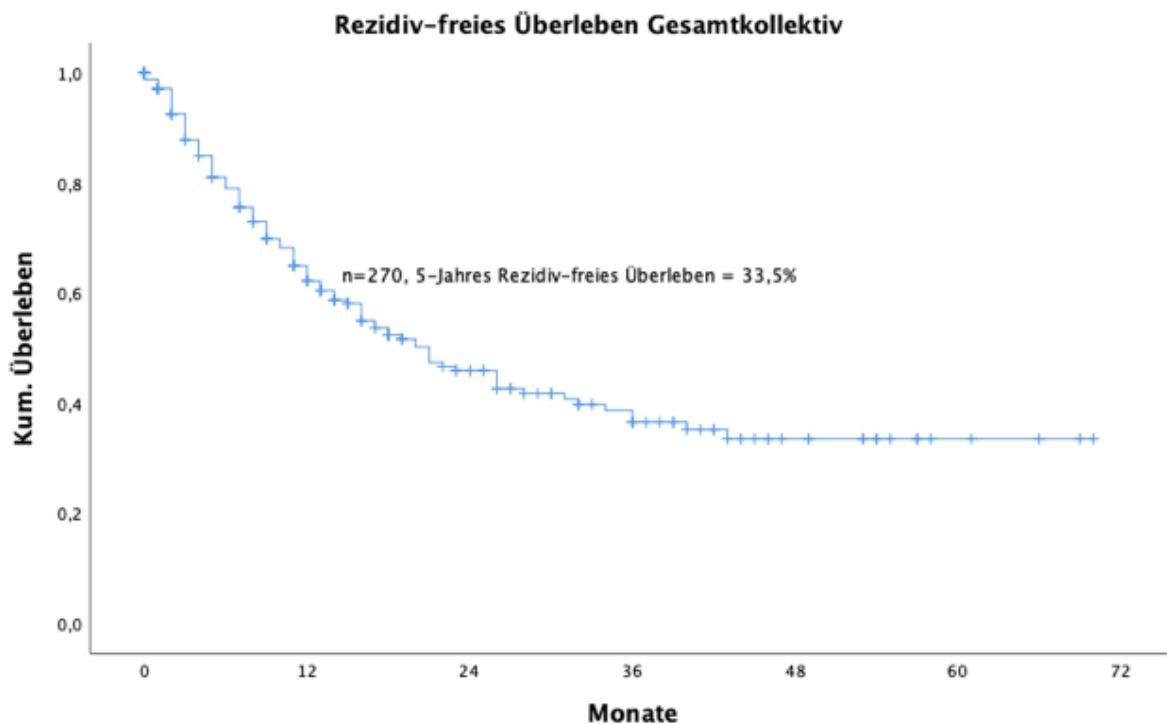


Abbildung 21: Rezidivfreies Überleben Gesamtkollektiv

Kum. Überleben, kumulative Überlebensrate

In der Infektionsgruppe waren nach einem Jahr 70 % der Patienten rezidivfrei, nach 3 Jahren 50 % und nach 58 Monaten 40 %. In der Vergleichsgruppe waren es nach einem Jahr 60 %, nach 3 Jahren 33 % und nach 5 Jahren 31 %. Das ergibt nach dem Log-Rank-Test einen p-Wert von 0,376, also keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Das mediane rezidivfreie Überleben lag in der Infektionsgruppe bei 40, in der Vergleichsgruppe bei 19 Monaten.

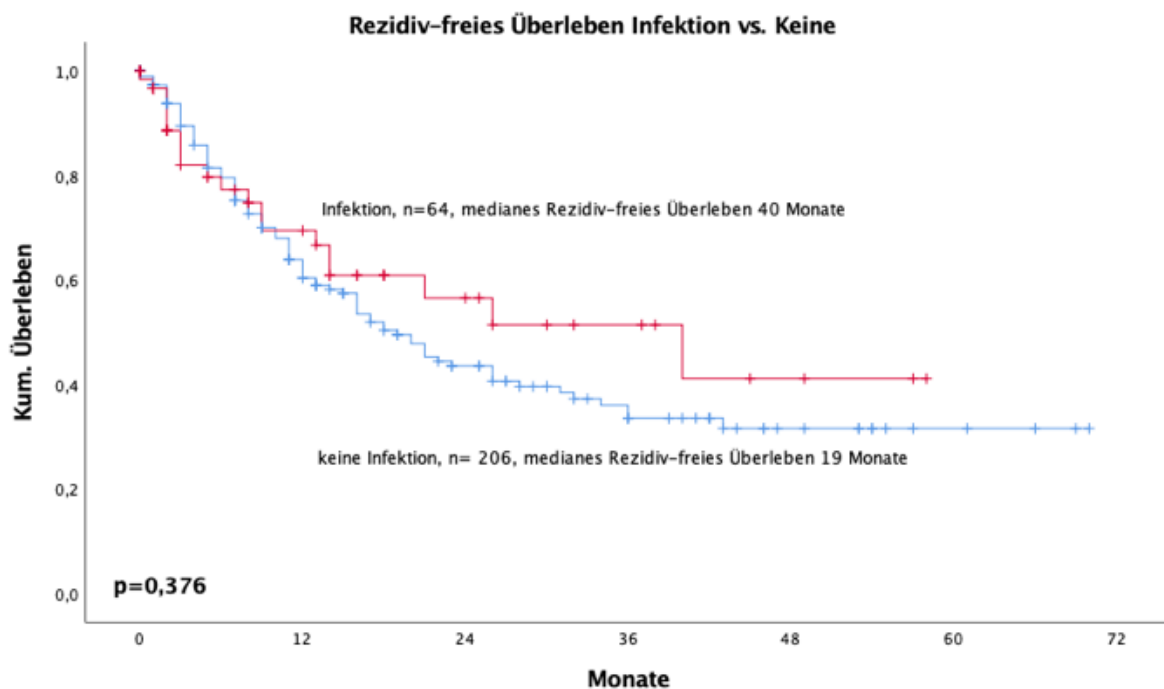


Abbildung 22: Rezidivfreies Überleben Infektion vs. keine Infektion
Kum. Überleben, kumulatives Überleben

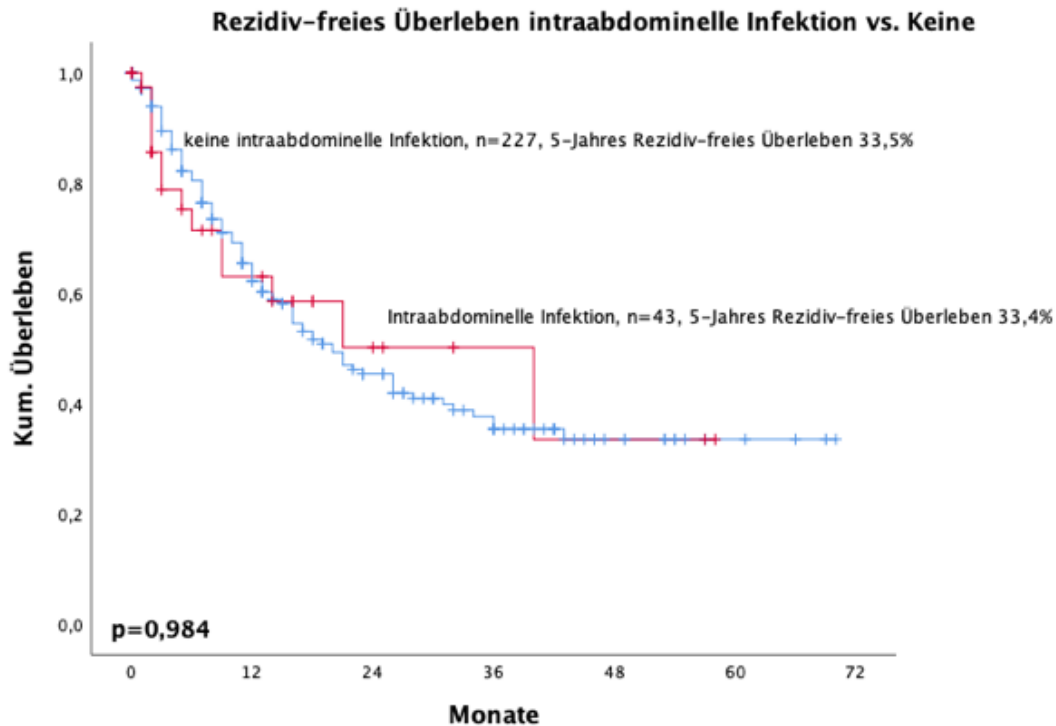


Abbildung 23: Rezidivfreies Überleben intraabdominelle Infektion vs. keine intraabdominelle Infektion

Kum. Überleben, kumulatives Überleben

In der Gruppe mit intraabdominellen Infektionen waren nach einem Jahr 58 % der Patienten rezidivfrei, nach 3 und 5 Jahren 33 %. In der Gruppe ohne intraabdominelle Infektionen waren es in den gleichen Zeiträumen 62 %, 35 % und 33 %. Damit unterschieden sich beide Gruppen in dieser Hinsicht nicht signifikant voneinander ($p = 0,984$).

Das mediane rezidivfreie Überleben lag in der Gruppe mit abdominalen Infektionen bei 40, in der Vergleichsgruppe bei 20 Monaten.

In der Gruppe mit postoperativen Komplikationen betragen das 1-,3- und 5-Jahres rezidivfreie Überleben 59 %, 40 % und 36 %. In der Vergleichsgruppe waren es 64 %, 30 % und 30 %. Dies ergab ebenso keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ($p =$

0,604). Das mediane rezidivfreie Überleben lag in der Gruppe mit postoperativen Komplikationen bei 26, in der Vergleichsgruppe bei 20 Monaten.

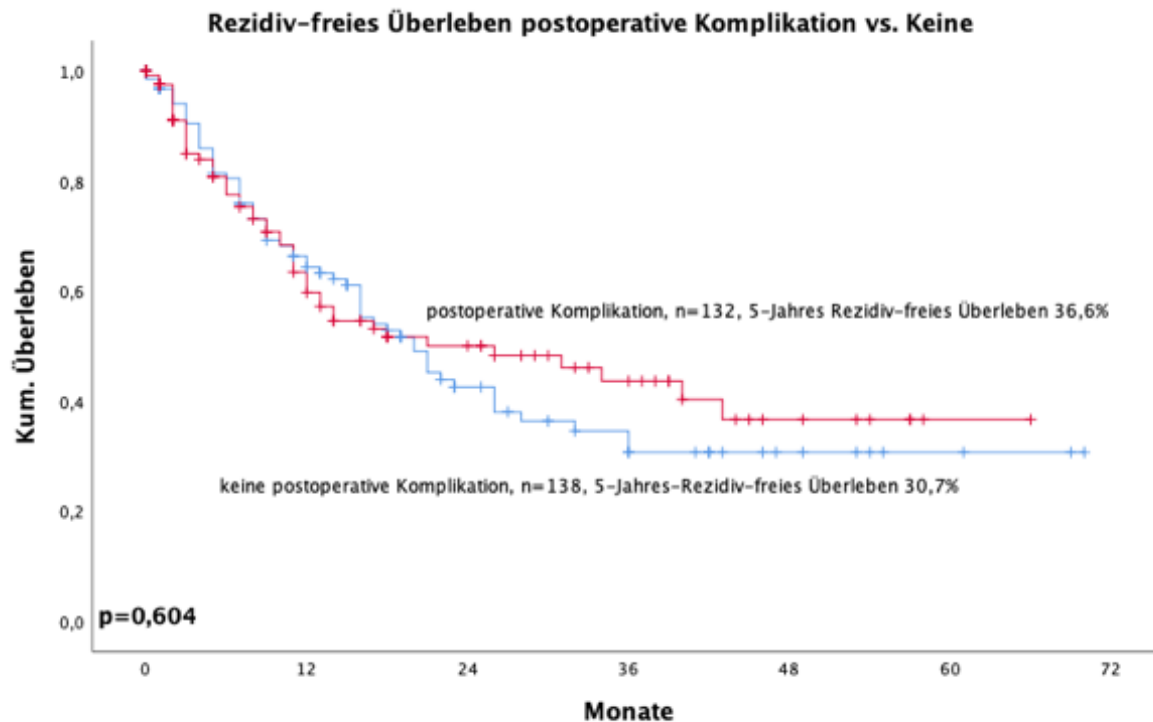


Abbildung 24: Rezidivfreies Überleben postoperative Komplikation vs. keine Komplikation
Kum. Überleben, kumulatives Überleben

In der Wundinfektionsgruppe trat bei 5 Patienten ein Rezidiv auf, in der Pneumoniegruppe lediglich bei 3 und in der HWI-Gruppe bei nur 2 Patienten. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied in Bezug auf das rezidivfreie Überleben gegenüber der Vergleichsgruppe, weder uni- noch multivariat.

4.4.6 Uni- und multivariate Analyse zum rezidivfreien Überleben

In der univariaten Analyse waren eine synchrone Metastasierung ($p = 0,029$), eine neoadjuvante ($p = 0,040$) und adjuvante Chemotherapie ($p = 0,005$), eine präoperative PVE ($p = 0,031$), eine

EK-Transfusion ($p = 0,034$) sowie eine Resektionsdauer von > 272 Minuten ($p = 0,001$) signifikant mit dem rezidivfreien Überleben assoziiert.

Nach multivariater Testung mittels Cox-Regressionsanalyse in der Rückwärts-Selektion blieben die Resektionsdauer > 272 Minuten ($p = 0,001$, HR 1,93, 95 %-KI 1,29-2,88), die neoadjuvante ($p = 0,036$, HR 1,55, 95 %-KI 1,03-2,33) und adjuvante Chemotherapie ($p = 0,015$, HR 1,64, 95 %-KI 1,09-2,45) als unabhängige Einflussgrößen auf das rezidivfreie Überleben erhalten.

In der Gruppe mit einer langen Resektionsdauer von > 272 Minuten waren nach einem Jahr 49,7 % der Patienten rezidivfrei und nach 3 Jahren 33,7 %. In der Gruppe mit kürzeren Operationsdauern waren es in den gleichen Zeiträumen 75,1 % und 44,7 %.

In der Gruppe, die eine neoadjuvante Chemotherapie erhalten hatte, waren nach einem Jahr 57,1 %, nach 3 Jahren 29,7 % und nach 5 Jahren 24,5 % der Patienten rezidivfrei. In der Vergleichsgruppe waren es in den gleichen Zeiträumen 67,4 % und 43,5 %. In Bezug auf eine adjuvante Chemotherapie waren in der Gruppe, die keine adjuvante Chemotherapie erhalten hatte, nach 12 Monaten 65 %, nach 3 Jahren 46 % und nach 5 Jahren 43 % der Patienten rezidivfrei. In der Vergleichsgruppe waren es in den gleichen Zeiträumen 57 %, 25 % und 22 %. Eine Vergleichbarkeit der Gruppen ist jedoch aufgrund der unterschiedlichen onkologischen Ausgangslage nicht gegeben.

Die folgende Tabelle veranschaulicht die Ergebnisse der uni- und multivariaten Analyse zum rezidivfreien Überleben.

Tabelle 11: Uni- und multivariate Analyse zum rezidivfreien Überleben

| Variable | N (%) | Univariate Analyse | | Multivariate Analyse | | |
|----------|-------|--|--------|----------------------|---------|--------|
| | | 3-Jahres- überlebensrate (%) (medianes Überleben in | p-Wert | HR | 95 %-KI | p-Wert |
| | | | | | | |

| | | | Mona- ten) |
|--|------------|-------------|-----------------------|
| Geschlecht | | | 0,213 |
| Männlich | 184 (68,5) | 34,4 (19) | |
| weiblich | 86 (31,5) | 41,6 (32) | |
| Patientenalter zum Resektionszeit- punkt | | | 0,964 |
| ≥ 60 Jahre | 160 (59,3) | 36,9 (22) | |
| < 60 Jahre | 110 (40,7) | 36,3 (21) | |
| BMI (Body Mass Index) | | | 0,915 |
| < 30 | 213 (81,3) | 34,6 (21) | |
| ≥ 30 | 49 (18,7) | 41 (17) | |
| Alkoholkonsum | | | 0,688 |
| Ja | 41 (15,2) | 39,2 (26) | |
| Nein | 229 (84,8) | 36,2 (20) | |
| Nikotinkonsum | | | 0,489 |
| Ja | 39 (14,4) | 36,7 (21) | |
| Nein | 231 (85,6) | 36,9 (19) | |
| Tumorlokalisation | | | 0,961 |
| Primarius | | | |
| Kolon | 158 (58,5) | 37,4 (19) | |
| Rektum | 112 (41,5) | 35,2 (23) | |
| Komorbidität | | | 0,676 |
| Ja | 181 (67) | 36,9 (21) | |
| Nein | 89 (33) | 35,6 (18) | |
| Diabetes mellitus | | | 0,519 |
| Ja | 43 (15,9) | 53,7 (n.a.) | |
| nein | 227 (84,1) | 34,8 (20) | |
| Arterielle Hyperto- nie | | | 0,481 |
| Ja | 116 (43) | 35 (16) | |
| Nein | 154 (57) | 37,5 (21) | |

| | | | |
|----------------------|------------|-------------|-------|
| KHK | | | 0,624 |
| Ja | 19 (7) | 49,9 (17) | |
| nein | 251 (93) | 35,8 (21) | |
| Pulmonale Erkrankung | | | 0,813 |
| Ja | 16 (5,9) | 0 (34) | |
| Nein | 254 (94,1) | 37 (21) | |
| Niereninsuffizienz | | | 0,119 |
| Ja | 16 (5,9) | 70,1 (20) | |
| Nein | 254 (94,1) | 35,1 (n.a.) | |
| ASA-Stadium | | | 0,476 |
| 1 | 6 (2,2) | 50 | |
| 2 | 137 (50,7) | 31,5 | |
| 3 | 125 (46,3) | 42,5 | |
| 4 | 2 (0,7) | 0 | |
| T-Stadium | | | 0,193 |
| 0 | 1 (0,4) | 100 | |
| 1 | 11 (4,6) | 44,4 | |
| 2 | 33 (13,9) | 53 | |
| 3 | 184 (62,4) | 35,7 | |
| 4 | 44 (18,6) | 24,6 | |
| N-Stadium | | | 0,508 |
| 0 | 85 (35,7) | 44,1 | |
| 1 | 83 (34,9) | 37,5 | |
| 2 | 69 (29) | 29,5 | |
| 3 | 1 (0,4) | 100 | |
| M-Stadium, n (%) | | | 0,263 |
| M0 | 72 (33,5) | 34,4 (26) | |
| M1 | 143 (66,5) | 32,9 (17) | |
| UICC-Stadium | | | 0,635 |
| 1 | 29 (11,1) | 49,5 | |
| 2 | 29 (11,1) | 30,6 | |
| 3 | 50 (19,2) | 38,5 | |
| 4 | 153 (58,6) | 33,2 | |

| | | | | | |
|---------------------------------|------------|--------------|-------|------|------------------------|
| Anzahl der Metastasen, n (%) | | 0,400 | | | |
| Singulär | 76 (28,7) | 41,7 (28) | | | |
| Multiple | 189 (71,3) | 36,2 (20) | | | |
| Synchrone Metastasierung, n (%) | | 0,029 | | | NS |
| Ja | 152 (56,3) | 30,2 (16) | | | |
| nein | 118 (43,7) | 46,6 (28) | | | |
| Neoadjuvante Chemotherapie | | 0,040 | | 1,55 | 1,03-2,33 0,036 |
| Ja | 124 (45,9) | 29,7 (16) | | | |
| Nein | 146 (54,1) | 43,5 (26) | | | |
| Ausmaß der Resektion | | | | | |
| Major | 146 (54,1) | 35,3 (16) | 0,311 | | |
| Minor | 124 (45,9) | 37,8 (21) | | | |
| Resektionsdauer, n (%) | | 0,001 | | 1,93 | 1,29-2,88 0,001 |
| ≤272 min | 125 (46,3) | 44,7 (34) | | | |
| >272 min | 145 (53,7) | 33,7 (12) | | | |
| EK-Transfusion | | 0,034 | | | NS |
| Ja | 58 (21,5) | 32,5 (11) | | | |
| Nein | 212 (78,5) | 37,6 (21) | | | |
| FFP-Transfusion | | 0,054 | | | |
| Ja | 127 (47) | 29,4 (15) | | | |
| Nein | 143 (53) | 42,8 (23) | | | |
| Postoperative Komplikation | | 0,604 | | | |
| Ja | 129 (47,8) | 43,7 (26) | | | |
| Nein | 141 (52,2) | 30,7 (20) | | | |
| Multiresistente Erreger | | 0,873 | | | |
| Ja | 27 (10) | 59 (n.a.) | | | |
| Nein | 243 (90) | 36,3 (21) | | | |
| Infektion | | 0,376 | | | |

| | | | | | |
|-------------------------------------|------------|-------------|--------------|------|------------------------|
| Ja | 64 (23,7) | 51,4 (40) | | | |
| Nein | 206 (76,3) | 33,5 (19) | | | |
| Mehrere Infektionen | | | 0,226 | | |
| Ja | 20 (7,4) | 68,4 (n.a.) | | | |
| Nein | 250 (92,6) | 34,7 (20) | | | |
| Abdominelle Infektion | | | 0,984 | | |
| Ja | 43 (15,9) | 50,2 (40) | | | |
| Nein | 227 (84,1) | 35,4 (20) | | | |
| Pneumonie | | | 0,881 | | |
| Ja | 11 (4,1) | 0 (20) | | | |
| Nein | 259 (95,9) | 36,7 (26) | | | |
| HWI | | | 0,383 | | |
| Ja | 7 (2,6) | 66,7 (n.a.) | | | |
| Nein | 263 (97,4) | 35,7 (20) | | | |
| Wundinfektion | | | 0,884 | | |
| Ja | 18 (6,7) | 52,4 (n.a.) | | | |
| Nein | 252 (93,3) | 36 (21) | | | |
| Keimnachweis im Gallensekret, n (%) | | | 0,791 | | |
| Ja | 9 (3,3) | 44,4 (13) | | | |
| Nein | 261 (96,7) | 36,2 (21) | | | |
| Resektionsstatus | | | 0,073 | | |
| R0 | 206 (78,6) | 40 (26) | | | |
| R1 | 56 (21,4) | 29,9 (14) | | | |
| Adjuvante Chemotherapie | | | 0,005 | 1,64 | 1,09-2,45 0,015 |
| Ja | 92 (34,2) | 25,1 (15) | | | |
| Nein | 177 (65,8) | 46,2 (34) | | | |

Tabelle 12: Uni- und multivariate Analyse zum rezidivfreien Überleben

N, Fallzahl; n.a., nicht angegeben; NS, Nicht Signifikant; ASA, American Society of Anesthesiologists; UICC, Union Internationale Contre le Cancer; EBL, Estimated Blood Loss; EK, Erythrozytenkonzentrat; FFP, Fresh

Frozen Plasma; HWI, Harnwegsinfekt; HR, Hazard Ratio; KI, 95%iges Konfidenzintervall für die HR

4.4.7 Rezidivfreies Überleben ohne 90-Tage-Mortalität

Anschließend erfolgte die Analyse des rezidivfreien Überlebens nach Herausrechnung der Patienten, die innerhalb von 90 Tagen nach Operation verstorben waren.

In der univariaten Analyse waren eine synchrone Metastasierung ($p = 0,032$), eine neoadjuvante ($p = 0,050$) und adjuvante Chemotherapie ($p = 0,005$), eine EK-Transfusion ($p = 0,046$) sowie eine Resektionsdauer von > 272 Minuten ($p = 0,002$) signifikant mit dem rezidivfreien Überleben assoziiert.

Nach multivariater Testung mittels Cox-Regressionsanalyse in der Rückwärts-Selektion blieben die Resektionsdauer > 272 Minuten ($p = 0,002$, HR 1,91, 95 %-KI 1,28-2,85), die neoadjuvante ($p = 0,046$, HR 1,52, 95 %-KI 1,01-2,29) und die adjuvante Chemotherapie ($p = 0,005$, HR 1,67, 95 %-KI 1,12-2,49) als unabhängige Einflussgrößen auf das rezidivfreie Überleben erhalten.

In der Gruppe mit einer langen Resektionsdauer von > 272 Minuten waren nach einem Jahr 50,1 % der Patienten rezidivfrei und nach 3 Jahren 34 %. In der Gruppe mit kürzeren Operationsdauern waren es in den gleichen Zeiträumen 75 % und 44,6 %.

In der Gruppe, die eine neoadjuvante Chemotherapie erhalten hatte, waren nach einem Jahr 57,6 %, nach 3 Jahren 30 % und nach 5 Jahren 24,7 % der Patienten rezidivfrei. In der Vergleichsgruppe waren es in den gleichen Zeiträumen 67,2 % und 43,3 %. In Bezug auf eine adjuvante Chemotherapie waren in der Gruppe, die keine adjuvante Chemotherapie erhalten hatte, nach 12 Monaten 65,8 %, nach 3 Jahren 46,5 % und nach 5 Jahren 43,4 % der Patienten rezidivfrei. In der Vergleichsgruppe waren es in den gleichen Zeiträumen 57,5 %, 25,1 % und 22,3 %. Eine Vergleichbarkeit der Gruppen ist jedoch aufgrund der unterschiedlichen onkologischen Ausgangslage nicht gegeben.

Die Herausrechnung der 90-Tage-Mortalität bewirkte demnach keine Veränderung der Einflussfaktoren auf das rezidivfreie Überleben.

Die folgende Tabelle veranschaulicht die Ergebnisse der uni- und multivariaten Analyse zum rezidivfreien Überleben ohne 90-Tage-Mortalität.

Tabelle 13: Uni- und multivariate Analyse zum rezidivfreien Überleben ohne 90-Tage-Mortalität

| Variable | N (%) | Univariate Analyse | | Multivariate Analyse | | |
|--|------------|--|--------|----------------------|---------|--------|
| | | 3-Jahres-überlebensrate (%) (medianes Überleben in Monaten) | p-Wert | HR | 95 %-KI | p-Wert |
| Geschlecht | N=257 | | 0,230 | | | |
| Männlich | 174 (67,7) | 34,6 (19) | | | | |
| weiblich | 83 (32,3) | 41,6 (32) | | | | |
| Patientenalter zum Resektionszeitpunkt | N=250 | | 0,931 | | | |
| ≥ 60 Jahre | 202 (80,8) | 36,3 (22) | | | | |
| < 60 Jahre | 48 (19,2) | 37 (21) | | | | |
| BMI (Body Mass Index) | | | 0,935 | | | |
| < 30 | 109 (42,4) | 34,7 (21) | | | | |
| ≥ 30 | 148 (57,6) | 41 (17) | | | | |
| Alkoholkonsum | | | 0,714 | | | |
| Ja | 38 (14,8) | 39 (26) | | | | |
| Nein | 219 (55,2) | 36,4 (20) | | | | |
| Nikotinkonsum | | | 0,505 | | | |
| Ja | 37 (14,4) | 36,7 (21) | | | | |
| Nein | 220 (85,6) | 37,1 (19) | | | | |

| | | | |
|-----------------------|------------|-------------|-------|
| Tumorlokalisation | | | 0,963 |
| Primarius | | | |
| Kolon | 152 (59,1) | 37,4 (19) | |
| Rektum | 105 (40,9) | 35,6 (23) | |
| Komorbidität | | | 0,652 |
| Ja | 168 (65,4) | 37,1 (21) | |
| Nein | 89 (34,6) | 35,6 (18) | |
| Diabetes mellitus | | | 0,392 |
| Ja | 37 (14,4) | 55,3 (n.a.) | |
| nein | 220 (85,6) | 34,7 (20) | |
| Arterielle Hypertonie | | | 0,527 |
| Ja | 108 (42) | 35,3 (16) | |
| Nein | 149 (58) | 37,5 (21) | |
| KHK | | | 0,641 |
| Ja | 17 (6,6) | 49,9 (17) | |
| nein | 240 (93,4) | 35,9 (21) | |
| Pulmonale Erkrankung | | | 0,834 |
| Ja | 14 (5,4) | 0 (34) | |
| Nein | 243 (94,6) | 37,1 (21) | |
| Niereninsuffizienz | | | 0,124 |
| Ja | 14 (5,4) | 70,1 (20) | |
| Nein | 243 (94,6) | 35,2 (n.a.) | |
| ASA-Stadium | | | 0,452 |
| 1 | 6 (2,3) | 50 | |
| 2 | 132 (51,4) | 31,4 | |
| 3 | 118 (45,9) | 42,9 | |
| 4 | 1 (3,8) | 0 | |

| | | | | | |
|---------------------------------|------------|-----------|--------------|------|------------------------|
| T-Stadium | | | 0,244 | | |
| 0 | 1 (0,4) | 100 | | | |
| 1 | 11 (4,3) | 44,4 | | | |
| 2 | 32 (12,5) | 53 | | | |
| 3 | 142 (55,3) | 35,6 | | | |
| 4 | 39 (15,2) | 25,4 | | | |
| N-Stadium | | N=226 | 0,552 | | |
| 0 | 82 (36,3) | 44 | | | |
| 1 | 80 (35,4) | 37,5 | | | |
| 2 | 63 (27,9) | 29,9 | | | |
| 3 | 1 (4,4) | 100 | | | |
| M-Stadium, n (%) | | N=206 | 0,284 | | |
| M0 | 71 (34,5) | 43,3 (26) | | | |
| M1 | 135 (52,5) | 33,1 (17) | | | |
| UICC-Stadium | | N=248 | 0,663 | | |
| 1 | 29 (11,7) | 49,5 | | | |
| 2 | 28 (11,3) | 30,5 | | | |
| 3 | 47 (19) | 38,3 | | | |
| 4 | 144 (58) | 33,4 | | | |
| Anzahl der Metastasen, n (%) | | N=252 | 0,322 | | |
| Singulär | 72 (28,6) | 42,4 (28) | | | |
| Multiple | 180 (71,4) | 36,1 (20) | | | |
| Synchrone Metastasierung, n (%) | | | 0,032 | | NS |
| Ja | 142 (55,3) | 30,3 (16) | | | |
| nein | 115 (44,7) | 46,5 (28) | | | |
| Neoadjuvante Chemotherapie | | | 0,050 | 1,52 | 1,01-2,29 0,046 |
| Ja | 121 (47,1) | 30 (16) | | | |
| Nein | 136 (52,9) | 43,3 (26) | | | |
| Ausmaß der Resektion | | | | | |
| Major | 139 (54,1) | 35,6 (16) | 0,344 | | |
| Minor | 118 (45,9) | 37,7 (21) | | | |

| | | | | | | |
|-------------------------------|------------|-------------|--------------|------|-----------|--------------|
| Resektionsdauer, n | N=237 | | 0,002 | 1,91 | 1,28-2,85 | 0,002 |
| (%) | (92,2) | | | | | |
| ≤ 272 min | 120 (50,6) | 44,6 (34) | | | | |
| >272 min | 117 (49,4) | 34 (13) | | | | |
| EK-Transfusion | | | 0,046 | | | |
| Ja | 51 (19,8) | 32,9 (11) | | | | |
| Nein | 206 (80,1) | 37,5 (21) | | | | |
| FFP-Transfusion | | | 0,063 | | | |
| Ja | 118 (45,9) | 29,6 (15) | | | | |
| Nein | 139 (54,1) | 42,7 (23) | | | | |
| Postoperative Komplikation | | | 0,567 | | | |
| Ja | 117 (45,5) | 43,9 (26) | | | | |
| Nein | 140 (54,5) | 30,7 (20) | | | | |
| Multiresistente Er- reger | | | 0,668 | | | |
| Ja | 23 (8,9) | 52,7 (n.a.) | | | | |
| Nein | 234 (91,1) | 36,2 (21) | | | | |
| Infektion | | | 0,316 | | | |
| Ja | 53 (20,6) | 52,1 (40) | | | | |
| Nein | 204 (79,4) | 33,5 (19) | | | | |
| Mehrere Infektio- nen | | | 0,242 | | | |
| Ja | 17 (6,6) | 67,4 (n.a.) | | | | |
| Nein | 240 (93,4) | 34,8 (20) | | | | |
| Abdominelle Infek- tion | | | 0,944 | | | |
| Ja | 36 (14) | 49,5 (21) | | | | |
| Nein | 221 (86) | 35,5 (20) | | | | |
| Abszess abdominal | | | 0,534 | | | |
| Ja | 4 (1,6) | 0 (14) | | | | |
| Nein | 253 (98,4) | 36,9 (21) | | | | |
| Wundinfektion | | | 0,924 | | | |
| Ja | 7 (2,7) | 51,7 (n.a.) | | | | |
| Nein | 250 (97,3) | 36,2 (21) | | | | |

| | | | | | | |
|-------------------------------------|---------------------|------------|--------------|------|-----------|--------------|
| Pneumonie | | | 0,726 | | | |
| Ja | 16 (6,2) | 0 (20) | | | | |
| Nein | 241 (93,8) | 36,6 (26) | | | | |
| HWI | | | 0,386 | | | |
| Ja | 6 (2,4) | 66,7 (n.a) | | | | |
| Nein | 251 (97,6) | 35,8 (20) | | | | |
| Keimnachweis im Gallensekret, n (%) | | | 0,829 | | | |
| Ja | 8 (3,1) | 43,8 (13) | | | | |
| Nein | 249 (96,9) | 36,3 (21) | | | | |
| Resektionsstatus | | | 0,096 | | | |
| R0 | N=249 197 (79,1) | 40 (26) | | | | |
| R1 | 52 (20,9) | 30,5 (14) | | | | |
| Adjuvante Chemo-therapie | | | 0,005 | 1,67 | 1,12-2,49 | 0,013 |
| Ja | N=256 92 (35,9) | 25,1 (15) | | | | |
| Nein | 164 (64,1) | 46,5 (34) | | | | |

Tabelle 12: Ergebnisse der uni- (Log-Rank-Test) und multivariaten (Cox-Regression) Analyse zum rezidivfreien Überleben ohne 90-Tage-Mortalität

N, Fallzahl; n.a., nicht angegeben; NS, Nicht Signifikant; ASA, American Society of Anesthesiologists; UICC, Union Internationale Contre le Cancer; EBL, Estimated Blood Loss; EK, Erythrozytenkonzentrat; FFP, Fresh

Frozen Plasma; HWI, Harnwegsinfekt; HR, Hazard Ratio; KI, 95%iges Konfidenzintervall für die HR

5 Diskussion

Die vorliegende Arbeit ist eine retrospektive Single-Center-Studie aus der Chirurgischen Klinik, Campus Charité Mitte und Campus Virchow – Klinikum der Charité – Universitätsmedizin Berlin zum Einfluss infektiöser perioperativer Komplikationen auf das Ergebnis nach Resektion von CRLM anhand der Daten von 270 Patienten aus den Jahren 2012 - 2017. Wir konnten deutlich zeigen, dass postoperative Infektionen im Allgemeinen ($p = 0,014$), das Vorliegen mehrerer Infektionen ($p = 0,006$), Wundinfektionen ($p = 0,008$), intraabdominelle Infektionen ($p = 0,002$) und Pneumonien ($p = 0,018$) sowie das Vorhandensein von multiresistenten Erregern (entweder im Sinne einer Kolonisation oder Infektion) ($p = 0,036$) mit einem verkürzten Gesamtüberleben assoziiert sind. Nach Herausrechnung der 90-Tage-Mortalität konnte der signifikante Effekt nur für die intraabdominellen Infektionen erhalten bleiben. Auf das rezidivfreie Überleben fand sich kein Einfluss dieser Variablen.

Es werden die wesentlichen Ergebnisse unserer Studie erörtert und mit relevanten anderen Arbeiten verglichen. Zunächst werden die allgemeinen Patientencharakteristika vor dem Hintergrund der Literatur diskutiert und im Anschluss das Hauptthema der Arbeit genauer betrachtet.

Die zu vergleichenden Studien sind retrospektive Single- oder Multicenter-Kohortenstudien der letzten 15 Jahre, die den Einfluss von entweder allgemeinen oder speziell infektiösen postoperativen Komplikationen oder tumorspezifischer und biochemischer Faktoren auf das Ergebnis nach Resektion von CRLM untersucht haben. Endpunkte waren dabei das Gesamt- und meist auch das rezidivfreie Überleben. Zwei Metaanalysen (46, 49) und eine Propensity Score Matching-Analyse, die die wesentlichen Vergleichsstudien dieser Arbeit beinhalten, wurden zum Erhalt einer besseren Übersicht herangezogen (27). Die Methoden und die statistische Auswertung der Daten in den anderen Studien stimmten mit unserer Studie überein.

5.1 Demographische Variablen

5.1.1 Geschlecht

Unser Patientenkollektiv war mit einem Verhältnis von 2,7:1 vorwiegend männlich. Diese Tendenz spiegelt sich stark in sämtlichen Vergleichsstudien (46) und schwach in den aktuellsten Daten des RKIs und des Zentrums für Krebsregisterdaten wieder. Bei den Daten des Krebsregisters zeigte sich bei den Neuerkrankungen ein Verhältnis von 1,2 (männlich) zu 1 (weiblich) (50). Unsere Vergleichsgruppen unterschieden sich hier nicht voneinander, und auch auf die Outcome-Parameter Gesamt- und rezidivfreies Überleben ließ sich statistisch kein Einfluss des Geschlechts detektieren. Bei Pang et al. hingegen war das männliche Geschlecht mit einem geringeren Gesamt- und rezidivfreien Überleben verbunden (43), bei Vigano et al. mit einem reduzierten 10-Jahres-Überleben (51). Eine mögliche Erklärung hierfür könnte sein, dass Männer tendenziell mehr Risikofaktoren für das kolorektale Karzinom aufweisen als Frauen und sich später in medizinische Untersuchung begeben, was zum schlechteren Outcome in oben genannten Studien führt (52). In anderen Studien ähnlicher Art war kein Einfluss des Geschlechts auf das Überleben festzustellen (25, 53).

5.1.2 Alter

Das mediane Alter zum Zeitpunkt der Operation lag in unserer Kohorte bei 64 Jahren, bei den Männern bei 62,5, bei den Frauen bei 64 Jahren. Damit entspricht das Alter dem Alter der meisten Vergleichsstudien (25, 27, 47, 54, 55) und liegt deutlich vor dem mittleren Erkrankungsalter, bezogen auf das kolorektale Karzinom, in Deutschland im Jahr 2014. Dies lag für Männer bei 72 und für Frauen bei 75 Jahren (50). Schepers et al. hatten in ihrer Studie ein Alter > 60 Jahre als Einflussfaktor auf die Entstehung einer infektiösen Komplikation detektiert (56), und auch in unserer Kohorte hatte ein Alter von ≥ 60 Jahren zum Zeitpunkt der Resektion einen signifikanten Einfluss auf die Entstehung einer Infektion. Wydra et al. stellten in ihrer Studie an 440 Patienten nach Resektion eines kolorektalen Karzinoms hingegen fest, dass das Alter selbst keinen Risikofaktor für die Entstehung postoperativer Komplikationen und damit einem

schlechteren Outcome darstellt (57). Ein Alter ≥ 60 Jahre zum Zeitpunkt der Operation war in unserer Kohorte in der univariaten Analyse sowie nach Herausrechnung der 90-Tage-Mortalität multivariat mit einem verringerten Gesamtüberleben verbunden. Letzteres entspricht den Ergebnissen der Studie von Hui-Shan Lin et al. aus Australien, die anhand der Daten von Patienten, die bei Operation 75 Jahre und älter waren, einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer altersbedingten Gebrechlichkeit (Frailty) und einem erhöhten Auftreten postoperativer Komplikationen und Mortalität sowie einer verlängerten Krankenhausverweildauer feststellen konnten (58). „Frailty“ wurde von Linda Fried et al. als ein komplexes Syndrom aus Abnahme der Körpermasse sowie des Aktivitätsniveaus, Erschöpfung und Gangunsicherheit beschrieben (59). Dabei zeigte sich eine Zunahme der Mortalität mit zunehmender Anzahl der Komponenten. In zahlreichen Vergleichsstudien erreichte das Alter keine statistische Signifikanz in Bezug auf das Überleben bzw. wurde nicht gesondert untersucht (25, 27, 47, 54, 60, 61).

Auf das rezidivfreie Überleben ergab sich auch in unserer Studie kein signifikanter Effekt eines höheren Lebensalters, wohlgleich die damit verbundenen immunologischen Veränderungen dies vermuten ließen. Diese werden unter 6.5.2 erläutert.

5.1.3 BMI

Der mediane BMI lag mit $25,1 \text{ kg/m}^2$ knapp im Bereich des Übergewichts und war damit ungefähr gleich hoch wie in der Studie von Memeo et al. (27) und etwas niedriger als in der Studie von Fukami et al. (47). 18 % unserer Patienten hatten mit einem BMI ≥ 30 eine manifeste Adipositas. Es zeigte sich in der multivariaten Analyse, auch nach Herausrechnung der 90-Tage-Mortalität, ein signifikanter Effekt eines BMI ≥ 30 auf das Gesamtüberleben. In anderen Studien wurde teilweise nur der mediane BMI angegeben oder der Cut-off bei 25 kg/m^2 gezogen, sodass kein genauer Vergleich möglich war, oder es fanden sich keine Angaben (55, 60, 61).

Übergewicht stellt einen klaren Risikofaktor für die Entstehung eines kolorektalen Karzinoms dar, neben Tabak-, Alkoholkonsum, Bewegungsmangel, hohem Verzehr von Fleisch- und Wurstwaren sowie genetischen Faktoren und chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (5, 62). So sind laut World Cancer Research Fund (WCRF) mindestens 10 Krebsarten, darunter

Ovarial-, Endometrium-, Pankreas- und Darmkrebs, mit Übergewicht assoziiert (62). In der Literatur finden sich jedoch widersprüchliche Angaben zur Auswirkung von Übergewicht auf das Überleben bei Krebserkrankungen. So konnten Amptoulach et al. in ihrer Studie mit Patienten, die aufgrund von CRLM operiert wurden, einen protektiven Effekt von Übergewicht auf das Überleben feststellen, ebenso wie Schlesinger et al. in ihrer Studie und Metaanalyse an Darmkrebspatienten (63, 64). Andere Arbeiten fanden keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben oder das Entstehen einer infektiösen Komplikation (24, 25, 27).

Es existiert das sogenannte „Adipositas-Paradoxon“ (obesity paradox), welches besagt, dass ein BMI oberhalb des Normbereiches mit einem positiven Einfluss auf das Überleben assoziiert ist (65). Neueste Studien betonen jedoch die irreführende Bezeichnung und fordern eine genauere Analyse des BMI hinsichtlich der Zusammensetzung des Körpergewichts, da der pauschale Wert keine Aussage über die Verteilung von Muskelmasse und Fett erlaubt (66, 67).

5.1.4 Komorbiditäten

Bei 66 % der Patienten in unserer Studienpopulation lag mindestens eine Komorbidität vor, der größte Anteil der Patienten wies einen ASA-Score von 2 (50,3 %) und 3 (46,5 %) auf. Die Studie von Farid et al. an 705 Patienten aus England zeigte eine ähnliche Verteilung (61). In den jeweiligen Infektions-Subgruppen lagen signifikant mehr Komorbiditäten vor als in den Vergleichsgruppen. So hatten Patienten mit einer Pneumonie häufiger einen Diabetes mellitus, eine arterielle Hypertonie oder eine KHK als Patienten ohne Pneumonie.

In Hinblick auf das Gesamtüberleben zeigte sich für das Vorliegen einer Komorbidität allgemein in der multivariaten Analyse ein signifikanter negativer Effekt. Einzeln betrachtet erreichte keine einzelne Komorbidität statistische Relevanz, sodass wohl das Zusammenspiel der Erkrankungen ausschlaggebend war.

Alkohol- und Nikotinkonsum hatten in unserer Studie keinen Einfluss auf das Überleben oder die Entstehung einer infektiösen Komplikation und unterschieden sich auch in den Subgruppen nicht signifikant voneinander. Wohlgleich diese Faktoren einen Risikofaktor für das kolorektale Karzinom darstellen, wurden sie in der Literatur nicht gesondert als mögliche die Prognose beeinflussende Faktoren aufgeführt (46).

5.2 Tumor- und resektionsspezifische Variablen mit Einfluss auf das Outcome

Im Folgenden wird auf die Faktoren eingegangen, die in unserer Studie einen signifikanten Einfluss auf das Gesamt- und/oder rezidivfreie Überleben zeigten oder die sich erheblich von der Literatur unterschieden.

5.2.1 T-Stadium

In der vorliegenden Arbeit ergab sich ein signifikanter Effekt eines hohen T-Stadiums auf die Gesamtüberlebensdauer. Nach Abzug der 90-Tage-Mortalität entfiel dieser jedoch. Der Hauptanteil des T-Stadiums des Primarius bewegte sich in unserer Studienpopulation mit 62 % im Stadium T3. Dies zeigte sich ebenfalls im Kollektiv von Mavros et al. aus den USA (54). Die TNM-Klassifikation dient der Einschätzung der Krankheitsprognose und der Auswahl der geeigneten Therapie (68). Ein höheres T-Stadium bedeutet eine fortgeschrittene Tumordinfiltrationstiefe und damit ein progredientes Tumorwachstum, wodurch der negative Einfluss auf das Überleben erklärt wird. In der Vergleichskohorte von Mavros et al. war dieser Zusammenhang allerdings nicht feststellbar, da andere tumorspezifische Parameter möglicherweise relevanter waren (54).

5.2.2 N-Stadium

Bei Mavros et al. zeigte sich dieser Effekt hingegen für ein positives N-Stadium (Lymphknotenbefall), wie auch in der Studie von Laurent et al. (53). Auch in unserer Studie fand sich ein signifikanter Effekt in der univariaten Überlebenszeitanalyse sowie nach Herausrechnung der 90-Tage-Mortalität auch in der multivariaten.

Fong et al. haben Ende der 90er Jahre einen Score entwickelt, der die Prognose des Patienten bei Lebermetastasierung abschätzen soll und auch heute noch als einer der gebräuchlichsten Vorhersagemodelle gilt (69). Dazu zählen ein Lymphknoten-positiver Primärtumor, ein krankheitsfreier Zeitraum zwischen Primärtumorresektion und Nachweis einer Lebermetastase < 12 Monate, mehr als eine Lebermetastase, eine Größe einer Metastase über 5 cm, das Vorliegen einer extrahepatischen Metastasierung und ein erhöhtes präoperatives CEA > 200 ng/ml (70).

Aufgrund ungenügender Datenlage konnte der CEA-Wert in unserer Studie nicht zum Vergleich herangezogen werden. Außerdem muss darauf hingewiesen werden, dass dieser Score nun 20 Jahre alt ist und die Fortschritte der multimodalen Therapie die genannten Faktoren in ein neues Licht rücken, sodass ihre Bedeutung sich verändert (70).

Kim et al. konnten in ihrer retrospektiven Studie mit 77 Patienten, die sich aufgrund von linksseitig lokalisierten Pankreaskarzinomen einer totalen Pankreatektomie unterziehen mussten, feststellen, dass das Vorliegen von mehr als zwei Lymphknotenmetastasen mit einem signifikant reduzierten Gesamt- und rezidivfreien Überleben einhergeht. Das krankheitsfreie Überleben ähnelte sogar dem derjenigen Patienten, die nicht operiert worden waren (71).

5.2.3 Anzahl der Lebermetastasen

Die Anzahl der Lebermetastasen zeigte in unserer Kohorte keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben. Lediglich in der deskriptiven Statistik kam in der Pneumoniegruppe signifikant öfter eine singuläre Metastase vor als in der Vergleichsgruppe ($p = 0,015$). Insgesamt wiesen in unserer Kohorte wesentlich mehr Patienten multiple als singuläre Lebermetastasen auf (71 % vs. 28 %). In einigen ähnlichen Arbeiten wurden multiple Lebermetastasen (43, 51, 53, 55, 72) und eine synchrone Metastasierung (51) als negativ auf Gesamt- und rezidivfreies Überleben wirkende Faktoren detektiert. Die Übermittlung komplizierter Fälle an ein spezialisiertes Zentrum einer Uniklinik, die damit einhergehenden Fortschritte der neoadjuvanten Therapie und der Resektionsverfahren könnten eine Erklärung dafür sein, dass eine ausgedehnte Metastasierung nicht zwangsläufig mit einem schlechteren Outcome assoziiert sein muss (73).

5.2.4 Synchrone Metastasierung

Eine synchrone Metastasierung zeigte zwar in der univariaten Analyse einen signifikanten negativen Effekt in Hinblick auf das rezidivfreie Überleben, wurde in der multivariaten jedoch eliminiert. Im Review von Kanas et al. war das Überleben länger, wenn eine metachrone Metastasierung vorlag (72). Der unter 6.2.3 genannte Grund könnte auch in diesem Fall ursächlich sein.

Da die Fortschritte der multimodalen Therapie und des perioperativen Managements als Ursache für das verbesserte, wenn auch weiter eher schlechte Outcome von Patienten mit CRLM angeführt werden (49), wird im Folgenden auf Faktoren eingegangen, die eine Wirkung auf das Überleben erzielten.

5.2.5 Bluttransfusion

In unserer Studie waren sowohl die Transfusion von Erythrozyten- als auch Plasmakonzentraten in der univariaten Analyse mit einem signifikanten negativen Einfluss auf das Gesamt- und das rezidivfreie Überleben assoziiert. Multivariat konnte ein signifikanter Einfluss einer FFP-Transfusion auf das Gesamtüberleben bestätigt werden, der jedoch nach Herausrechnung der 90-Tage-Mortalität nicht erhalten werden konnte. Pandey und Vyas führten in ihrer Arbeit zu FFP-Transfusionen die transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz (transfusion related acute lung injury, „TRALI“), Volumenüberladung (circulatory overload, „TACO“) und allergische Reaktionen als häufigste fatale Komplikationen auf (74). Bei Tanaka et al. (55) und Farid et al. (55) wurden in der Infektionsgruppe signifikant mehr Blutprodukte verabreicht. Amato et. al haben in ihrer Metaanalyse 36 Studien analysiert, welche eine Operation aufgrund eines kolorektalen Karzinoms in kurativer Absicht und die Verabreichung von Bluttransfusionen beinhalteten. Dabei haben sie einen Zusammenhang zwischen der perioperativen Verabreichung von Erythrozytenkonzentraten und einem erhöhten Rezidivrisiko kolorektaler Karzinome festgestellt (75). Diese Beobachtung machten auch Xu et al., die sich mit dem Einfluss von Blutkonserven auf das Rezidivrisiko des Magenkarzinoms beschäftigten (76). Dabei könnten unter anderem immunologische Zusammenhänge eine ursächliche Rolle spielen (77). Buchner et al. haben in ihrer aktuellen Studie an Patienten nach Zystektomie bei Urothelkarzinom festgestellt, dass Bluttransfusionen mit einem schlechteren krankheitsspezifischen Überleben verbunden sind. Die „transfusion-related immunomodulation“ (TRIM) ist unter anderem gekennzeichnet durch die Suppression von zytotoxischen T-Zellen, die Produktion von immunsupprimierenden Zytokinen und die Inhibition von IL-2, welches wiederum für die Proliferation von zytotoxischen Zellen verantwortlich ist. (77). Die genauen zugrundeliegenden Mechanismen sind jedoch nicht vollständig geklärt (75). Xu et al. haben ebenfalls in ihrer Studie an 234 Patienten nach Gastrektomie bei Magenkarzinom einen signifikanten negativen

Einfluss einer perioperativen Verabreichung von Transfusionen auf das rezidivfreie Überleben verzeichnen können (76). Patel et al. konnten in ihrer Studie an 7189 Patienten mit kolorektalem Karzinom ein verringertes krebsspezifisches sowie Gesamtüberleben nach perioperativer Bluttransfusion feststellen (78). Dieser Beobachtung sowie den Ergebnissen unserer Studie widerspricht die Arbeitsgruppe um Mörner et al. aus Schweden, die in ihrer Untersuchung an 496 Patienten, die aufgrund eines kolorektalen Karzinoms operiert wurden, keinen signifikanten Zusammenhang zwischen perioperativer Bluttransfusion und dem Überleben feststellen konnten (79). Es seien vielmehr die Grunderkrankung und eine damit einhergehende präoperative Anämie, die die Wahrscheinlichkeit einer perioperativen Bluttransfusion erhöht, als Risikofaktoren einer erhöhten postoperativen Mortalität anzusehen (79, 80). Eine schlussendliche Klärung, ob eine Bluttransfusion ursächlich oder nur ein Surrogatparameter für eine Anämie, Gerinnungsstörung oder eine komplizierte Operation ist, kann auf Grundlage der vorhandenen Daten nicht vorgenommen werden.

5.2.6 Chemotherapie

Eine adjuvante Chemotherapie wurde in unserer Studie bei ca. einem Drittel der Patienten durchgeführt. Sie war mit einem protektiven Effekt auf das Gesamtüberleben, welcher nach Abzug der 90-Tage-Mortalität wegfiel, und einem kürzeren rezidivfreien Überleben assoziiert. Ein kausaler Zusammenhang kann hieraus jedoch nicht abgeleitet werden, da die Notwendigkeit einer adjuvanten Chemotherapie ein entsprechendes onkologisches Risiko voraussetzt. Eine Propensity-Score-Matching-Analyse wäre notwendig, um gleiche Voraussetzungen der zu vergleichenden Gruppen zu gewährleisten. Die beobachtete Verbesserung des Gesamtüberlebens stimmt mit den Beobachtungen ähnlicher Studien von Parks et al. und Figueras et al. aus den späten 90er Jahren überein, die die Wirkung einer 5-FU-basierten Chemotherapie auf das Outcome nach Resektion von CRLM untersucht haben, und wird durch die Metaanalyse von Brandi et al. bestätigt. Sie stellten in der multivariaten Analyse eine positive Wirkung auf das Gesamtüberleben fest (81-83). Der zunehmend standardisierte Einsatz einer neo- und adjuvanten Chemotherapie und die Änderung des Therapieregimes von einem 5-FU-basierten Schema vor dem Jahr 2000 zu einer kombinierten Therapie aus 5-FU, Irinotecan und Oxaliplatin (FOLFOX, FOLFIRI oder FOLFORINOX) haben zu einer Verbesserung der Operabilität der

Patienten und der Prognose nach Resektion von CRLM beigetragen (13, 84). Durch die toxische Wirkung auf proliferierende Zellen ist die Verbesserung des Überlebens durch Hemmung einer Tumorproliferation nachvollziehbar. Gleichzeitig konnten Studien eine höhere Inzidenz von Chemotherapie-assoziierten Nebenwirkungen, insbesondere der Myelosuppression, mit zunehmendem Lebensalter feststellen (85, 86). Dies ist unter anderem durch eine verringerte Stammzellreserve sowie eine erhöhte Rate an chronischen Erkrankungen und einer Anämie begründet, die aufgrund eines veränderten Medikamentenverteilungsvolumens selbst schon einen Risikofaktor für Myelotoxizität darstellt (87). Die negative Assoziation mit dem rezidivfreien Überleben in unserer Studie entspricht nicht der Datenlage (83, 88, 89) und muss als Bias gewertet werden, da Patienten, die eine adjuvante Chemotherapie erhalten haben, ein fortgeschritteneres Tumorleiden hatten. Jedoch ist auch eine Erklärung über die Chemotherapie-induzierten Nebenwirkungen denkbar. So konnten Karagiannis et al. im menschlichen Xenotransplantatmodell am Beispiel des Mammakarzinoms feststellen, dass die dabei üblichen Chemotherapeutika Paclitaxel, Cyclophosphamid und Doxorubicin eine Tumorinvasion in kleine Blutgefäße induzieren können, was als „tumor microenvironment of metastasis“, kurz TMEM, bezeichnet wird. Dadurch werde die Anzahl an zirkulierenden Tumorzellen und das Risiko der Entstehung von Lungenmetastasen erhöht (90).

In der Infektionsgruppe und der Wundinfektionsgruppe unserer Studie wurde signifikant seltener eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt als in der jeweiligen Vergleichsgruppe. Infektionen im Allgemeinen sowie Wundinfektionen zeigten in der Überlebenszeitanalyse einen signifikanten Effekt auf das Gesamtüberleben.

5.3 Postoperative Komplikationen

In den meisten Studien ähnlicher Art wurde allgemein auf den Einfluss postoperativer Komplikationen auf das Überleben eingegangen und nicht genauer in infektiöse und nicht-infektiöse unterschieden. Komplikationen reichten in unserer Studie sowie in den Vergleichsstudien von Wundheilungsstörungen über Leberversagen und Herzrhythmusstörungen bis hin zur respiratorischen Insuffizienz.

Die Einteilung der Komplikationen erfolgte analog der gebräuchlichen modifizierten Clavien-Dindo-Klassifikation (48), wobei Komplikationen vom Grad 3 oder mehr als „major“ bezeichnet wurden. Diese benötigen eine chirurgische, endoskopische oder radiologische Intervention, während Komplikationen von Grad 1 keiner Behandlung bedürfen und Grad 2-Komplikationen rein medikamentös therapiert werden können. Ein Grad 4 bedeutet eine lebensbedrohliche Erkrankung, die eine intensivmedizinische Therapie notwendig macht, und Grad 5 den Tod des Patienten (48). Postoperative Komplikationen, egal welcher Natur, führten in unserer Studie in der univariaten Analyse zu einer signifikanten Reduktion des Gesamtüberlebens, nicht jedoch des rezidivfreien Überlebens, schieden multivariat jedoch aus. In der Literatur wurde vorrangig ein signifikanter Einfluss auf das Gesamtüberleben auch in der multivariaten Analyse bestätigt (51, 53-55, 61).

Durch einen komplizierten postoperativen Verlauf wird der Organismus einem massiven Stress ausgesetzt, es werden inflammatorische Zytokine, u.a. TNF- α , IL-8 und -6 ausgeschüttet, die ihrerseits die Funktion der T- und NK-Zellen beeinträchtigen. Langfristig kommt es zur Immunsuppression. Eine durch diesen Zustand begünstigte zusätzliche nosokomiale Infektion kann außerdem enorm zur Erhöhung des Mortalitätsrisikos beitragen, und auch das Tumorwachstum und Rezidivrisiko wird gefördert (28, 31). So konnte für chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED) gezeigt werden, dass die Mechanismen und Mediatoren der Entzündungsprozesse, wie TNF- α , IIS-1, 6, 12, 22 und 23, denen der Krebsentstehung ähneln (91, 92). Auch die erhöhte Expression von proinflammatorischen Genen, die zum Beispiel die Cyclooxygenase 2 (COX-2) und der Stickstoffoxidsynthase 2 (NOS-2) codieren, was sowohl bei CED als auch beim Darmkrebs beobachtet wird, weist auf eine ähnliche Pathogenese hin. Überdies setzen Makrophagen und neutrophile Granulozyten bei der Phagozytose reaktive Sauerstoffspezies frei. Es wird vermutet, dass die auf diese beiden Weisen produzierten freien Sauerstoff- und Stickstoffradikale die Karzinogenese fördern, indem sie Schädigungen der DNA verursachen und Mutationen begünstigen (32, 93).

Die Tatsache, dass chronische Entzündungen die Krebsentstehung begünstigen, wird auch dadurch bekräftigt, dass nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR/NSAID) wie beispielweise Acetylsalicylsäure (ASS) oder Ibuprofen eine protektive Wirkung hinsichtlich der Entstehung eines kolorektalen Karzinoms gezeigt haben (92). Dennoch wird es zur Prävention aufgrund der zahlreichen Nebenwirkungen, insbesondere wegen des hohen Risikos der gastrointestinalen Blutungen, nicht empfohlen (94).

5.4 Infektiöse Komplikationen

Hauptziel der vorliegenden Arbeit ist es, den Einfluss infektiöser postoperativer Komplikationen auf das Ergebnis nach Resektion von CRLM darzustellen. In unserer Studie kam es in 23,4 % der Fälle zum Auftreten einer infektiösen Komplikation. In 7,4 % der Fälle lagen mindestens zwei Infektionen vor. Wir bezogen das Vorliegen einer intraabdominellen Infektion, darunter nachgewiesene Keime in der Gallenflüssigkeit, sowie einer Wundinfektion, einer Harnwegsinfektion und einer Pneumonie und damit die häufigsten nosokomialen Infektionen in die Auswertung ein. Eine klinische und/oder radiologische Diagnose war hier richtungsweisend, eine mikrobiologische Diagnostik nicht zwingend immer gegeben. Wir zogen damit die gleichen Kriterien einer Infektion heran wie Memeo et al., die eine multizentrische Propensity-Score-Matching-Analyse durchgeführt haben (27), und ähnelten in unserem Vorgehen Farid et al. (61) und Neal et al. (95), die intraabdominelle, Wundinfektionen und respiratorische Infektionen miteinbezogen, Harnwegsinfekte jedoch nicht berücksichtigt haben. Wir unterschieden uns von den Single-Center-Studien von Fukami et al. (47) und Haruki et al. (25), die ausschließlich die Surgical Site Infections (SSIs), d.h. Infektionen, die entweder die Naht oder tiefere Gewebeschichten im Bereich des Operationsgebietes betreffen und bis zu 30 Tage nach der Operation auftreten (96), untersucht haben. Farid et al. schlossen alle Patienten, die 30 Tage nach Operation verstorben waren, aus. Fukami et al. haben all jene Patienten ausgeschlossen, die synchron an Darm und Leber operiert wurden, da kolorektale Chirurgie selber eine konfundierende Variable für die Entstehung dieser Infektionen sei. Der prozentuale Anteil an infektiösen Komplikationen war in unserer Kohorte höher als in der Arbeit von Memeo et al. (23,4 % vs. 14 %) und höher als in den anderen Vergleichsstudien (6,4 -17,8 %) (25, 27, 47, 61). Dies könnte unter anderen auch dadurch begründet sein, dass unsere Datenerhebung eher detaillierter zugunsten einer infektiösen Komplikation ausfiel, sodass auch klinisch vermeintlich weniger relevante Infekte, vor allem Wund- und Harnwegsinfekte, Berücksichtigung fanden.

Postoperative Infektionen allgemein sowie das Vorliegen mehrerer Infektionen führten in unserer Studie in der multivariaten Analyse zu einer Verkürzung des Gesamtüberlebens ($p = 0,014$ bzw. $0,006$). Der signifikante Effekt konnte in unserer Arbeit in der multivariaten Analyse für Pneumonien, intraabdominelle Infektionen und Wundinfektionen bestätigt werden. Nach Herausrechnung der 90-Tage-Mortalität blieben lediglich intraabdominelle Infektionen als

signifikanter Einflussfaktor auf das Langzeitüberleben erhalten. Für Harnwegsinfekte fand sich kein Effekt auf das Überleben. Eine infektiöse Komplikation wirkte sich nicht auf das rezidivfreie Überleben aus.

Die 1- und 3-Jahres-Überlebensraten betragen in der Infektionsgruppe 71 % und 40 % (zum Vergleich 90 % und 68 % in der Nicht-Infektionsgruppe). Bei Memeo et al. betragen die Raten 92 % und 66 % in der Infektions- und 94 % und 81 % in der Nicht-Infektionsgruppe (27). In der Studie von Farid et al. betrug die 3-Jahres-Überlebensrate in der Komplikationsgruppe 44% und der Vergleichsgruppe 56 % und entspricht damit den Zahlen unserer Studie. Bei Fukami et al. betrug das mediane Überleben in der SSI-Gruppe 22,5 Monate im Vergleich zu 24 Monaten in unserer Studie sowie 64 Monate in der Nicht-SSI-Gruppe, gegenüber 49 Monaten in unserer Kohorte (47).

Intraabdominelle Infektionen traten in unserer Studie in der Gruppe mit mehreren Infektionen signifikant häufiger auf als in der Gruppe mit nur einer Infektion. Sie sind in ca. 30 %, bei chirurgischen Patienten sogar in 66 % aller Fälle, Ursprungsort und damit die zweithäufigste Ursache einer schweren Sepsis (97, 98). Sie stellen damit eine der führenden Indikationen für eine Notfalloperation und intensivmedizinische Behandlung dar (99). Es erfolgt klassischerweise die Einteilung in „einfache“ und „komplizierte“, d.h. die Organgrenzen überschreitende und sich in den Peritonealraum oder andere sonst sterile Regionen ausbreitende, Infektionen (98, 100). Die postoperative Peritonitis stellt eine besonders schwere Form der intraabdominellen Infektion dar und wird meist durch multiresistente Keime wie VRE, ESBL-Bildner und MRSA (mit-) verursacht (101). Die Auswahl eines geeigneten Antibiotikums ist somit entscheidend für das Überleben des Patienten.

Multiresistente Keime sind bei der Betrachtung infektiöser Komplikationen von großer Bedeutung, da sie eine adäquate Therapie durch Resistenzbildung erschweren. Dies wird dadurch noch verstärkt, dass eine mit hoher Wahrscheinlichkeit erfolglose zuvor durchgeführte Antibiotikatherapie durch eine (kurzzeitige) Veränderung des Darmmikrobioms zu einer Schwächung des Immunsystems beiträgt (102, 103). Laut neuestem epidemiologischen Bulletin des RKI von 2018 ist in Deutschland und im europäischen Durchschnitt ein Rückgang der MRSA-Rate aus Blutkulturen zu verzeichnen, von ca. 12 % im Jahr 2012 auf 10 % im Jahr 2016. Gleichzeitig

haben aber die Raten der „community-acquired“ MRSA-Infektionen zugenommen, also derer, die außerhalb einer medizinischen Einrichtung aufgetreten sind (104, 105).

Das Vorliegen von multiresistenten Erregern, entweder als direkte Verursacher der Infektionskrankheit oder als Kolonisationskeime, war in unserer Studie mit einem signifikant geringeren Gesamtüberleben verbunden. So lebten in der Gruppe mit multiresistenten Keimen nach 1, 3 und 5 Jahren 68 %, 11 % und 11% der Patienten, in der Vergleichsgruppe 87 %, 65 % und 40 % der Patienten. Bei 28 % aller Patienten mit einer infektiösen Komplikation fand sich ein multiresistenter Erreger, in der Gruppe mit intraabdominellen Abszessen sogar in 66 % der Fälle, in der Pneumoniegruppe in 45 % und in der Wundinfektionsgruppe in 44 % der Fälle. In der Gruppe mit abdominellen Infektionen wurden sie in 30 % der Fälle detektiert und lagen damit in jeder Infektions-Subgruppe abgesehen von den Harnwegsinfektionen signifikant häufiger vor als in den jeweiligen Vergleichsgruppen. In unserer Kohorte lagen auch bei all jenen Patienten, die 90 Tage nach OP verstorben waren, signifikant mehr multiresistente Keime vor. Nach Abzug der 90-Tage-Mortalität konnte der signifikante Effekt auf das Langzeitüberleben jedoch nicht erhalten werden.

In der Literatur findet sich in Bezug auf dieses Thema keine weitergehende Untersuchung des Keimspektrums (25, 47, 61). Fachfremde Daten aus der Orthopädie und der HNO dagegen zeigten klar einen längeren Krankenhausaufenthalt nach einer MRSA-Infektion im Vergleich zu einer Infektion mit einem nicht multiresistenten Keim, sowie eine höhere Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer Infektion mit einem multiresistenten Keim, wenn eine Phase der Immunsuppression, zum Beispiel aufgrund einer Krebserkrankung und einer Chemotherapie, vorausgegangen war. Überlebenszeitanalysen fanden sich jedoch in diesen Studien nicht (38, 106). Pollack et al. konnten bei ihren Recherchen zu akuten bakteriellen Hauterkrankungen (ABSSSIs) einen signifikant negativen Einfluss von MRSA-Keimen auf die Hospitalisierungsdauer und das Überleben feststellen (105).

Krishna et al. haben in ihrer Arbeit die Wichtigkeit eines funktionierenden Immunsystems, vor allem der kutanen Abwehrmechanismen, für die Immunabwehr gegen *Staphylococcus aureus*-Infektionen dargelegt (107). Eine andere Arbeit von Utzolino et al., die die Bedeutung von MRSA-Infektionen auf einer viszeralchirurgischen Intensivstation untersucht hatten, kam zu dem Ergebnis, dass die Schwere der Erkrankung und nicht die Infektion oder Kolonisation mit MRSA als unabhängige Größe entscheidend für das Überleben des Patienten sei. Die Patienten würden zwar mit, aber nicht an einer Infektion mit MRSA versterben (108).

Die Pneumonie zählt zu den häufigsten zum Tode führenden nosokomialen Infektionserkrankungen, mit einer Letalität von 10-20 % auf Intensivstationen. Besonders die steigende Prävalenz multiresistenter Erreger erschwert eine initiale adäquate Therapie (109, 110). Komplizierte intraabdominelle Infektionen führten nach aktueller Guideline der World Society of Emergency Surgery von 2017 zu einer 9,2%igen Mortalität (111). Nach der KRINKO (Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention) kommt es bei ca. 3-4 % der Patienten mit katheterassoziierter Harnwegsinfektion zur Urosepsis, die Letalität liegt dann je nach Studie zwischen 9% und 33 % (112). In unserer Kohorte trat keine Urosepsis in Folge eines HWI auf, der signifikante Effekt auf das Überleben entfiel also.

Wundinfektionen stehen laut Epidemiologischem Bulletin des RKI von 2012 mit 24 % an erster Stelle der nosokomialen Infektionen in Deutschland, vor Harnwegsinfektionen (22,4 %) und Infekten der unteren Atemwege (21,5 %) (113). Sie tragen wie jede postoperative Infektion zu einer verlängerten Verweildauer bei und können einen Einfluss auf das Outcome haben (24, 113, 114). Auch in unserer Studie zeigten sie in der multivariaten Analyse einen signifikanten Effekt auf das Überleben. Sie traten in der Gruppe mit mehreren Infektionen signifikant häufiger auf als in der Gruppe mit nur einer Infektion.

Auf das rezidivfreie Überleben zeigte keine Art der Infektion einen Einfluss, was den einleitend dargestellten Zusammenhängen von Inflammation und Tumorentstehung und -wachstum, wonach es unter anderem durch VEGF-Erhöhung und Immunsuppression zur Förderung des Tumorwachstums und einer Metastasierung kommt, entgegensteht (31, 115). In der Studie von Memeo et al. wurden sämtliche infektiöse Komplikationen als unabhängige auf das Gesamt- und rezidivfreie Überleben wirkende Faktoren identifiziert. Farid et al. konnten einen signifikanten Effekt von infektiösen Komplikationen auf das Gesamtüberleben und das rezidivfreie Überleben feststellen, wobei insbesondere die respiratorischen und intraabdominellen Infektionen ausschlaggebend waren (61). Fukami et al. und Haruki et al. konnten einen negativen Einfluss von SSIs auf das Gesamtüberleben identifizieren. In der Studie von Haruki et al. fand sich ebenfalls in der multivariaten Analyse kein signifikanter Einfluss von SSIs auf das rezidivfreie Überleben (25, 47). Auch Huh et al. konnten in ihrer Studie an 3675 Patienten, die in kurativer Absicht am kolorektalen Karzinom operiert worden waren, ebenfalls keinen signifikanten Einfluss einer SSI auf das rezidivfreie Überleben feststellen (116).

Eine mögliche Ursache für den fehlenden Einfluss von Infektionen auf das Rezidivrisiko könnte in der unter 2.3 bereits erwähnten protektiven Funktion des Immunsystems auf das Tumorstadium, dem „Immunoediting“, liegen. So haben Patienten mit CRLM, bei denen eine hohe Infiltration von CD8⁺-T-Zellen in das Tumorgewebe festzustellen war, eine längere krankheitsfreie Überlebensdauer als Patienten mit niedriger Infiltrationsrate (35). Remark et al. konnten dies in ihrer Studie zu Lungenmetastasen des kolorektalen Karzinoms bestätigen. Für Lungenmetastasen des Nierenzellkarzinoms war dieser Effekt genau invers, hier war ein längeres Gesamtüberleben bei einer höheren Dichte von NK-Zellen zu verzeichnen, welches wiederum bei kolorektalen Lungenmetastasen mit einem kürzeren Gesamtüberleben verbunden war (117). Das anti-kanzerogene Potential der CD8⁺-T-Zellen hängt jedoch von entweder stimulierenden (z. B. CD28) oder inhibierenden (z. B. PD-1) Rezeptoren ab (34). Letztere werden auch als „immune checkpoint molecules“ bezeichnet und stellen Zielstrukturen von Medikamenten dar. Nivolumab (Opdivo) ist ein Vertreter der anti-PD-1-Antikörper und beispielsweise zur Therapie des Melanoms, nicht-kleinzelligen Lungen- oder des Nierenzellkarzinoms zugelassen (34). Ein anderer Grund für den fehlenden Einfluss von Infektionen auf das Rezidivrisiko könnte sein, dass andere tumorspezifische Parameter möglicherweise relevanter waren, die in unserer Arbeit nicht getestet wurden.

In der Studie von Neal et al. ließ sich zwar in der univariaten Analyse ein signifikanter Einfluss von infektiösen Komplikationen feststellen, in der multivariaten Analyse waren jedoch ausschließlich eine Neutrophilie, ein niedriges Serumalbumin und ein schlechter klinischer Risikoscore mit einem verringerten Gesamt- und rezidivfreien Überleben verbunden. Diese Konstellation deutet meist auf das Vorliegen einer Infektion bzw. Sepsis hin (95). Attié et al. konnten ebenfalls in ihrer retrospektiven Kohortenstudie an 106 Patienten mit kolorektalem Karzinom die von Mueller und Fusening eingeführte Beobachtung stützen, dass eine infektionsbedingte Neutrophilie zur Tumorangiogenese und damit -progression beitragen kann (26, 31).

In der Infektionsgruppe wurde jeweils signifikant häufiger als in der Nicht-Infektionsgruppe eine ausgedehnte Leberresektion durchgeführt, die OP-Dauer und der Krankenhausaufenthalt waren länger und es mussten häufiger Erythrozytenkonzentrate verabreicht werden. Diese Beobachtungen werden durch die Literatur bestätigt (55, 61).

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass Infektionen im Allgemeinen, das Vorliegen mehrerer Infektionen, intraabdominelle Infektionen, Wundinfektionen und Pneumonien nach Resektion von CRLM in unserer Kohorte zu einem verringerten Gesamtüberleben geführt haben. Das explizite Vorliegen multiresistenter Keime hatte in der multivariaten Analyse einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben. Auf das rezidivfreie Überleben war für keine Art der Infektion ein Effekt festzustellen.

Nach Abzug der 90-Tage-Mortalität konnten lediglich die intraabdominellen Infektionen als signifikante Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben erhalten bleiben. Dies bedeutet, dass die anderen Infektionen in unserer Kohorte das Überleben direkt im postoperativen Verlauf bzw. in den ersten drei Monaten postoperativ beeinflussten und darüber hinaus keine signifikante Auswirkung mehr hatten. Eine intraabdominelle Infektion dagegen war auch noch langfristig mit einem reduzierten Überleben verbunden.

Für die klinische Relevanz dieses Themas ist es von Bedeutung herauszufinden, welche möglicherweise beeinflussbaren Größen das Auftreten einer infektiösen Komplikation begünstigen.

5.5 Unabhängige Prädiktoren für die Entstehung einer infektiösen Komplikation

In unserer Studie waren ein DMII, ein Alter ≥ 60 Jahre bei Resektion und eine lange Operationsdauer > 272 Minuten unabhängige Einflussgrößen für das Auftreten einer infektiösen Komplikation.

5.5.1 Diabetes mellitus

In unserer Kohorte gab es einen signifikanten Unterschied in der Prävalenz eines DMII in der Infektions- im Gegensatz zur Vergleichsgruppe. Das Vorliegen eines DMII stellt aufgrund der konsekutiven Komorbiditäten und des veränderten Stoffwechsels einen prädisponierenden Faktor für die Entstehung infektiöser Komplikationen dar (118), wie auch in dieser Arbeit bestätigt wurde. In der univariaten Analyse zeigte sich ein signifikant negativer Effekt auf das Gesamtüberleben, der in der multivariaten Analyse jedoch nicht bestätigt wurde. Shlomei et al. haben

in ihrer Arbeit Zusammenhänge zwischen dem Vorliegen eines DMII und der Entstehung von bzw. der Sterblichkeit an einer Krebserkrankung untersucht und eine erhöhte krebssbedingte Mortalität festgestellt (119). Dies könnte dadurch begründet sein, dass eine veränderte Stoffwechsellage die Suszeptibilität für Erreger und die Immunabwehr verändert (118). Als Ursachen werden unter anderen eine Hyperinsulinämie, Hyperglykämie, das Vorliegen von inflammatorischen Zytokinen, eine Dyslipidämie und die Effekte des IGF-Signalweges diskutiert (120). Die Zusammenhänge zwischen arterieller Hypertonie, kardiovaskulären Erkrankungen und dem Immunsystem sind Gegenstand der aktuellen Forschung (121). In der Studie von Scheppers et al. hatten lediglich pulmonale Vorerkrankungen einen signifikanten Einfluss auf die Entstehung von Infektionen (56). Bei Memeo et al. fand sich keine signifikante Auswirkung von Komorbiditäten auf das postoperative Infektionsrisiko (27). Das Vorliegen eines DMII stellte bei Haruki et al. und Scilletta et al. keinen signifikanten Einflussfaktor für die Entstehung von SSIs dar (25, 122).

In der Vergleichsliteratur stellte sich analog zu unserer Arbeit ein DMII in der multivariaten Analyse nicht als unabhängige Einflussgröße auf das Überleben dar oder wurde nicht gesondert untersucht (24, 43, 56).

5.5.2 Alter bei Resektion

Ein Alter ≥ 60 Jahre zum Zeitpunkt der Operation war in unserer Kohorte mit einem erhöhten Risiko des Auftretens einer infektiösen Komplikation verbunden. Pu-Run Lei et al. aus China konnten in ihrer Studie an 581 Patienten, die elektiv im Bereich von Kolon und/oder Rektum operiert wurden, eine Zunahme der SSIs bei einem Alter > 65 Jahre bei Resektion feststellen. Dies sei auf die höhere Prävalenz von Komorbiditäten im höheren Alter sowie die reduzierte Immunabwehr zurückzuführen (123). Der Begriff „Immunoseneszenz“ umschreibt den Rückgang verschiedener Funktionen der Immunabwehr mit zunehmendem Alter. Dazu zählen unter anderem eine verminderte Bildung von T-Lymphozyten durch Involution des Thymus, Störungen der Apoptose und der Funktion der Mitochondrien und Zellen der Immunabwehr (124, 125). Weiterhin begünstigt diese veränderte Immunlage einen TH2-Shift, also ein Übermaß an T2-Helferzellen und einen Mangel an TH1-Zellen, wodurch der Organismus einer ständigen

niederschwelligen Entzündung ausgesetzt ist. Dieser Zustand des „Inflamming“ erhöht die Suszeptibilität gegenüber Infektionen, Autoimmunerkrankungen und Krebs (124, 125).

5.5.3 Leberresektion und Resektionsdauer

Das Ausmaß der Leberresektion hatte in unserer Studie keinen Einfluss auf das Überleben und zeigte auch in einigen Vergleichsarbeiten keine statistische Signifikanz (23, 25, 53). Bei Ito et al. hatte eine „komplexe Leberoperation“ einen negativen Einfluss auf das rezidivfreie Überleben. Diese stellte jedoch laut Definition neben der Leberresektion zusätzlich mindestens einen weiteren Eingriff an einem extrahepatischen Organ dar (24). In unserer Kohorte wurde in der Infektionsgruppe signifikant häufiger eine Major-Resektion durchgeführt und die Resektionsdauer war signifikant länger. Eine lange Resektionsdauer > 272 Minuten war in unserer Studie ein unabhängiger Prädiktor für die Entstehung einer infektiösen postoperativen Komplikation. Auf das Gesamt- und das rezidivfreie Überleben bezogen zeigte sich in der univariaten Analyse jeweils ein signifikant negativer Effekt einer langen OP-Dauer, der in der multivariaten Analyse für das Gesamtüberleben bestätigt wurde und auch nach Herausrechnung der 90-Tage-Mortalität erhalten blieb.

Diese Beobachtungen werden durch verschiedene Studien bestätigt (27, 55, 116, 122). Dies könnte damit zusammenhängen, dass eine ausgedehnte, lange Operation eine systemische Entzündungsreaktion und Immunsuppression im Körper bewirkt, die die Suszeptibilität des Organismus für Infektionen erhöht und diesen auch nachhaltig, über die ersten postoperativen Monate hinaus, schwächt (126). Die Arbeitsgruppe um Moreno Elola-Olaso konnte nach Auswertung der Daten von 2332 Patienten einen linearen Zusammenhang zwischen einer verlängerten Operationsdauer und dem Auftreten einer SSI feststellen. Weiterhin sei die Krankenhausaufenthaltsdauer, das Risiko einer Revisionsoperation sowie die Mortalität bei Vorliegen einer SSI erhöht (127). Das Review von Cheng et al., welches 81 Studien umfasst, bestätigt diese Beobachtung (128). Dadurch, dass das Operationsgebiet länger der Umwelt ausgesetzt sei, erhöhe sich das Risiko einer Kontamination. Eine lange Operationsdauer sei weiterhin ein Risikofaktor für Fehler aufgrund einer Ermüdung des Operationsteams (128). Auch wäre eine Erklärung erneut über den immunologischen Weg denkbar, da die systemische

Entzündungsreaktion und Immunsuppression im Körper nach kürzerer Operationsdauer möglicherweise kleiner ausfällt (25, 126). Gleichzeitig ist jedoch anzumerken, dass ein ausgedehnter Tumorbefund eine lange OP-Dauer begünstigt, weshalb diese auch als Surrogatparameter einer fortgeschrittenen Tumorerkrankung gewertet werden könnte.

5.6 Ausblick

Für die Zukunft sollten die Faktoren, die einen unabhängigen Risikofaktor für die Entstehung einer infektiösen Komplikation darstellen, nämlich ein DMII, ein Alter ≥ 60 Jahre zum Zeitpunkt der Operation und eine lange Resektionsdauer > 272 Minuten verstärkt Berücksichtigung im perioperativen Patientenmanagement finden, um die Entstehung infektiöser Komplikationen zu vermeiden und das Outcome der Patienten zu verbessern. Weiterhin sollten Eingriffe und Fremdmaterialien am Patienten so gering wie nötig gehalten werden. So konnten Pessaux et al. in ihrer Studie an 200 Patienten nach elektiver Leberresektion feststellen, dass der routinemäßige Einsatz einer nasogastralen Sonde zur Entlastung des Magen-Darm-Traktes das Risiko von respiratorischen Komplikationen wie Pneumonien oder Atelektasen signifikant erhöhe (129). Des Weiteren bestätigte die Arbeitsgruppe um Wong-Lun-Hing im Jahr 2017 die Beobachtung vorausgegangener Studien, dass eine prophylaktische abdominelle Drainage keinen Vorteil in Bezug auf die Entstehung postoperativer Biliome, Abszesse und die postoperative Mortalität liefere (130). Haruki et al. kamen in ihrer Studie zu dem Ergebnis, dass der Glasgow Prognostic Score (GPS), der sich aus einem präoperativ erhöhten CRP und einem erniedrigten Albumin zusammensetzt, das Risiko einer postoperativen infektiösen Komplikation vorhersagen könne (25). Sie bestätigen damit das Ergebnis des Reviews von McMillan, dass der GPS als unabhängiger Prognosefaktor für das Outcome von Krebspatienten angesehen werden kann (131). Schließlich gilt es also, ein besonderes Augenmerk auf das präoperative (Infekt-) Labor zu legen und sowohl prä- als auch postoperativ eine rechtzeitige Fokussuche anzustreben.

5.7 Limitationen

Es handelt sich bei der vorliegenden Arbeit um eine retrospektive Datenanalyse. Da die Beobachtungsstudie keine Randomisierung möglich macht, kam es teilweise zu signifikanten Unterschieden in der deskriptiven Statistik zwischen den jeweiligen Infektions-Subgruppen und den Vergleichsgruppen, sodass es schwierig ist, die Bedeutung der einzelnen Faktoren voneinander abzugrenzen. Eine logistische Regressionsanalyse wurde durchgeführt, um mögliche Confounder für die Entstehung einer infektiösen Komplikation zu detektieren. Die Infektions-Subgruppen wiesen zudem eine deutlich geringere Anzahl an Fällen auf, was ebenfalls zu einer Verzerrung führen kann.

Eine weitere methodische Schwäche dieser Arbeit war, dass auch die alleinige Kolonisation mit multiresistenten Erregern in die Analyse eingeflossen ist und eine genaue Zuordnung von Risikofaktor und Ursache teilweise problematisch war. Ein genauer Rückschluss über die Art und Dauer der Antibiose wäre aufschlussreich gewesen, ebenso wie die Unterscheidung, ob es sich um eine unkomplizierte oder komplizierte Bakteriämie gehandelt hat (132). Wohlgleich stellt die Kolonisation einen nicht zu vernachlässigenden Risikofaktor für eine Infektion und somit postoperative Morbidität dar (40, 41).

Insgesamt ist unsere Kohorte mit 270 Patienten eher klein, entspricht in der Fallzahl aber den Vergleichsstudien (25, 47, 53-55, 60). Das Follow-up endete in den Infektionsgruppen bei 58 Monaten, sodass wir das mediane Überleben bzw. die 3-Jahres-Überlebensrate berücksichtigten.

Weiterhin bezogen wir auch diejenigen Patienten in die Studie mit ein, die in den ersten 3 Monaten postoperativ verstorben waren. Gesonderte Untersuchungen wurden ohne sie durchgeführt und es auf die abweichenden Ergebnisse verwiesen.

5.8 Zusammenfassung

Die Leber ist das häufigste Metastasierungsorgan des kolorektalen Karzinoms. Ca. 25 % der Patienten weisen bereits bei Diagnosestellung Lebermetastasen auf, bei einer ähnlichen Prozentzahl kommt es im Verlauf zur Metastasierung (11). Die Standardtherapie besteht, sofern Operabilität gegeben ist, in der kurativen R0 - Resektion (10-13). Trotz der stetig zunehmenden Fortschritte in Hinsicht auf Operationstechniken, multimodaler Therapie und perioperativem

Patientenmanagement wird die Überlebensrate weiterhin stark von dem Auftreten postoperativer, in diesem Fall infektiöser, Komplikationen beeinflusst. In unserer retrospektiven Studie an 270 Patienten, die an CRLM in der Chirurgischen Klinik, Campus Charité Mitte und Campus Virchow – Klinikum der Charité – Universitätsmedizin Berlin in den Jahren 2012 - 2017 operiert wurden, wirkten sich Infektionen im Allgemeinen, mehrere Infektionen, intraabdominelle Infektionen, Pneumonien, Wundinfektionen sowie das Vorliegen multiresistenter Erreger signifikant auf das Gesamtüberleben aus. Nach Herausrechnung der 90-Tage-Mortalität konnten lediglich die intraabdominellen Infektionen als signifikante Einflussfaktoren auf das Langzeitüberleben erhalten bleiben, was ihre klinische Relevanz auch über den unmittelbaren postoperativen Verlauf hinaus hervorhebt. Wie einige andere Vergleichsstudien konnten auch wir keinen signifikanten Einfluss einer infektiösen Komplikation auf das rezidivfreie Überleben feststellen (25, 60, 116). Für die Zukunft sollte ein besonderes Augenmerk auf jene Faktoren gelegt werden, die die Entstehung einer infektiösen postoperativen Komplikation als unabhängige Prädiktoren beeinflussen. Diese waren in unserer Studie DMII, ein Lebensalter ≥ 60 Jahre bei Operation und eine Resektionsdauer > 272 Minuten. Weiterhin sind unsere Daten als erneuter Appell für einen achtsamen Einsatz von Antibiotika zu verstehen, um Resistenzentwicklungen zu reduzieren.

Literaturverzeichnis

1. Robert Koch-Institut B. Gemeinsame Publikation des Zentrums für Krebsregisterdaten und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016, p28-312016.
2. Meyer PDmT. Das Kolorektale Karzinom2012.
3. Brenner H, Kloor M, Pox CP. Colorectal cancer. *Lancet* (London, England). 2014;383(9927):1490-502.
4. Kuipers EJ, Grady WM, Lieberman D, Seufferlein T, Sung JJ, Boelens PG, van de Velde CJ, Watanabe T. Colorectal cancer. *Nature reviews Disease primers*. 2015;1:15065.
5. Song M, Garrett WS, Chan AT. Nutrients, foods, and colorectal cancer prevention. *Gastroenterology*. 2015;148(6):1244-60.e16.
6. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2015;65(2):87-108.
7. Simmonds PC, Primrose JN, Colquitt JL, Garden OJ, Poston GJ, Rees M. Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: a systematic review of published studies. *British journal of cancer*. 2006;94(7):982-99.
8. Leslie A, Carey FA, Pratt NR, Steele RJ. The colorectal adenoma-carcinoma sequence. *The British journal of surgery*. 2002;89(7):845-60.
9. Mitarbeiter GHu. *Innere Medizin*2017.
10. McNally SJ, Parks RW. Surgery for colorectal liver metastases. *Digestive surgery*. 2013;30(4-6):337-47.
11. Adam R, De Gramont A, Figueras J, Guthrie A, Kokudo N, Kunstlinger F, Loyer E, Poston G, Rougier P, Rubbia-Brandt L, Sobrero A, Tabernero J, Teh C, Van Cutsem E. The oncosurgery approach to managing liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. *The oncologist*. 2012;17(10):1225-39.
12. Zarour LR, Anand S, Billingsley KG, Bisson WH, Cercek A, Clarke MF, Coussens LM, Gast CE, Geltzeiler CB, Hansen L, Kelley KA, Lopez CD, Rana SR, Ruhl R, Tsikitis VL, Vaccaro GM, Wong MH, Mayo SC. Colorectal Cancer Liver Metastasis: Evolving Paradigms and Future Directions. *Cellular and molecular gastroenterology and hepatology*. 2017;3(2):163-73.
13. Akgul O, Cetinkaya E, Ersoz S, Tez M. Role of surgery in colorectal cancer liver metastases. *World journal of gastroenterology*. 2014;20(20):6113-22.
14. Zorzi D, Mullen JT, Abdalla EK, Pawlik TM, Andres A, Muratore A, Curley SA, Mentha G, Capussotti L, Vauthey JN. Comparison between hepatic wedge resection and anatomic resection for colorectal liver metastases. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2006;10(1):86-94.
15. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 2.1, 2019, AWMF Registrierungsnummer: 021/007OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/kolorektales-karzinom/> [abgerufen am: 31.07.2019).
16. Tsim N, Healey AJ, Frampton AE, Habib NA, Bansi DS, Wasan H, Cleator SJ, Stebbing J, Lowdell CP, Jackson JE, Tait P, Jiao LR. Two-stage resection for bilobar colorectal liver metastases: R0 resection is the key. *Annals of surgical oncology*. 2011;18(7):1939-46.
17. Wicherts DA, Miller R, de Haas RJ, Bitsakou G, Vibert E, Veilhan LA, Azoulay D, Bismuth H, Castaing D, Adam R. Long-term results of two-stage hepatectomy for irresectable colorectal cancer liver metastases. *Annals of surgery*. 2008;248(6):994-1005.

18. Neumann UP, Neuhaus P, Seehofer D. Chirurgische Therapie von Lebermetastasen beim kolorektalen Karzinom. *Dtsch Arztebl International*. 2010;107(19):335-42.
19. Charite Ld.
https://leberzentrum.charite.de/leistungen/therapie/radiologische_therapieverfahren/brachytherapie/ [abgerufen am: 31.07.2019]
20. Grundmann RT, Hermanek P, Merkel S, Germer CT, Grundmann RT, Hauss J, Henne-Bruns D, Herfarth K, Hermanek P, Hopt UT, Junginger T, Klar E, Klempnauer J, Knapp WH, Kraus M, Lang H, Link KH, Lohe F, Merkel S, Oldhafer KJ, Raab HR, Rau HG, Reinacher-Schick A, Ricke J, Roder J, Schafer AO, Schlitt HJ, Schon MR, Stippel D, Tannapfel A, Tatsch K, Vogl TJ. [Diagnosis and treatment of colorectal liver metastases - workflow]. *Zentralblatt für Chirurgie*. 2008;133(3):267-84.
21. McKay A, Fradette K, Lipschitz J. Long-term outcomes following hepatic resection and radiofrequency ablation of colorectal liver metastases. *HPB surgery : a world journal of hepatic, pancreatic and biliary surgery*. 2009;2009:346863.
22. Aloia TA, Vauthey JN, Loyer EM, Ribero D, Pawlik TM, Wei SH, Curley SA, Zorzi D, Abdalla EK. Solitary colorectal liver metastasis: resection determines outcome. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)*. 2006;141(5):460-6; discussion 6-7.
23. Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM, Ellis V, Pollock R, Broglio KR, Hess K, Curley SA. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Annals of surgery*. 2004;239(6):818-25; discussion 25-7.
24. Ito K, Govindarajan A, Ito H, Fong Y. Surgical treatment of hepatic colorectal metastasis: evolving role in the setting of improving systemic therapies and ablative treatments in the 21st century. *Cancer journal (Sudbury, Mass)*. 2010;16(2):103-10.
25. Haruki K, Shiba H, Fujiwara Y, Furukawa K, Wakiyama S, Ogawa M, Ishida Y, Misawa T, Yanaga K. Negative impact of surgical site infection on long-term outcomes after hepatic resection for colorectal liver metastases. *Anticancer research*. 2013;33(4):1697-703.
26. Attie R, Chinen LT, Yoshioka EM, Silva MC, de Lima VC. Acute bacterial infection negatively impacts cancer specific survival of colorectal cancer patients. *World journal of gastroenterology*. 2014;20(38):13930-5.
27. Memeo R, de Blasi V, Adam R, Goere D, Laurent A, de'Angelis N, Piardi T, Lermite E, Herrero A, Navarro F, Sa Cunha A, Pessaux P. Postoperative Infectious Complications Impact Long-Term Survival in Patients Who Underwent Hepatectomies for Colorectal Liver Metastases: a Propensity Score Matching Analysis. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2018;22(12):2045-54.
28. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet (London, England)*. 2001;357(9255):539-45.
29. Berlin DrnCDI. Bedeutung der Zytokindiagnostik bei Tumorpatienten. https://www.inflammatiode/fileadmin/user_upload/inflammatio/OF-Vorträge/2016/2016_11_30_Bedeutung-der_Zytokindiagnostik_bei_Tumorpatienten.pdf. 2016.[abgerufen am: 21.04.2021]
30. Smith LB, Leo MC, Anderson C, Wright TJ, Weymann KB, Wood LJ. The role of IL-1 β and TNF- α signaling in the genesis of cancer treatment related symptoms (CTRS): a study using cytokine receptor-deficient mice. *Brain Behav Immun*. 2014;38:66-76.
31. Mueller MM, Fusenig NE. Friends or foes - bipolar effects of the tumour stroma in cancer. *Nature reviews Cancer*. 2004;4(11):839-49.
32. Meira LB, Bugni JM, Green SL, Lee CW, Pang B, Borenshtein D, Rickman BH, Rogers AB, Moroski-Erkul CA, McFaline JL, Schauer DB, Dedon PC, Fox JG, Samson LD. DNA

- damage induced by chronic inflammation contributes to colon carcinogenesis in mice. *The Journal of clinical investigation*. 2008;118(7):2516-25.
33. Matsumoto Y, Tsujimoto H, Ono S, Shinomiya N, Miyazaki H, Hiraki S, Takahata R, Yoshida K, Saitoh D, Yamori T, Yamamoto J, Hase K. Abdominal Infection Suppresses the Number and Activity of Intrahepatic Natural Killer Cells and Promotes Tumor Growth in a Murine Liver Metastasis Model. *Annals of surgical oncology*. 2016;23 Suppl 2:S257-65.
 34. Muenst S, Laubli H, Soysal SD, Zippelius A, Tzankov A, Hoeller S. The immune system and cancer evasion strategies: therapeutic concepts. *Journal of internal medicine*. 2016;279(6):541-62.
 35. Teng MW, Galon J, Fridman WH, Smyth MJ. From mice to humans: developments in cancer immunoediting. *The Journal of clinical investigation*. 2015;125(9):3338-46.
 36. Formica V, Cereda V, Nardecchia A, Tesauro M, Roselli M. Immune reaction and colorectal cancer: friends or foes? *World journal of gastroenterology*. 2014;20(35):12407-19.
 37. Robert Koch-Institut B. *Epidemiologisches Bulletin Nr. 5. Eigenschaften, Häufigkeit und Verbreitung von MRSA in Deutschland 2018*.
 38. Parvizi J, Pawasarat IM, Azzam KA, Joshi A, Hansen EN, Bozic KJ. Periprosthetic joint infection: the economic impact of methicillin-resistant infections. *The Journal of arthroplasty*. 2010;25(6 Suppl):103-7.
 39. Matsubara Y, Uchiyama H, Higashi T, Edagawa A, Ishii H, Nagata S, Hashimoto K, Eguchi D, Kawanaka H, Okuyama T, Tateishi M, Korenaga D, Takenaka K. Nasal MRSA screening for surgical patients: predictive value for postoperative infections caused by MRSA. *Surgery today*. 2014;44(6):1018-25.
 40. Kluytmans J, van Belkum A, Verbrugh H. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks. *Clinical microbiology reviews*. 1997;10(3):505-20.
 41. Perl TM, Golub JE. New approaches to reduce *Staphylococcus aureus* nosocomial infection rates: treating *S. aureus* nasal carriage. *The Annals of pharmacotherapy*. 1998;32(1):S7-16.
 42. Eller YPC, FG13 Nosokomiale Infektionen RK-I, Wernigerode. *Aktuelle Daten und Trends zur β -Lactam-Resistenz bei gramnegativen Infektionserregern*. Bundesgesundheitsbl 2012 · 55:1405–1409 DOI 10.1007/s00103-012-1558-4 Online publiziert: 21 Oktober 2012 © Springer-Verlag 2012. 2012.
 43. Pang TC, Spiro C, Ramacciotti T, Choi J, Drummond M, Sweeney E, Samra JS, Hugh TJ. Complications following liver resection for colorectal metastases do not impact on longterm outcome. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2015;17(2):185-93.
 44. Wagenlehner FM, Wagenlehner C, Savov O, Gualco L, Schito G, Naber KG. [Clinical aspects and epidemiology of uncomplicated cystitis in women. German results of the ARESC Study]. *Der Urologe Ausg A*. 2010;49(2):253-61.
 45. Cornejo-Juarez P, Vilar-Compte D, Garcia-Horton A, Lopez-Velazquez M, Namendys-Silva S, Volkow-Fernandez P. Hospital-acquired infections at an oncological intensive care cancer unit: differences between solid and hematological cancer patients. *BMC infectious diseases*. 2016;16:274.
 46. Dorcaratto D, Mazzinari G, Fernandez M, Munoz E, Garces-Albir M, Ortega J, Sabater L. Impact of Postoperative Complications on Survival and Recurrence After Resection of Colorectal Liver Metastases: Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of surgery*. 2019.

47. Fukami Y, Maeda A, Takayama Y, Takahashi T, Uji M, Kaneoka Y. Adverse oncological outcome of surgical site infection after liver resection for colorectal liver metastases. *Surgery today*. 2019;49(2):170-5.
48. 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. *Annals of surgery*. 2004;240(2):205-13.
49. Yin Z, Huang X, Ma T, Jin H, Lin Y, Yu M, Jian Z. Postoperative complications affect long-term survival outcomes following hepatic resection for colorectal liver metastasis. *World journal of surgery*. 2015;39(7):1818-27.
50. E.V. GPDZFRKUDGDEKID. Krebs in Deutschland für 2013/2014
11. Ausgabe. p36-40. 2017.
51. Vigano L, Ferrero A, Lo Tesoriere R, Capussotti L. Liver surgery for colorectal metastases: results after 10 years of follow-up. Long-term survivors, late recurrences, and prognostic role of morbidity. *Annals of surgical oncology*. 2008;15(9):2458-64.
52. Robert Koch-Institut B. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes
Gesundheitliche Lage der Männer in Deutschland. 2014.
53. Laurent C, Sa Cunha A, Couderc P, Rullier E, Saric J. Influence of postoperative morbidity on long-term survival following liver resection for colorectal metastases. *The British journal of surgery*. 2003;90(9):1131-6.
54. Mavros MN, de Jong M, Dogeas E, Hyder O, Pawlik TM. Impact of complications on long-term survival after resection of colorectal liver metastases. *The British journal of surgery*. 2013;100(5):711-8.
55. Tanaka K, Kumamoto T, Nojiri K, Matsuyama R, Takeda K, Endo I. Impact of Postoperative Morbidity on Long-Term Survival After Resection for Colorectal Liver Metastases. *Annals of surgical oncology*. 2016;23(Suppl 5):929-37.
56. Schepers A, Mieog S, van de Burg BB, van Schaik J, Liefers GJ, Marang-van de Mheen PJ. Impact of complications after surgery for colorectal liver metastasis on patient survival. *The Journal of surgical research*. 2010;164(1):e91-7.
57. Wydra J, Kruszewski W, Jasinski W, Szajewski M, Ciesielski M, Szefel J, Walczak J. Is age a risk factor of postoperative complications in colorectal cancer? *Polski przegląd chirurgiczny*. 2013;85(9):491-5.
58. Lin HS, Watts JN, Peel NM, Hubbard RE. Frailty and post-operative outcomes in older surgical patients: a systematic review. *BMC geriatrics*. 2016;16(1):157.
59. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, Seeman T, Tracy R, Kop WJ, Burke G, McBurnie MA. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2001;56(3):M146-56.
60. Neal CP, Mann CD, Garcea G, Briggs CD, Dennison AR, Berry DP. Preoperative systemic inflammation and infectious complications after resection of colorectal liver metastases. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)*. 2011;146(4):471-8.
61. Farid SG, Aldouri A, Morris-Stiff G, Khan AZ, Toogood GJ, Lodge JP, Prasad KR. Correlation between postoperative infective complications and long-term outcomes after hepatic resection for colorectal liver metastasis. *Annals of surgery*. 2010;251(1):91-100.
62. World Cancer Research Fund /American Institute for Cancer Research. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. Washington, DC: AICR, 2007

63. Amptoulach S, Gross G, Kalaitzakis E. Differential impact of obesity and diabetes mellitus on survival after liver resection for colorectal cancer metastases. *The Journal of surgical research*. 2015;199(2):378-85.
64. Schlesinger S, Siegert S, Koch M, Walter J, Heits N, Hinz S, Jacobs G, Hampe J, Schafmayer C, Nöthlings U. Postdiagnosis body mass index and risk of mortality in colorectal cancer survivors: a prospective study and meta-analysis. *Cancer Causes Control*. 2014;25(10):1407-18.
65. Tsang NM, Pai PC, Chuang CC, Chuang WC, Tseng CK, Chang KP, Yen TC, Lin JD, Chang JT. Overweight and obesity predict better overall survival rates in cancer patients with distant metastases. *Cancer Med*. 2016;5(4):665-75.
66. Lee DH, Giovannucci EL. The Obesity Paradox in Cancer: Epidemiologic Insights and Perspectives. *Curr Nutr Rep*. 2019;8(3):175-81.
67. Park Y, Peterson LL, Colditz GA. The Plausibility of Obesity Paradox in Cancer-Point. *Cancer Res*. 2018;78(8):1898-903.
68. Quirke P, Williams GT, Ectors N, Ensari A, Piard F, Nagtegaal I. The future of the TNM staging system in colorectal cancer: time for a debate? *The Lancet Oncology*. 2007;8(7):651-7.
69. Spelt L, Andersson B, Nilsson J, Andersson R. Prognostic models for outcome following liver resection for colorectal cancer metastases: A systematic review. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2012;38(1):16-24.
70. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Annals of surgery*. 1999;230(3):309-18; discussion 18-21.
71. Kim SH, Hwang HK, Lee WJ, Kang CM. Identification of an N staging system that predicts oncologic outcome in resected left-sided pancreatic cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(26):e4035.
72. Kanas GP, Taylor A, Primrose JN, Langeberg WJ, Kelsh MA, Mowat FS, Alexander DD, Choti MA, Poston G. Survival after liver resection in metastatic colorectal cancer: review and meta-analysis of prognostic factors. *Clinical epidemiology*. 2012;4:283-301.
73. Elferink MA, Krijnen P, Wouters MW, Lemmens VE, Jansen-Landheer ML, van de Velde CJ, Langendijk JA, Marijnen CA, Siesling S, Tollenaar RA. Variation in treatment and outcome of patients with rectal cancer by region, hospital type and volume in the Netherlands. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2010;36 Suppl 1:S74-82.
74. Pandey S, Vyas GN. Adverse effects of plasma transfusion. *Transfusion*. 2012;52 Suppl 1(Suppl 1):65s-79s.
75. Amato A, Pescatori M. Perioperative blood transfusions for the recurrence of colorectal cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2006(1):Cd005033.
76. Xu D, Fang X, Li Y, Zhang Z, Li Q. Perioperative blood transfusion is one of the factors that affect the prognosis of gastric cancer. *Journal of BUON : official journal of the Balkan Union of Oncology*. 2018;23(3):672-7.
77. Buchner A, Grimm T, Schneevoigt BS, Wittmann G, Kretschmer A, Jokisch F, Grabbert M, Apfelbeck M, Schulz G, Gratzke C, Stief CG, Karl A. Dramatic impact of blood transfusion on cancer-specific survival after radical cystectomy irrespective of tumor stage. *Scandinavian journal of urology*. 2017;51(2):130-6.
78. Patel SV, Brennan KE, Nanji S, Karim S, Merchant S, Booth CM. Peri-operative blood transfusion for resected colon cancer: Practice patterns and outcomes in a population-based study. *Cancer epidemiology*. 2017;51:35-40.

79. Morner ME, Edgren G, Martling A, Gunnarsson U, Egenvall M. Preoperative anaemia and perioperative red blood cell transfusion as prognostic factors for recurrence and mortality in colorectal cancer-a Swedish cohort study. *International journal of colorectal disease*. 2017;32(2):223-32.
80. Kristof K, Büttner B, Grimm A, Mewes C, Schmack B, Popov AF, Ghadimi M, Beissbarth T, Hinz J, Bergmann I, Mansur A. Anaemia requiring red blood cell transfusion is associated with unfavourable 90-day survival in surgical patients with sepsis. *BMC Res Notes*. 2018;11(1):879.
81. Parks R, Gonen M, Kemeny N, Jarnagin W, D'Angelica M, DeMatteo R, Garden OJ, Blumgart LH, Fong Y. Adjuvant chemotherapy improves survival after resection of hepatic colorectal metastases: analysis of data from two continents. *Journal of the American College of Surgeons*. 2007;204(5):753-61; discussion 61-3.
82. Figueras J, Valls C, Rafecas A, Fabregat J, Ramos E, Jaurrieta E. Resection rate and effect of postoperative chemotherapy on survival after surgery for colorectal liver metastases. *The British journal of surgery*. 2001;88(7):980-5.
83. Brandi G, De Lorenzo S, Nannini M, Curti S, Ottone M, Dall'Olio FG, Barbera MA, Pantaleo MA, Biasco G. Adjuvant chemotherapy for resected colorectal cancer metastases: Literature review and meta-analysis. *World journal of gastroenterology*. 2016;22(2):519-33.
84. Andreou A, Aloia TA, Brouquet A, Dickson PV, Zimmitti G, Maru DM, Kopetz S, Loyer EM, Curley SA, Abdalla EK, Vauthey JN. Margin status remains an important determinant of survival after surgical resection of colorectal liver metastases in the era of modern chemotherapy. *Annals of surgery*. 2013;257(6):1079-88.
85. Balducci L. Myelosuppression and its consequences in elderly patients with cancer. *Oncology (Williston Park, NY)*. 2003;17(11 Suppl 11):27-32.
86. Crivellari D, Bonetti M, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD, Rudenstam CM, Thurlimann B, Price KN, Coates AS, Hurny C, Bernhard J, Lindtner J, Collins J, Senn HJ, Cavalli F, Forbes J, Gudgeon A, Simoncini E, Cortes-Funes H, Veronesi A, Fey M, Goldhirsch A. Burdens and benefits of adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil and tamoxifen for elderly patients with breast cancer: the International Breast Cancer Study Group Trial VII. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2000;18(7):1412-22.
87. Balducci L, Hardy CL, Lyman GH. Hemopoietic reserve in the older cancer patient: clinical and economic considerations. *Cancer control : journal of the Moffitt Cancer Center*. 2000;7(6):539-47.
88. Meyers BM, Cosby R, Queresby F, Jonker D. Adjuvant Chemotherapy for Stage II and III Colon Cancer Following Complete Resection: A Cancer Care Ontario Systematic Review. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2017;29(7):459-65.
89. Wang Y, Wang ZQ, Wang FH, Yuan YF, Li BK, Ding PR, Chen G, Wu XJ, Lu ZH, Pan ZZ, Wan DS, Sun P, Yan SM, Xu RH, Li YH. The Role of Adjuvant Chemotherapy for Colorectal Liver Metastasectomy after Pre-Operative Chemotherapy: Is the Treatment Worthwhile? *J Cancer*. 2017;8(7):1179-86.
90. Karagiannis GS, Pastoriza JM, Wang Y, Harney AS, Entenberg D, Pignatelli J, Sharma VP, Xue EA, Cheng E, D'Alfonso TM, Jones JG, Anampa J, Rohan TE, Sparano JA, Condeelis JS, Oktay MH. Neoadjuvant chemotherapy induces breast cancer metastasis through a TMEM-mediated mechanism. *Science translational medicine*. 2017;9(397).
91. Francescone R, Hou V, Grivennikov SI. Cytokines, IBD, and colitis-associated cancer. *Inflammatory bowel diseases*. 2015;21(2):409-18.

92. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature*. 2008;454(7203):436-44.
93. Itzkowitz SH, Yio X. Inflammation and cancer IV. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: the role of inflammation. *American journal of physiology Gastrointestinal and liver physiology*. 2004;287(1):G7-17.
94. Wilkins T, McMechan D, Talukder A. Colorectal Cancer Screening and Prevention. *American family physician*. 2018;97(10):658-65.
95. Neal CP, Mann CD, Sutton CD, Garcea G, Ong SL, Steward WP, Dennison AR, Berry DP. Evaluation of the prognostic value of systemic inflammation and socioeconomic deprivation in patients with resectable colorectal liver metastases. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2009;45(1):56-64.
96. Owens CD, Stoessel K. Surgical site infections: epidemiology, microbiology and prevention. *J Hosp Infect*. 2008;70 Suppl 2:3-10.
97. Hecker A, Reichert M, Reuß CJ, Schmoch T, Riedel JG, Schneck E, Padberg W, Weigand MA, Hecker M. Intra-abdominal sepsis: new definitions and current clinical standards. *Langenbecks Arch Surg*. 2019;404(3):257-71.
98. S2k Leitlinie
Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen – Update 2018.
99. Montravers P, Yung S, Tran-Dinh A. A spotlight on the treatment of intraabdominal infections. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2020;13(5):469-72.
100. Mazuski JE, Tessier JM, May AK, Sawyer RG, Nadler EP, Rosengart MR, Chang PK, O'Neill PJ, Mollen KP, Huston JM, Diaz JJ, Jr., Prince JM. The Surgical Infection Society Revised Guidelines on the Management of Intra-Abdominal Infection. *Surgical infections*. 2017;18(1):1-76.
101. Eckmann C, Dryden M, Montravers P, Kozlov R, Sganga G. Antimicrobial treatment of "complicated" intra-abdominal infections and the new IDSA guidelines ? a commentary and an alternative European approach according to clinical definitions. *Eur J Med Res*. 2011;16(3):115-26.
102. Koch-Institut KfrKuIv-tKbR. Empfehlungen zur Prävention und Kontrolle von Methicillin- resistenten Staphylococcus (MRSA) in medizinischen und pflegerischen Einrichtungen
Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut. *Bundesgesundheitsbl* 2014 · 57:696–732 DOI 10.1007/s00103-014-1980-x
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014. 2014.
103. Lange K, Buerger M, Stallmach A, Bruns T. Effects of Antibiotics on Gut Microbiota. *Digestive diseases (Basel, Switzerland)*. 2016;34(3):260-8.
104. Robert Koch-Institut B. Epidemiologisches Bulletin Nr. 5. Eigenschaften, Häufigkeit und Verbreitung von MRSA in Deutschland 2018
105. Pollack CV, Jr., Amin A, Ford WT, Jr., Finley R, Kaye KS, Nguyen HH, Rybak MJ, Talan D. Acute bacterial skin and skin structure infections (ABSSSI): practice guidelines for management and care transitions in the emergency department and hospital. *J Emerg Med*. 2015;48(4):508-19.
106. Lin S, Melki S, Lisgaris MV, Ahadizadeh EN, Zender CA. Post-operative MRSA infections in head and neck surgery. *American journal of otolaryngology*. 2017;38(4):417-21.
107. Krishna S, Miller LS. Innate and adaptive immune responses against *Staphylococcus aureus* skin infections. *Seminars in immunopathology*. 2012;34(2):261-80.

108. Uzzolino S, Baier P, Riediger H, Rosch S, Hopt UT. [Relevance of MRSA on a Visceral Surgical Intensive Care Unit]. *Zentralblatt für Chirurgie*. 2017;142(2):226-31.
109. Nair GB, Niederman MS. Nosocomial pneumonia: lessons learned. *Critical care clinics*. 2013;29(3):521-46.
110. Dalhoff K, Ewig S, Abele-Horn M, Andreas S, Bauer TT, von Baum H, Deja M, Gastmeier P, Gatermann S, Gerlach H, Grabein B, Hoffken G, Kern W, Kramme E, Lange C, Lorenz J, Mayer K, Nachtigall I, Pletz M, Rohde G, Rosseau S, Schaaf B, Schaumann R, Schreier D, Schutte H, Seifert H, Sitter H, Spies C, Welte T. Adult patients with nosocomial pneumonia: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Deutsches Arzteblatt international*. 2013;110(38):634-40.
111. Sartelli M, Chichom-Mefire A, Labricciosa FM, Hardcastle T, Abu-Zidan FM, Adesunkanmi AK, Ansaloni L, Bala M, Balogh ZJ, Beltran MA, Ben-Ishay O, Biffl WL, Birindelli A, Cainzos MA, Catalini G, Ceresoli M, Che Jusoh A, Chiara O, Coccolini F, Coimbra R, Cortese F, Demetrasvili Z, Di Saverio S, Diaz JJ, Egiev VN, Ferrada P, Fraga GP, Ghannam WM, Lee JG, Gomes CA, Hecker A, Herzog T, Kim JI, Inaba K, Isik A, Karamarkovic A, Kashuk J, Khokha V, Kirkpatrick AW, Kluger Y, Koike K, Kong VY, Leppaniemi A, Machain GM, Maier RV, Marwah S, McFarlane ME, Montori G, Moore EE, Negroi I, Olaoye I, Omari AH, Ordonez CA, Pereira BM, Pereira Junior GA, Pupelis G, Reis T, Sakakhushev B, Sato N, Segovia Lohse HA, Shelat VG, Soreide K, Uhl W, Ulrych J, Van Goor H, Velmahos GC, Yuan KC, Wani I, Weber DG, Zachariah SK, Catena F. The management of intra-abdominal infections from a global perspective: 2017 WSES guidelines for management of intra-abdominal infections. *World journal of emergency surgery : WJES*. 2017;12:29.
112. Simon A, Piechota H, Exner M, Martius J. Katheterassozierte Harnwegsinfektionen - neue KRINKO-Empfehlung zur Prävention. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*. 2015;58(6):515-8.
113. RKI (2012) Robert Koch-Institut B. Deutsche Daten im Rahmen der ersten europäischen Prävalenzerhebung zum Vorkommen nosokomialer Infektionen und zur Antibiotikaaanwendung. *Epidemiologisches Bulletin*. 2012:S 239–40.
114. Badia JM, Casey AL, Petrosillo N, Hudson PM, Mitchell SA, Crosby C. Impact of surgical site infection on healthcare costs and patient outcomes: a systematic review in six European countries. *J Hosp Infect*. 2017;96(1):1-15.
115. Horn F, Henze C, Heidrich K. Interleukin-6 signal transduction and lymphocyte function. *Immunobiology*. 2000;202(2):151-67.
116. Huh JW, Lee WY, Park YA, Cho YB, Kim HC, Yun SH, Chun HK. Oncological outcome of surgical site infection after colorectal cancer surgery. *International journal of colorectal disease*. 2019;34(2):277-83.
117. Remark R, Alifano M, Cremer I, Lupo A, Dieu-Nosjean MC, Riquet M, Crozet L, Ouakrim H, Goc J, Cazes A, Flejou JF, Gibault L, Verkarre V, Regnard JF, Pages ON, Oudard S, Mlecnik B, Sautes-Fridman C, Fridman WH, Damotte D. Characteristics and clinical impacts of the immune environments in colorectal and renal cell carcinoma lung metastases: influence of tumor origin. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2013;19(15):4079-91.
118. Knapp S. Diabetes and infection: is there a link?--A mini-review. *Gerontology*. 2013;59(2):99-104.
119. Shlomai G, Neel B, LeRoith D, Gallagher EJ. Type 2 Diabetes Mellitus and Cancer: The Role of Pharmacotherapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016;34(35):4261-9.

120. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, Bergenstal RM, Gapstur SM, Habel LA, Pollak M, Regensteiner JG, Yee D. Diabetes and cancer: a consensus report. *Diabetes care*. 2010;33(7):1674-85.
121. Bomfim GF, Rodrigues FL, Carneiro FS. Are the innate and adaptive immune systems setting hypertension on fire? *Pharmacological research*. 2017;117:377-93.
122. Scilletta R, Pagano D, Spada M, Mongiovi S, Pesce A, Portale TR, Guardabasso V, Puleo S, Gruttadauria S. Comparative analysis of the incidence of surgical site infections in patients with liver resection for colorectal hepatic metastases after neoadjuvant chemotherapy. *The Journal of surgical research*. 2014;188(1):183-9.
123. Lei PR, Liao JW, Ruan Y, Yang XF, Hu KP, Liu JP, Chen TF. Risk factors analysis for surgical site infection following elective colorectal resection: a retrospective regression analysis. *Chinese medical journal*. 2020;133(5):571-6.
124. Accardi G, Caruso C. Immune-inflammatory responses in the elderly: an update. *Immunity & ageing : I & A*. 2018;15:11.
125. Fulop T, Dupuis G, Witkowski JM, Larbi A. The Role of Immunosenescence in the Development of Age-Related Diseases. *Revista de investigacion clinica; organo del Hospital de Enfermedades de la Nutricion*. 2016;68(2):84-91.
126. Lundy J, Ford CM. Surgery, trauma and immune suppression. Evolving the mechanism. *Annals of surgery*. 1983;197(4):434-8.
127. Moreno Elola-Olaso A, Davenport DL, Hundley JC, Daily MF, Gedaly R. Predictors of surgical site infection after liver resection: a multicentre analysis using National Surgical Quality Improvement Program data. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2012;14(2):136-41.
128. Cheng H, Chen BP, Soleas IM, Ferko NC, Cameron CG, Hinoul P. Prolonged Operative Duration Increases Risk of Surgical Site Infections: A Systematic Review. *Surgical infections*. 2017;18(6):722-35.
129. Pessaux P, Regimbeau JM, Dondero F, Plasse M, Mantz J, Belghiti J. Randomized clinical trial evaluating the need for routine nasogastric decompression after elective hepatic resection. *The British journal of surgery*. 2007;94(3):297-303.
130. Wong-Lun-Hing EM, van Woerden V, Lodewick TM, Bemelmans MHA, Olde Damink SWM, Dejong CHC, van Dam RM. Abandoning Prophylactic Abdominal Drainage after Hepatic Surgery: 10 Years of No-Drain Policy in an Enhanced Recovery after Surgery Environment. *Digestive surgery*. 2017;34(5):411-20.
131. McMillan DC. The systemic inflammation-based Glasgow Prognostic Score: a decade of experience in patients with cancer. *Cancer treatment reviews*. 2013;39(5):534-40.
132. Hassoun A, Linden PK, Friedman B. Incidence, prevalence, and management of MRSA bacteremia across patient populations-a review of recent developments in MRSA management and treatment. *Critical care (London, England)*. 2017;21(1):211.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Alina Roxana Noltsch, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Der Einfluss infektiöser postoperativer Komplikationen auf das Ergebnis nach Resektion kolorektaler Lebermetastasen“/„The impact of postoperative infectious complications on survival after resection of colorectal liver metastases“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Erstbetreuer, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§ 156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste

Alina Roxana Noltsch, Andreas D. Ebert, Matthias David.

Geschichte der Gynäkologie. Historische Entwicklung. Beeinflussung der Frühgeburtlichkeit durch Pessare – zur Entstehungsgeschichte eines wiederentdeckten geburtshilflichen Behandlungskonzepts.

Geburtshilfe Frauenheilkunde 2015; Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York, 75(06): 553-555, DOI: 10.1055/s-0035-1546148.

Andreas Andreou , Sebastian Knitter , Fritz Klein , Thomas Malinka , Moritz Schmelzle , Benjamin Struecker , Rosa B Schmuck , Alina Roxana Noltsch , Daniela Lee , Uwe Pelzer , Timm Denecke , Johann Pratschke , Marcus Bahra.:

The role of hepatectomy for synchronous liver metastases from pancreatic adenocarcinoma. Surgical Oncology, Volume 27, Issue 4, December 2018, Pages 688-694

Danksagung

Mein Dank gilt zunächst Herrn Prof. Dr. Johann Pratschke dafür, dass die Arbeit an seiner Klinik durchgeführt werden konnte.

Die Anregung zum Thema der vorgelegten Dissertation verdanke ich Prof. Dr. Moritz Schmelzle, PD Dr. Andreas Andreou und Dr. Benjamin Strücker, aktuelle und ehemalige Mitarbeiter der Chirurgischen Klinik am Campus Virchow – Klinikum der Charité – Universitätsmedizin Berlin. Mein Dank gilt besonders Sebastian Knitter und PD Dr. Andreas Andreou für ihre kontinuierlichen Hilfen, Anregungen und Korrekturen.

Ein weiterer Dank gebührt den Mitarbeitern der Statistik-Ambulanz, insbesondere Frau Dörte Huscher.

Zuletzt danke ich meiner Familie und Freunden für ihre Unterstützung, insbesondere meinem Freund Thomas Höppel für seine Hilfe bei der Formatierung.